

2020

VALIDITE DE LA CLASSIFICATION ANN ARBOR POUR LE LYMPHOME CANIN NON HODGKINIEN

THESE

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 27 novembre 2020

devant

la Faculté de Médecine de Nantes

par

Grégory BOUILLET

Né le 14 février 1995 à Saint-Herblain (44)

JURY

Président : Monsieur Yves MAUGARS, Professeur à la faculté de Médecine de Nantes

Membres : Madame Catherine IBISCH, Maître de conférences à ONIRIS

Madame Odile SENECAAT, Maître de conférences à ONIRIS

2020

VALIDITE DE LA CLASSIFICATION ANN ARBOR POUR LE LYMPHOME CANIN NON HODGKINIEN

THESE

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 27 novembre 2020

devant

la Faculté de Médecine de Nantes

par

Grégory BOUILLET

Né le 14 février 1995 à Saint-Herblain (44)

JURY

Président : Monsieur Yves MAUGARS, Professeur à la faculté de Médecine de Nantes

Membres : Madame Catherine IBISCH, Maître de conférences à ONIRIS

Madame Odile SENECAAT, Maître de conférences à ONIRIS

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : Hervé POULIQUEN - Adjoint : Emmanuel JAFFRES

Nutrition et Endocrinologie	Patrick NGUYEN (Pr)
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Martine KAMMERER (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr) Antoine ROSTANG (MCC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Julie HERVE (MC) Lionel MARTIGNAT (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme ABADIE (MC) Marie-Anne COLLE (Pr) Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	Hervé SEBBAG (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément CATANEO (MC) Joëlle GRUA (MC) Laurent LE THUAUT (MC) Carole PROST (Pr) Thierry SEROT (Pr) Florence TEXIER (MC)
Microbiotech	Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC) Mathilde MOSSER (MC) Hervé PREVOST (Pr) Raouf TAREB (MCC)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : Alain CHAUVIN - Adjoint : Raphaël GUATTEO

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Ségoène CALVEZ (MC) Christine FOURICHON (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Lucile MARTIN (Pr) Nora NAVARRO-GONZALEZ (MCC)
Infectiologie	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Carole PEREZ (MC) Nadine RAVINET (MC) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien ASSIE (MC) Catherine BELLOC (Pr) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Anne RELUN (MC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Eric DROMIGNY (MC HDR) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Catherine MAGRAS (Pr) Marie-France PILET (Pr) Fanny RENOIS-MEURENS (MC)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : Catherine IBISCH - Adjoint : Olivier GAUTHIER

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MCC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (MC HDR) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR) Caroline TESSIER* (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick BOURDEAU (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora BOUHSINA (MCC) Nicolas CHOUIN (MC) Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Catherine IBISCH (MC) Françoise ROUX (Pr) Odile SENECA (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR) Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : Michel SEMENOU - Adjointe : Pascal BARILLOT (MC)

Mathématiques, Statistiques, Informatique	Véronique CARIOU (MC) Philippe COURCOUX (MC) El Mostafa QANNARI (Pr) Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (Pr Ag.) Evelyne VIGNEAU (Pr)
Economie, gestion	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MCC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia EL MAHJOUB (MC) Jean-Marc FERRANDI (Pr) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. cont.) Shaun MEEHAN (Ens. cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (Ens. Cont.)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : Olivier ROUAUD - Adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Vanessa JURY (MC) Alain LEBAIL (Pr) Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)	Sébastien CURET PLOQUIN (MC) Dominique DELLA VALLE (MC HDR) Michel HAVET (Pr) Emilie KORBEL (MC) Catherine LOISEL (MC) Olivier ROUAUD (Pr) Eve-Anne NORWOOD (MCC)
---	---

REMERCIEMENTS

A Monsieur Yves MAUGARS,
Professeur en Rhumatologie à la faculté de Médecine de Nantes,
Pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de thèse,
Remerciements et hommages respectueux.

A Madame Catherine IBISCH,
Maître de conférences en Cancérologie à Oniris,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant, pour m'avoir accompagné tout au long de sa rédaction et pour toutes les relectures de ce travail,
Sincères remerciements.

A Madame Odile SENECAT,
Maître de conférences en Médecine Interne à Oniris,
Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour votre accompagnement dans mon internat, pour votre gentillesse et votre pédagogie,
Sincères remerciements.

A Madame Frédérique N'GUYEN,
Maître de conférences en Histologie et Anatomie Pathologique à Oniris,
Pour vos conseils dans la réalisation de cette thèse et pour le partage des données ayant permis sa réalisation,
Sincères remerciements.

A Madame Chantal THORIN,
Professeur Agrégé en Mathématiques et Statistiques à Oniris,
Pour vos conseils et votre aide dans l'analyse statistique des données,
Sincères remerciements.

Sincères remerciements au Dr Laetitia JAILLARDON pour nous avoir fourni les données de race du laboratoire LabOniris sur les années concernées par notre étude.

Sincères remerciements au Dr Jérémie FOUREL et à tous ceux ayant participé au recueil des informations ayant servi de point de départ à la base de données de cette thèse.

A ma famille,

A mes parents, pour votre soutien et votre aide tout au long de mes études et ce (long) projet d'être docteur vétérinaire, tout cela n'aurait pas été possible sans vous,

A ma sœur, pour qui j'espère toujours être là malgré nos conflits passés,

A mes grands-parents, pour votre soutien constant, pour avoir toujours été derrière moi peu importe les situations. Vous pourrez enfin dire que votre petit-fils est docteur et je sais que vous en êtes fiers,

A ma tante, qui aurait été fière de voir ce travail qui conclut mon rêve d'enfant...

A mes amis,

A Laure-Hélène, parce que 11 ans ce n'est pas rien. Je ne sais pas qui aurait pu parier sur ça, une bien étrange rencontre et alchimie mais qui ne m'apporte que des bonnes choses. J'espère que cela continuera au-moins aussi longtemps, il faut juste qu'on arrive à se revoir un jour !

A la Brochette De l'Ambiance, sans qui ces années auraient été bien monotones, j'espère que l'on saura rester proches malgré la distance,

A Alexia, pour nos indénombrables heures en CM, pour nos conversations parfois très spirituelles parfois pas du tout mais toujours passionnantes, pour ces photos de soirée parfaites,

A Cylia, pour notre projet avorté décidé sur un coup de tête mais qui nous a permis de partager tant de choses, pour nos conversations jusqu'à des heures indécentes, pour tous nos fous rires,

A Edwige, pour avoir su m'entraîner à tes côtés dans ce superbe projet et toute la confiance que tu as placée en moi à cette occasion, pour adhésion à mes petites blagues plus fines les unes que les autres,

A François, pour toutes ces parties de baby-foot, ces parties de billards et autres heures de CM rendues plus passionnantes, pour ces apéros et ces repas dont tu as le secret,

A Max, pour ce même humour que l'on partage et qui nous fait tant rire malgré le dépit des autres, pour tes barbecues et autres soirées ainsi que pour ta générosité sans bornes,

A Maxime, co-poulot, co-promo, co-pain, co-interne, la liste est longue, j'espère qu'elle ne s'arrêtera pas là ! Pour tout ce que l'on peut partager, pour notre amitié et nos délires,

A Mélyss, pour ta joie de vivre, pour notre complicité, pour tous ces moments où tu m'as aidé à y voir plus clair par ton soutien,

A Pierre, pour ta bonne humeur et ta force tranquille, encore toutes mes félicitations,

A tous ceux rencontrés par l'ENVN qui ont aussi marqué ces dernières années,

A Audrey, pour ton amitié sans conditions, pour ces soirées films et tous ces petits moments,

A Cédric, pour tes projets un peu fous, pour ton aide en toute situation et pour toutes ces soirées partagées,

A Marianne, pour cette amitié vache qui nous caractérise, j'espère devoir te supporter encore longtemps,

A mes co-parrains, pour ces années de poulottage partagées avec vous et ces soirées mémorables,

A mes poulots, pour avoir profité à fond avec nous, au plaisir de vous croiser en clinique ou ailleurs,

A mes parrains Aéros, pour m'avoir offert ce magnifique poulottage dans la folie qui vous caractérise,

A mes amis de prépa, grâce à qui ces 3 années sont parmi les meilleures de ma vie, cela n'aurait pas été pareil sans vous,

Aux vétérinaires et ASV que j'ai rencontrés,

Aux Drs Chambrillon, Lisner et Spreux, pour tous les stages que vous m'avez permis de faire à vos côtés, pour toutes les choses que vous avez pu m'apprendre mais surtout, pour avoir su m'encourager sur cette voie,

Au SHU Vétérinaire, pour votre accueil chaleureux et toutes les connaissances apportées ainsi que votre soutien constant,

A la Clinique Vétérinaire des Embruns, pour m'avoir offert mon premier poste et m'avoir permis de faire mes premiers pas dans ce métier,

A la Clinique Vétérinaire de Gencay, pour ce superbe été parmi vous, pour la confiance accordée et pour tous vos conseils,

A mes co-internes, je ne doute pas de passer une superbe année à vos côtés, cela a déjà bien commencé !

A Charlotte, pour ces deux années à tes côtés, pour tous ces fous rires et toutes les choses que l'on peut avoir en commun, pour avoir réussi à me partager avec ma thèse tous ces derniers mois, pour ta patience et ton amour, je t'aime,

Ainsi qu'à **toutes les autres personnes qui ont marqué ma vie** de près ou de loin,

Merci énormément !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	29
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	31
I / PRESENTATION DU LYMPHOME NON HODGKINIEN	32
A - Définition.....	32
B - Histogénèse	32
1. Présentation générale des lymphocytes.....	32
2. Histogénèse des lymphomes B	33
a) Ontogénèse et différenciation des lymphocytes B.....	33
b) Lymphomagénèse B.....	36
3. Histogénèse des lymphomes T/NK.....	37
a) Ontogénèse et différenciation des lymphocytes T/NK.....	37
b) Lymphomagénèse T/NK.....	39
C - Epidémiologie	41
1. Chez l'homme	41
a) Incidence	41
b) Sexe.....	43
c) Age.....	43
d) Ethnies	44
e) Mortalité et survie	45
2. Chez le chien.....	45
a) Incidence	45
b) Sexe.....	47
c) Age.....	47
d) Races.....	47
e) Mortalité et survie	47
D - Etiologie	48
1. Chez l'homme	48
2. Chez le chien.....	49
E - Classification des lymphomes.....	49
1. Classification chez l'homme	49
a) Les premières descriptions	50
b) Classification de Gall & Mallory (1942).....	50
c) Classification de Rappaport (1966)	50
d) Classification de Lukes & Collins et classification de Kiel (1974)	50
e) Formulation de travail à usage clinique ou Working Formulation (1982).....	51
f) Classification de Kiel actualisée (1988).....	52
g) Classification REAL (Revised European-American Lymphoma) (1994)	53
h) Classifications WHO 2001, 2008 et 2016.....	54
2. Classification chez le chien	56
a) Classification anatomique.....	56
b) Classification canine d'après la classification Rappaport	56
c) Classifications canines d'après la Working Formulation et la classification de Kiel actualisée	57
d) Classification canine d'après les classifications REAL et WHO	57
II / DIAGNOSTIC.....	58
A - Diagnostic clinique	58
1. Chez l'homme	58

2. Chez le chien.....	58
B - Diagnostic anatomo-pathologique	59
1. Chez l'homme.....	59
2. Chez le chien.....	60
C - Diagnostic par biologie moléculaire.....	62
1. Chez l'homme.....	62
2. Chez le chien.....	62
III / PRONOSTIC	63
A - Chez l'Homme.....	63
1. Facteurs pronostiques cliniques.....	63
a) Le type anatomopathologique.....	63
b) Le stade clinique Ann Arbor.....	63
2. Index pronostiques	65
a) Index Pronostique International (IPI).....	65
b) Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	66
c) Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI).....	67
B - Chez le chien	68
1. Le type anatomopathologique.....	68
2. Facteurs pronostiques cliniques.....	69
3. Le stade clinique WHO	70
SECONDE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	73
INTRODUCTION	74
MATERIEL ET METHODES.....	74
I / SELECTION DES CAS	74
II / DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE	74
A - Techniques histologiques	74
B - Techniques immunohistochimiques	74
III / ORGANISATION DES DONNEES	75
A - Données épidémiologiques.....	75
1. Sexe	75
2. Races et catégories raciales	76
3. Format.....	76
4. Age au diagnostic.....	76
B - Données cliniques	76
1. Date du diagnostic	76
2. Adénomégalie.....	76
3. Atteinte organique.....	77
4. Signes généraux.....	77
5. Modifications hématologiques	77
6. Modifications biochimiques	78
7. Stade clinique WHO	78
8. Stade clinique Ann Arbor	78
C - Données thérapeutiques.....	79
1. Mise en place d'un traitement.....	79
2. Type de traitement	79
3. Réponse au traitement.....	79
D - Devenir.....	80
1. Durée de rémission	80

2. Statut en fin de suivi	80
3. Durée de survie.....	80
E - Données anatomopathologiques.....	81
IV / EXPLOITATION DES RESULTATS	81
RESULTATS	83
I / ETUDE DESCRIPTIVE DE LA SERIE DE CAS.....	83
A - Description épidémiologique de la population étudiée.....	83
1. Répartition selon l'âge	83
2. Répartition selon le sexe	83
3. Répartition selon la race	84
4. Répartition selon le format	85
B - Description clinique de la population étudiée.....	86
1. Adénomégalie.....	86
2. Atteinte organique.....	87
3. Signes cliniques.....	87
4. Modifications hématologiques	88
5. Modifications biochimiques	88
6. Stade et sous-stade clinique WHO	89
7. Stade et sous-stade clinique Ann Arbor	91
8. Comparaison entre les stades cliniques	92
C - Description thérapeutique de la population étudiée.....	93
1. Mise en place d'un traitement.....	93
2. Traitement mis en place.....	93
D - Evolution du lymphome et mortalité	94
1. Réponse thérapeutique.....	94
2. Durée de rémission	95
3. Taux de rémission	95
4. Survie et cause de la mort	96
5. Taux de survie spécifique	96
E - Description anatomopathologique de la population étudiée.....	97
II / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA REMISSION	97
A - Facteurs épidémiologiques	98
B - Signes cliniques	98
1. Adénomégalie.....	98
2. Atteinte organique.....	100
3. Signes généraux.....	101
C - Modifications hématologiques et biochimiques.....	102
D - Classification WHO canine	103
1. Stade clinique	103
2. Groupe de stade	104
3. Sous-stade clinique	105
4. Groupe de sous-stade	105
E - Classification Ann Arbor.....	106
1. Stade clinique	106
2. Groupe de stade	107
3. Sous-stade clinique	108
4. Groupe de sous-stade	108
F - Thérapeutique.....	109
1. Traitement.....	109
2. Type de traitement	110

3. Réponse thérapeutique.....	111
G - Immunophénotype	111
III / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA SURVIE GLOBALE.....	111
A - Facteurs épidémiologiques	112
B - Symptômes cliniques.....	112
1. Adénomégalie.....	113
2. Atteinte organique.....	113
3. Signes généraux	115
C - Modifications hématologiques et biochimiques.....	118
D - Classification WHO canine	118
1. Stade.....	119
2. Groupe de stade	119
3. Sous-stade clinique	120
4. Groupe de sous-stade	120
E - Classification Ann Arbor.....	121
1. Stade clinique	121
2. Groupe de stade	122
3. Sous-stade clinique	123
4. Groupe de sous-stade	123
F - Thérapeutique.....	124
1. Traitement.....	124
2. Type de traitement	125
3. Réponse thérapeutique.....	126
G - Immunophénotype	126
IV / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA SURVIE SPECIFIQUE.....	127
A - Facteurs épidémiologiques	127
B - Symptômes cliniques.....	127
1. Adénomégalie.....	128
2. Atteinte organique.....	129
3. Signes généraux.....	130
C - Modifications hématologiques et biochimiques.....	133
D - Classification WHO canine	134
1. Stade clinique	134
2. Groupe de stade	135
3. Sous-stade clinique	136
4. Groupe de sous-stade	137
E - Classification Ann Arbor.....	138
1. Stade clinique	138
2. Groupe de stade	139
3. Sous-stade clinique	139
4. Groupe de sous-stade	140
F - Thérapeutique.....	141
1. Traitement.....	141
2. Type de traitement	142
3. Réponse thérapeutique.....	143
G - Immunophénotype	143
DISCUSSION.....	145
I / LIMITES DE L'ETUDE	145
II / CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	145

III / FACTEURS PRONOSTIQUES	147
IV / PERTINENCE DE LA CLASSIFICATION ANN ARBOR.....	149
CONCLUSION	150
ANNEXES	151
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	159

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Récepteur des cellules B d'après (RYE et al., 2017)	33
Figure 2 : Récepteur des cellules T d'après (RYE et al., 2017).....	33
Figure 3 : Ontogénèse des lymphocytes B modifié d'après (NEMAZEE, 2006)	34
Figure 4 : Circulation des lymphocytes B sans stimulation antigénique d'après (PARHAM, 2015).....	35
Figure 5 : Activation antigénique et différenciation des lymphocytes B d'après (PARHAM, 2015).....	35
Figure 6 : Evolution des marqueurs membranaires connus au cours de l'ontogénèse B d'après (JAFFE et al., 2017).....	36
Figure 7 : Différenciation normale des cellules B et son lien avec les principales néoplasies B d'après (JAFFE et al., 2017).....	37
Figure 8 : Ontogénèse des lymphocytes T modifiée d'après (NEMAZEE, 2006)	38
Figure 9 : Evolution des marqueurs membranaires connus au cours de l'ontogénèse T d'après (JAFFE et al., 2017).....	39
Figure 10 : Différenciation normale des cellules T/NK et son lien avec les principales néoplasies T/NK d'après (JAFFE et al., 2017)	40
Figure 11 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancer en France en 2018, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)	41
Figure 12 : Incidence standardisée des LNH dans le monde en 2018 selon l'IDH, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)	41
Figure 13 : Incidence standardisée des LNH dans le monde en 2018 selon le revenu moyen, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018).....	42
Figure 14 : Evolution de l'incidence standardisée des LNH dans le monde, chez l'homme, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2019a).....	42
Figure 15 : Répartition des LNH chez l'Homme d'après (ITO, FRANTZ et MODIANO, 2014)	43
Figure 16 : Incidence standardisée des LNH en France en 2018 en fonction de la classe d'âge, tous sexes, d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018).....	44
Figure 17 : Incidence standardisée des LNH entre 2013 et 2017 aux Etats-Unis par ethnies et par sexe d'après (National Cancer Institute, 2019).....	44
Figure 18 : Evolution de la mortalité standardisée des LNH en France, tous âges, tous sexes d'après (International Agency for Research on Cancer, 2019b).....	45
Figure 19 : Répartition des LNH chez le chien d'après (ITO, FRANTZ et MODIANO, 2014)	46
Figure 20 : Distribution des LNH selon la race chez le chien d'après (MODIANO et al., 2005)	46
Figure 21 : Incidence annuelle des LNH canins en fonction de l'âge d'après (MERLO et al., 2008)	47
Figure 22 : Classification immunohistochimique selon l'algorithme de Hans d'après (HAMLIN et WISNIEWSKI, 2017).....	60
Figure 23 : Principaux CD utilisés chez le chien d'après (VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017)	61
Figure 24 : Courbes de survie et de rémission selon le stade clinique Ann Arbor d'après (ROSENBERG, 1977)	64
Figure 25 : Répartitions des régions des noeuds lymphatiques d'après (National Cancer Institute, 2018)	64
Figure 26 : Courbe de survie selon le score FLIPI d'après (SOLAL-CELIGNY et al., 2004)	67
Figure 27 : Courbe de survie selon le score MIPI d'après (HOSTER et al., 2008)	67
Figure 28 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-type de lymphome chez des chiens traités par chimiothérapie d'après (PONCE et al., 2004).....	68
Figure 29 : Courbe de survie selon le grade du lymphome chez le chien d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).....	68
Figure 30 : Courbe de survie en fonction de la présence d'anémie d'après (DAVIES et al., 2018).....	69
Figure 31 : Schéma anatomique codé par couleurs des régions de drainage lymphatique chez le chien d'après (SUAMI et al., 2013).....	70
Figure 32 : Courbe de survie selon le sous-stade clinique chez le chien d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013)	71
Figure 33 : Schématisation du fonctionnement du système de révélation Optiview DAB IHC.....	75
Figure 34 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'âge au moment du diagnostic (n=312)	83
Figure 35 : Répartition des cas étudiés en fonction du sexe (n=312)	83
Figure 36 : Répartition des cas étudiés en fonction de la race (n=312).....	84
Figure 37 : Comparaison de la cohorte étudiée avec une population canine de référence	85
Figure 38 : Répartition des cas étudiés selon le format (n=312)	86
Figure 39 : Localisation de l'adénomégalie par rapport au diaphragme chez les chiens présentant une adénomégalie (n=273).....	86
Figure 40 : Fréquence de présentation de signes cliniques autres que l'adénopathie au moment du diagnostic (n=312).....	87
Figure 41 : Fréquence d'observation de modifications hématologiques au moment du diagnostic (n=151).....	88
Figure 42 : Histogramme des modifications hématologiques observées au moment du diagnostic clinique	88
Figure 43 : Fréquence d'observation de modifications biochimiques au moment du diagnostic (n=114).....	89
Figure 44 : Histogramme des modifications biochimiques observées au moment du diagnostic clinique.....	89
Figure 45 : Répartition du stade clinique WHO (n=312)	90

Figure 46 : Répartition du sous-stade clinique WHO (n=312)	90
Figure 47 : Répartition des groupes de sous-stade clinique WHO (n=312)	91
Figure 48 : Répartition du stade clinique Ann Arbor (n=312)	91
Figure 49 : Répartition du sous-stade clinique Ann Arbor (n=312)	92
Figure 50 : Répartition des groupes de sous-stade clinique Ann Arbor (n=312)	92
Figure 51 : Fréquence de mise en place d'un traitement (n=312)	93
Figure 52 : Fréquence des différents traitements mis en place (n=284)	94
Figure 53 : Réponse thérapeutique chez les animaux traités tous traitements confondus (n=284)	95
Figure 54 : Taux de rémission chez les chiens traités (n=284)	95
Figure 55 : Taux de survie spécifique post-diagnostic (n=301)	96
Figure 56 : Répartition phénotypique des cas étudiés (n=312)	97
Figure 57 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) et pour les chiens traités (n=284)	97
Figure 58 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence d'une atteinte ganglionnaire ou non pour les chiens traités (n=284)	99
Figure 59 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes	99
Figure 60 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la localisation de l'adénomégalie	100
Figure 61 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une atteinte hépatique	100
Figure 62 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non de signes généraux	101
Figure 63 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie	102
Figure 64 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'un amaigrissement	102
Figure 65 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une thrombopénie	103
Figure 66 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique WHO canine	104
Figure 67 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de stade WHO canine	104
Figure 68 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le sous-stade clinique WHO canine	105
Figure 69 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de sous-stade WHO canine	106
Figure 70 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique Ann Arbor	107
Figure 71 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de stade Ann Arbor	107
Figure 72 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique Ann Arbor	108
Figure 73 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de sous-stade Ann Arbor	109
Figure 74 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la mise en place ou non d'un traitement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	110
Figure 75 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le type de traitement instauré chez les chiens traités (n=284)	110
Figure 76 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la réponse thérapeutique chez les chiens traités (n=284)	111
Figure 77 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) et pour les chiens traités (n=284)	112
Figure 78 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes	113
Figure 79 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la localisation de l'adénomégalie	113
Figure 80 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte hépatique pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	114
Figure 81 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte pulmonaire pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	114
Figure 82 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non de signes généraux	115
Figure 83 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie ..	115
Figure 84 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'un amaigrissement	116
Figure 85 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une hyperthermie	116
Figure 86 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une diarrhée	116
Figure 87 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non de vomissements pour les chiens traités (n=284)	117
Figure 88 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une apathie ou d'un abattement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	117
Figure 89 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une thrombopénie	118
Figure 90 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le stade clinique WHO canine	119
Figure 91 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de stade WHO canine	119
Figure 92 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-stade clinique WHO canine	120
Figure 93 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de sous-stade WHO canine	121

Figure 94 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le stade clinique Ann Arbor.....	122
Figure 95 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de stade Ann Arbor	122
Figure 96 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-stade clinique Ann Arbor.....	123
Figure 97 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de sous-stade Ann Arbor	124
Figure 98 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la mise en place d'un traitement ou non pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	125
Figure 99 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le type de traitement instauré pour les chiens traités (n=284).....	125
Figure 100 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la réponse thérapeutique pour les chiens traités (n=284).....	126
Figure 101 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique	127
Figure 102 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes	128
Figure 103 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la localisation de l'adénomégalie	129
Figure 104 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une atteinte hépatique pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	129
Figure 105 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence d'une atteinte pulmonaire pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	130
Figure 106 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de signes généraux.....	130
Figure 107 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie	131
Figure 108 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'un amaigrissement....	131
Figure 109 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de vomissements	132
Figure 110 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de diarrhée	132
Figure 111 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une hyperthermie pour les chiens traités (n=284)	133
Figure 112 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une apathie ou d'un abattement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	133
Figure 113 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une thrombopénie pour les chiens étudiés dont les plaquettes ont été évaluées (n=151)	134
Figure 114 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le stade clinique WHO canine.....	135
Figure 115 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de stade WHO canine.....	135
Figure 116 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le sous-stade clinique WHO canine.....	136
Figure 117 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de sous-stade WHO canine	137
Figure 118 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le stade clinique Ann Arbor.....	138
Figure 119 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de stade Ann Arbor.....	139
Figure 120 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le sous-stade clinique Ann Arbor.....	140
Figure 121 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de sous-stade Ann Arbor	141
Figure 122 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la mise en place d'un traitement ou non pour les chiens étudiés (n=312).....	142
Figure 123 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le type de traitement instauré pour les chiens traités (n=284)	142
Figure 124 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la réponse thérapeutique pour les chiens étudiés (n=284)	143

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Description des 5 classes fonctionnelles des lymphocytes T effecteurs	39
Tableau II : Classification de Rappaport d'après (PARODI, 2001).....	50
Tableau III : Classification de Lukes & Collins d'après (FOUCAR et al., 1982)	51
Tableau IV : Classification de Kiel d'après (PARODI, 2001).....	51
Tableau V : Working Formulation d'après (PARODI, 2001).....	52
Tableau VI : Classification de Kiel actualisée d'après (STANSFELD et al., 1988)	52
Tableau VII : Classification REAL d'après (HARRIS et al., 1994)	53
Tableau VIII : Classification pronostique des LNH reconnus dans la classification REAL d'après (SKARIN et DORFMAN, 1997)	54
Tableau IX : Classification WHO 2016 d'après (BRUNEAU, CANIONI et JO MOLINA, 2017).....	55
Tableau X : Classification anatomique des LNH canins d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013)	56
Tableau XI : Classification WHO des lymphomes canins d'après (VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017)	57
Tableau XII : Anomalies génétiques recherchées les plus communes d'après (JAFFE et al., 2017)	62
Tableau XIII : Classification Ann Arbor d'après (ARMITAGE, 2005)	63
Tableau XIV : Score de performance ECOG d'après (OKEN et al., 1982).....	65
Tableau XV : Pronostic selon l'Index Pronostic International d'après (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993)	65
Tableau XVI : Pronostic selon l'Index Pronostic International ajusté à l'âge d'après (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993)	66
Tableau XVII : Comparaison pronostic de l'IPI et sa version révisée d'après (SEHN et al., 2007)	66
Tableau XVIII : Pronostic selon le score FLIPI d'après (SOLAL-CELIGNY et al., 2004)	66
Tableau XIX : Score pronostic des facteurs du MIPI d'après (HOSTER et al., 2008)	67
Tableau XX : Stade clinique WHO des LNH canins d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).....	70
Tableau XXI : Marqueurs et protocoles utilisés.....	75
Tableau XXII : Répartition des cas étudiés en fonction du groupe de race (n=260).....	85
Tableau XXIII : Répartition des atteintes organiques chez les cas étudiés (n=312).....	87
Tableau XXIV : Signes cliniques les plus fréquemment observés au moment du diagnostic (n=312)	87
Tableau XXV : Modifications hématologiques au moment du diagnostic clinique	88
Tableau XXVI : Modifications biochimiques au moment du diagnostic clinique (n=312)	89
Tableau XXVII : Répartition comparée des stades cliniques entre les classifications Ann Arbor et WHO canine	93
Tableau XXVIII : Répartition comparée des sous-stades cliniques entre les classifications Ann Arbor et WHO canine.....	93
Tableau XXIX : Réponse thérapeutique selon le traitement instauré (n=312)	94
Tableau XXX : Durée de rémission selon le traitement instauré (n=116).....	95
Tableau XXXI : Durées et médianes de survie (n=312).....	96
Tableau XXXII : Résultats des tests du log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques intervenant dans la durée de rémission.....	98
Tableau XXXIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des signes cliniques dans la durée de rémission	98
Tableau XXXIV : Taux et médiane de rémission en fonction de la présence ou non d'une adénomégalie chez les chiens traités (n=284).....	99
Tableau XXXV : Taux et médianes de rémission selon la présence ou non de signes généraux.....	101
Tableau XXXVI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines intervenant dans la durée de rémission.....	103
Tableau XXXVII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de rémission	103
Tableau XXXVIII : Moyenne des durées de rémission en fonction du groupe de stade WHO canine.....	104
Tableau XXXIX : Taux et médianes de rémission selon le sous-stade clinique WHO	105
Tableau XL : Taux de rémission à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine	106
Tableau XLI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de rémission	106
Tableau XLII : Moyenne des durées de rémission selon le stade Ann Arbor	107
Tableau XLIII : Taux et médianes de rémission selon le groupe de stade Ann Arbor.....	108
Tableau XLIV : Taux et médianes de rémission selon le sous-stade clinique Ann Arbor	108
Tableau XLV : Moyennes de durée de rémission selon le groupe de sous-stade Ann Arbor	109
Tableau XLVI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du traitement dans la durée de rémission.....	109
Tableau XLVII : Taux et médianes de rémission selon le type de traitement mis en place	110
Tableau XLVIII : Taux et médianes de rémission selon la réponse thérapeutique observée	111

Tableau XLIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de rémission.....	111
Tableau L : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques dans la durée de survie globale.....	112
Tableau LI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des symptômes cliniques présents au diagnostic dans la durée de survie globale.....	112
Tableau LII : Taux et médianes de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte hépatique ou d'une atteinte pulmonaire chez l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	114
Tableau LIII : Taux de survie globale selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie, d'un amaigrissement, d'une hyperthermie ou d'une diarrhée au diagnostic.....	117
Tableau LIV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines dans la durée de survie globale.....	118
Tableau LV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de survie globale.....	118
Tableau LVI : Médianes de survie globale en fonction du groupe de stade WHO canine.....	120
Tableau LVII : Taux et médiane de survie globale selon le sous-stade clinique WHO canine.....	120
Tableau LVIII : Taux de survie globale à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine.....	121
Tableau LIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de survie globale.....	121
Tableau LX : Moyennes de durée de survie globale selon le stade clinique Ann Arbor.....	122
Tableau LXI : Taux et médianes de survie globale selon le groupe de stade Ann Arbor.....	123
Tableau LXII : Taux et médianes de survie globale selon le sous-stade Ann Arbor.....	123
Tableau LXIII : Moyenne de durée de survie globale selon le groupe de sous-stade Ann Arbor.....	124
Tableau LXIV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs thérapeutiques dans la durée de survie globale.....	124
Tableau LXV : Taux et médianes de survie globale selon la mise en place ou non d'un traitement parmi les chiens étudiés (n=312).....	125
Tableau LXVI : Taux et médianes de survie globale selon le type de traitement instauré chez les chiens traités (n=284).....	126
Tableau LXXVII : Taux et médianes de survie globale selon la réponse thérapeutique observée.....	126
Tableau LXXVIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de survie globale.....	126
Tableau LXXIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques dans la durée de survie spécifique.....	127
Tableau LXX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des symptômes cliniques dans la durée de survie spécifique.....	128
Tableau LXXI : Médianes de survie spécifique selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.....	128
Tableau LXXII : Taux et médianes de survie spécifique selon la présence ou non d'une atteinte hépatique ou d'une atteinte pulmonaire chez l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	130
Tableau LXXIII : Taux de survie spécifique selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie, d'un amaigrissement, de vomissements ou d'une diarrhée.....	132
Tableau LXXIV: Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines dans la durée de survie spécifique.....	134
Tableau LXXV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de survie spécifique.....	134
Tableau LXXVI : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade clinique WHO canine pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	135
Tableau LXXVII : Médianes de survie spécifique selon le groupe de stade WHO canine.....	136
Tableau LXXVIII : Taux et médianes de survie spécifique selon le sous-stade clinique WHO canine.....	136
Tableau LXXIX : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade et le sous-stade WHO combinés pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	137
Tableau LXXX : Taux de survie spécifique à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine.....	137
Tableau LXXXI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de survie spécifique.....	138
Tableau LXXXII : Moyennes de durée de survie spécifique selon le stade clinique Ann Arbor.....	138
Tableau LXXXIII : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade Ann Arbor pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	139
Tableau LXXXIV : Taux et médianes de survie spécifique selon le groupe de stade Ann Arbor.....	139
Tableau LXXXV : Taux et médianes de survie spécifique selon le sous-stade clinique Ann Arbor.....	140
Tableau LXXXVI : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade et le sous-stade Ann Arbor combinés pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312).....	140

Tableau LXXXVII : Moyennes de durée de survie spécifique selon le groupe de sous-stade Ann Arbor	141
Tableau LXXXVIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs thérapeutiques dans la durée de survie spécifique	141
Tableau LXXXIX : Taux et médianes de survie spécifique selon la mise en place ou non d'un traitement.....	142
Tableau XC : Taux et médianes de survie spécifique selon le type de traitement instauré.....	143
Tableau XCI : Taux et médianes de survie spécifique selon la réponse thérapeutique observée.....	143
Tableau XCII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de survie spécifique	143

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Base de données des 20 premiers cas étudiés	151
--	-----

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alanine Aminotransférase

BCR : *B-Cell Receptor*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

FLIPI : *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*

GCO : *Global Cancer Observatory*

HES : Hématoxyline-éosine-safran

HTLV-1 : *Human T-Lymphotropic Virus type 1*

IDH : Index de Développement Humain

IHC : Immunohistochimie

IL : Interleukine

IPI : Index Pronostic International

LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

LHA : Laboratoire d'Histopathologie Animale

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds ratio*

PAL : Phosphatase Alcaline

PARR : *PCR for Antigen Receptor Rearrangements*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

REAL : *Revised European-American Lymphoma*

TCR : *T-Cell Receptor*

VU : Valeurs usuelles

WHO : *World Health Organization*

INTRODUCTION

Appartenant aux tumeurs hématopoïétiques, le lymphome fut la première fois décrit en 1832 par Thomas Hodgkin comme un désordre des glandes absorbantes et de la rate (**HODGKIN, 1832**). Cette définition a depuis bien évolué et la néoplasie décrite par Hodgkin porte désormais son nom et s'applique aux proliférations lymphoïdes se caractérisant par la présence de cellules spécifiques nommées cellules de Reed-Sternberg (**CHASSAGNE-CLEMENT et PHILIP, 2000**). On décrit alors par opposition les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) en l'absence de ces cellules.

Néoplasie d'importance chez l'Homme où les LNH sont chez l'homme et la femme respectivement au 6ème rang et 8ème rang des cancers (**International Agency for Research on Cancer, 2018**) et représentent 3% de l'ensemble des cancers, elle l'est encore plus dans l'espèce canine où elle représente entre 12% et 18% de tous les cancers canins (**SAYAG, FOURNEL-FLEURY et PONCE, 2018**).

Cette importance commune associée aux similitudes des LNH dans les deux espèces en fait un sujet de choix pour la médecine comparative (**TESKE, 1994; SEELIG et al., 2016**) en s'inscrivant notamment dans le mouvement *One Health* se développant fortement ces dernières années.

C'est pour cette raison que depuis les premières descriptions des LNH canins, leur gestion n'a cessé de s'inspirer des avancées de la médecine humaine.

Ceci a amené à l'adaptation des principales classifications histologiques et cliniques humaines à l'espèce canine. Cependant, si la valeur pronostique de la classification clinique actuelle chez l'homme, la classification Ann Arbor modifiée, est bonne (**ARMITAGE, 2005**), il n'en est pas de même chez l'espèce canine où le stade clinique n'est pas forcément corrélé à un meilleur pronostic (**MACEWEN et al., 1987; KIUPEL, TESKE et BOSTOCK, 1999; PHILLIPS et al., 2000; HENRY, 2007; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Dans la première partie de ce travail, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant les LNH humains et canins. Nous nous attarderons entre autres sur les différentes classifications cliniques et leurs différents facteurs pronostiques utilisés actuellement chez le chien.

Dans la seconde partie, les valeurs pronostiques des classifications Ann Arbor modifiée et WHO canine seront comparées à partir des données rétrospectives de 312 cas de LNH répartis entre 2005 et 2011.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I / PRESENTATION DU LYMPHOME NON HODGKINIEN

A - Définition

Les LNH regroupent l'ensemble hétérogène des néoplasies tumorales d'origine lymphoïde. Ils se distinguent donc de la maladie de Hodgkin dont le diagnostic repose principalement sur l'identification de cellules de Reed-Sternberg (**CHASSAGNE-CLEMENT et PHILIP, 2000**).

Les LNH se développent à partir de clones tumoraux monoclonaux de cellules des lignées lymphoïdes B ou T. Ces proliférations s'effectuent le plus généralement dans les organes lymphopoïétiques mais peuvent occasionnellement envahir les tissus extra-ganglionnaires (**HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012; JAFFE et al., 2017**).

Les lymphomes diffèrent des leucémies par le fait qu'il s'agit d'un envahissement des tissus lymphatiques tandis que ces dernières prennent leur origine dans la moelle hématopoïétique. LNH et leucémies forment avec les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques le groupe des hémopathies malignes (**VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**). Cependant, lymphome et leucémie forment un continuum avec parfois, dans leurs formes terminales, un envahissement médullaire en cas de lymphomes ou un envahissement lymphatique lors de leucémies rendant la distinction parfois difficile à établir (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

La notion de LNH regroupe des entités très variables en termes d'épidémiologie, de clinique, d'évolution, de traitement et pronostic. Leur classification est donc complexe, sans cesse réévaluée et perfectionnée, en tenant compte des critères cytologiques, histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires (**DROUET et al., 2010**). Elle est pourtant essentielle afin de proposer au patient la prise en charge la plus adaptée (**HARRIS et al., 1999**).

Chez le chien, la première description d'un lymphome a été faite en 1871 par Otto Alexander SIEDAMGROTZKY. Depuis lors, les nombreuses similitudes de cette pathologie chez l'Homme et le chien ont amené à de nombreuses tentatives d'adaptation de classification, traitement et techniques diagnostiques plus ou moins réussies (**BLOOM et MEYER, 1945; ZANDVLIET, 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**). A ces points communs s'opposent une différence importante : les limites financières des soins vétérinaires. La facilité du diagnostic cytologique ou histologique d'un LNH canin associé à des moyens financiers parfois limité n'incite pas toujours à pousser les examens complémentaires afin d'avoir un diagnostic précis du lymphome alors même qu'il s'agit d'un élément central de la prise en charge (**VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**). Enfin, les techniques diagnostiques canines, notamment moléculaires, souffrent d'un retard vis-à-vis des techniques humaines bien que celui-ci ait tendance à se combler ces dernières années (**ZANDVLIET, 2016**).

B - Histogénèse

Chaque type cellulaire de la lymphopoïèse peut amener, après transformation néoplasique, à un lymphome de type différent. Même si certains néoplasmes sont parfois très différents des cellules originelles, l'histogénèse des cellules lymphoïdes peut constituer une base pour établir une classification des LNH (**JAFFE et al., 2017**).

1. Présentation générale des lymphocytes

Cellules effectrices du système immunitaire, les lymphocytes font partie du système hématopoïétique. On en distingue deux types : les lymphocytes B (10-20% des lymphocytes circulants) responsables de l'immunité humorale grâce à la production d'anticorps et les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire (**CHAPEL et al., 1999; RYE et al., 2017**).

Chacun de ces types cellulaires expriment à sa surface un ensemble moléculaire permettant la reconnaissance d'antigènes spécifiques. Chaque clone lymphocytaire, c'est-à-dire chaque population de lymphocytes reconnaissant un même antigène, n'exprime alors que des copies d'un même récepteur membranaire à sa surface, dont la diversité forme un répertoire de l'ordre de 10^9 (**CHAPEL et al., 1999; PARHAM, 2015**).

Le récepteur B (ou BCR pour *B-Cell Receptor*) est une immunoglobuline membranaire associée à des molécules permettant la transduction du signal (dimère $Ig\alpha/Ig\beta$) (**Figure 1**). L'immunoglobuline membranaire est constituée de 2 chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées par des ponts disulfures. L'extrémité de ces chaînes

formée par les parties variables de chaque chaîne lourde et légère et forment le site de liaison à l'antigène permettant alors de reconnaître une grande diversité d'antigènes (RYE *et al.*, 2017).

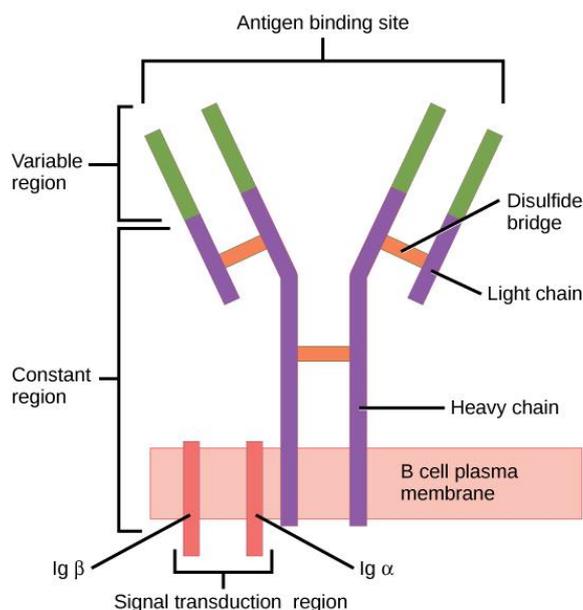


Figure 1 : Récepteur des cellules B d'après (RYE *et al.*, 2017)

De la même façon, les lymphocytes T présentent un récepteur qui leur est propre appelé récepteur T ou TCR (*T-Cell Receptor*) (Figure 2). Celui-ci est constitué de 2 chaînes transmembranaires α et β reliées par un pont disulfure. Tout comme le BCR, l'extrémité extracellulaire de ces chaînes forme une région variable et constitue le site de liaison à l'antigène. Du côté intracellulaire, l'extrémité des chaînes est impliquée dans la transduction du signal (RYE *et al.*, 2017).

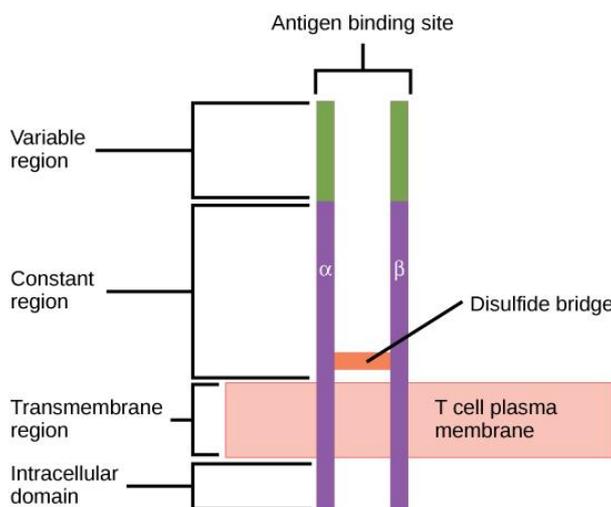


Figure 2 : Récepteur des cellules T d'après (RYE *et al.*, 2017)

D'autres marqueurs moléculaires appelés « clusters de différenciation » (CD) ont également été mis en évidence grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux. Ces glycoprotéines membranaires varient selon les différents stades de maturation et sous-populations lymphocytaires permettant alors d'identifier les différents immunophénotypes cellulaires aussi bien dans les populations cellulaires normales que dans les populations tumorales qui expriment généralement des CD identiques (ABBAS, LICHTMAN et PILLAI, 2019).

2. Histogénèse des lymphomes B

a) Ontogénèse et différenciation des lymphocytes B

Les lymphocytes B et T ont une origine commune à savoir les cellules pluripotentes de la moelle hématopoïétique et expriment à leur surface la protéine CD34. Les premières cellules exclusives à la lignée B sont appelées cellules pro-B. A cette étape se produit le réarrangement des gènes des chaînes lourdes et l'expression

d'un premier motif membranaire nommé Pré-BCR. Les gènes des chaînes légères quant à eux ne sont réarrangés que lors de l'étape suivante, celle des cellules pré-B. A la fin de cette étape, un récepteur B complet et définitif dont la spécificité dépend des réarrangements peut alors être exprimé à la surface des cellules B qui sont alors appelés lymphocytes B immatures (**Figure 3**). L'expression des récepteurs Pré-BCR et BCR est essentielle pour poursuivre l'ontogénèse et leur absence induit une apoptose des cellules concernées (**NEMAZEE, 2006; PARHAM, 2015**).

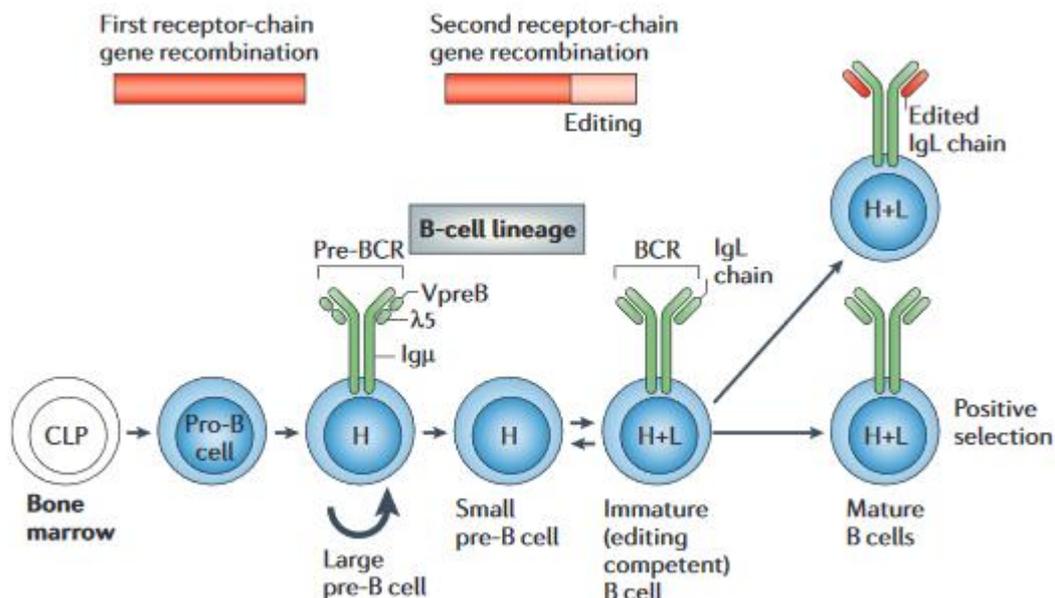


Figure 3 : Ontogénèse des lymphocytes B modifié d'après (NEMAZEE, 2006)
 CLP = Common Lymphoid Progenitors, Ig = immunoglobulin, H = heavy, L = light

Chacune de ces étapes est sous l'influence des cellules stromales de la moelle osseuse qui assurent deux fonctions principales. Elles sont tout d'abord capables d'interagir avec les lymphocytes B à chaque étape de leur formation avec des liaisons spécifiques et produisent également des facteurs de croissances qui agissent sur ces cellules attachées. Les facteurs de croissances principaux sont le *Stem Cell Factor* se liant au récepteur C-Kit ainsi que l'interleukine 7 (**PARHAM, 2015**).

Les lymphocytes B immatures forment alors une population de cellules exprimant des récepteurs de surface capable de réagir avec une très large gamme d'antigènes. Cela comprend donc également des antigènes des cellules du soi (environ 75% de cellules auto-réactives). Les lymphocytes B réagissant alors voient activer leurs gènes RAG-1 et RAG-2 permettant le réarrangement des chaînes légères, formant un nouveau récepteur BCR pouvant ne pas réagir au soi. Ce phénomène peut se répéter mais reste limité, les cellules immatures toujours réactives au soi étant alors éliminées par apoptose (sélection négative) pour éviter toute production future d'auto-anticorps. En raison de la grande part de cellules immatures éliminées ou modifiées à cette étape, la gamme des antigènes reconnus par les cellules B matures est moins étendue (**NEMAZEE, 2006; PARHAM, 2015; ABBAS, LICHTMAN et PILLAI, 2019**).

Une fois matures, les lymphocytes B, alors appelés naïfs, vont sortir de la moelle osseuse hématopoïétique pour rejoindre les formations lymphoïdes secondaires (nœuds lymphatiques, rate, plaques de Peyer, ...) par voie sanguine en étant attirés par deux chimiokines : CCL21 et CCL19. C'est dans ces localisations qu'ils terminent leur maturation en contact avec les cellules dendritiques folliculaires qui produisent alors une autre chimiokine nommée CXCL13, facteur de survie et de maturation pour les lymphocytes B. En l'absence de stimulation antigénique adéquate dans le nœud lymphatique, les lymphocytes B naïfs entrant dans les follicules primaires migrent dans le manteau puis repartent par voie lymphatique vers un autre folliculaire primaire (**Figure 4**) (**PARHAM, 2015; JAFFE et al., 2017**).

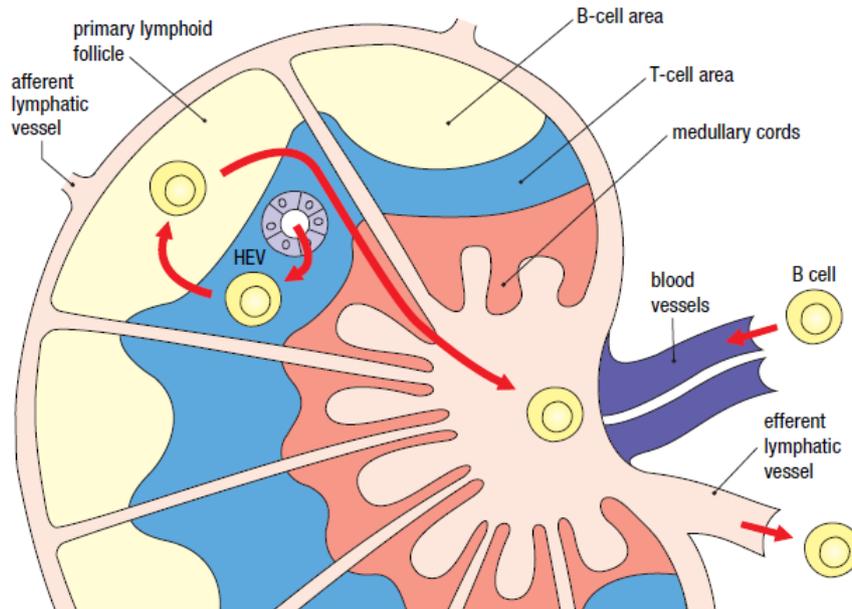


Figure 4 : Circulation des lymphocytes B sans stimulation antigénique d'après (PARHAM, 2015)
HEV = High Endothelial Venule

En cas de contact avec l'antigène reconnu spécifiquement par leur BCR, les lymphocytes B naïfs se transforment, grâce à des interactions avec les lymphocytes T présents, en centroblastes. Ceux-ci se multiplient activement et donnent à leur tour les centrocytes. Durant la multiplication des centroblastes la mutation des fractions variables des récepteurs est réactivée. Les centrocytes obtenus produisant des récepteurs de plus grande affinité que ceux initiaux sont alors sélectionnés par les cellules dendritiques tandis que les autres sont éliminés par apoptose permettant une maturation d'affinité des immunoglobulines. Une partie de ces centrocytes va alors se transformer en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps, en migrant vers la zone médullaire ou vers un autre nœud lymphatique. La partie restante se transforme en lymphocytes B mémoires restant à l'état quiescent jusqu'à une prochaine rencontre avec l'antigène (PARHAM, 2015; JAFFE *et al.*, 2017; ABBAS, LICHTMAN et PILLAI, 2019).

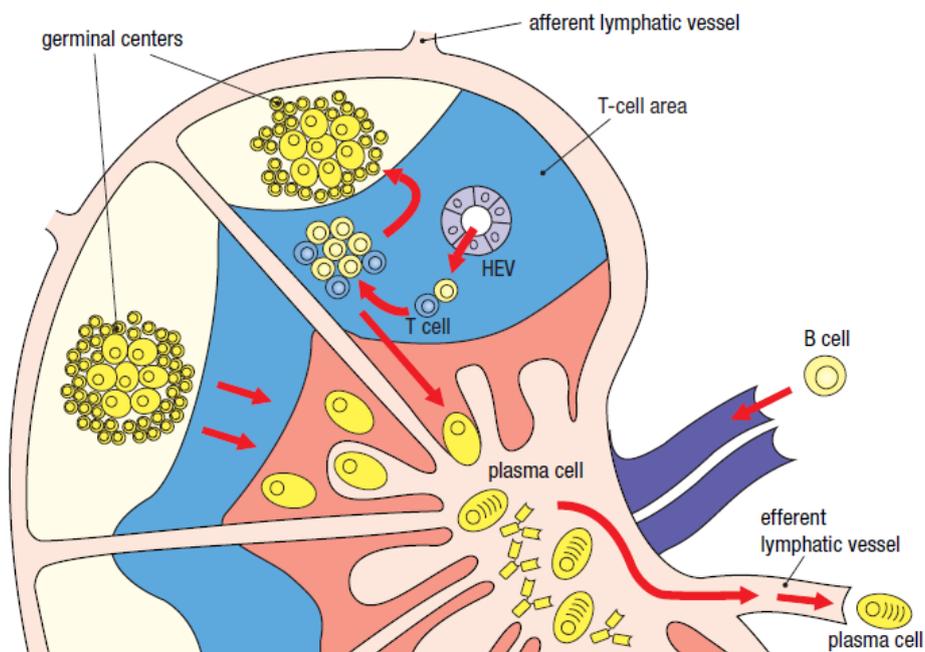


Figure 5 : Activation antigénique et différenciation des lymphocytes B d'après (PARHAM, 2015)
HEV = High Endothelia Venule

Les clusters de différenciation exprimés par toutes les cellules de la lignée B varient en fonction de leur stade. Ceux-ci sont résumés dans la **Figure 6**.

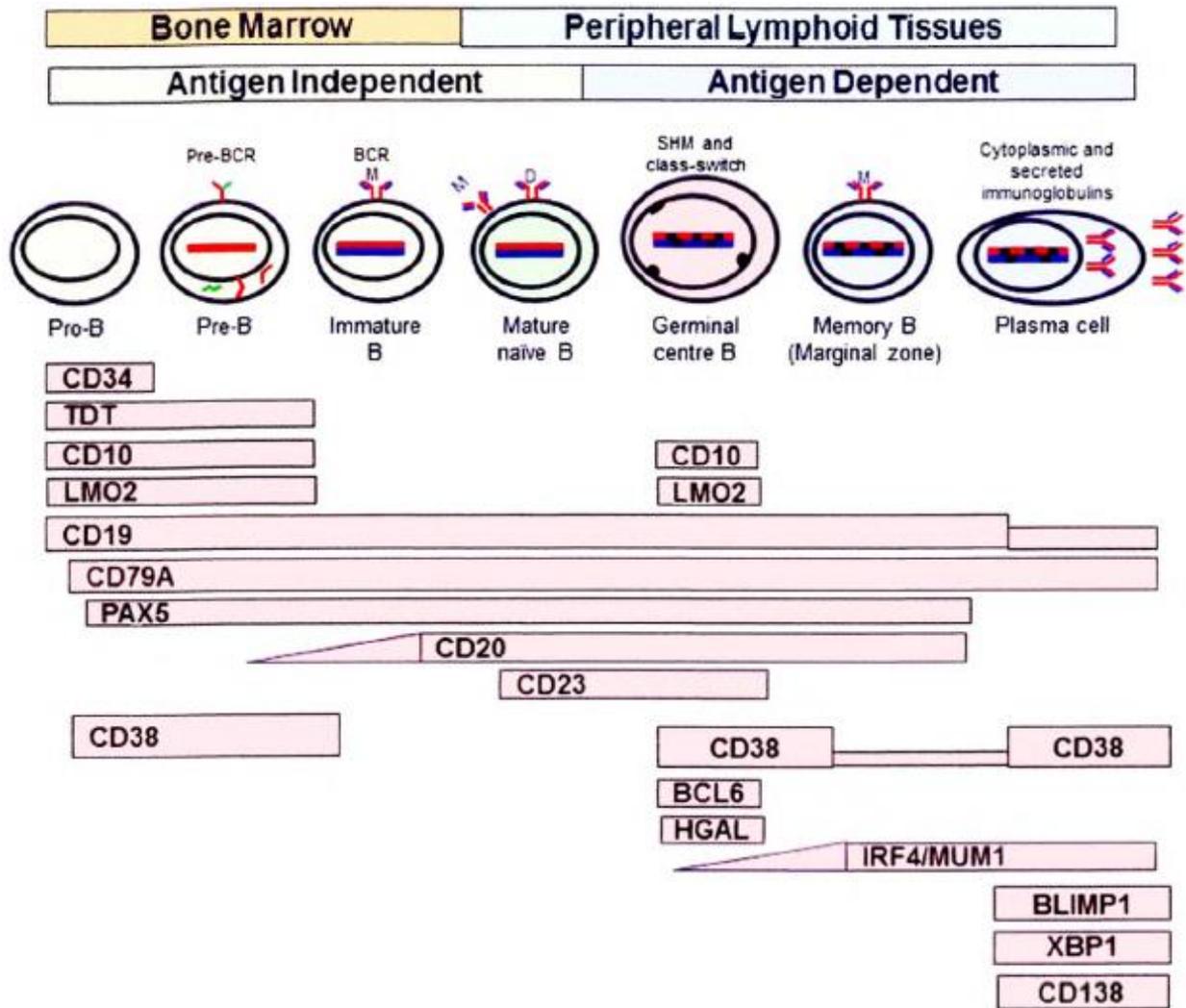


Figure 6 : Evolution des marqueurs membranaires connus au cours de l'ontogénèse B d'après (JAFJE *et al.*, 2017)
 SHM = Somatic Hypermutation, D = IgD membranaire, M = IgM membranaire

b) Lymphomagénèse B

Comme cela a été dit précédemment, chaque étape de l'ontogénèse B peut amener à un lymphome différent, les cellules tumorales gardant généralement les mêmes marqueurs cellulaires que leurs équivalents normaux (JAFJE *et al.*, 2017).

Si les précurseurs B peuvent donner des cellules néoplasiques, la majorité des LNH B sont originaires des centres germinaux formés lors de la différenciation antigénique (BASSO et DALL-FAVERA, 2015). En effet, celle-ci par ses remaniements géniques importants est une source potentielle importante de dommages de l'ADN (ŠKUNCA, 2019).

La lymphomagénèse est principalement causée par des translocations chromosomiques qui s'articulent autour de trois principes fonctionnels : la prolifération, l'inhibition de la différenciation et l'activité anti-apoptotique (ŠKUNCA, 2019). Le plus souvent ces translocations juxtaposent des séquences promotrices ou activatrices avec des oncogènes conduisant à leur expression ou dysrégulation. Ces modifications chromosomiques peuvent être favorisées par des virus pro-oncogènes tel que le virus d'Epstein-Barr (BASSO et DALL-FAVERA, 2015).

Par exemple, dans le cas des lymphomes folliculaire, 80% d'entre eux présentent une translocation du gène codant pour le facteur anti-apoptotique BCL-2. Celui-ci n'étant plus accessible à la régulation négative normale, il s'exprime alors et supprime l'une des voies d'apoptose cellulaire (BASSO et DALL-FAVERA, 2015; JAFJE *et al.*, 2017). Si une seule modification de ce type n'est pas suffisante pour développer un LNH, l'augmentation de la survie cellulaire augmente les risques de voir d'autres anomalies génétiques apparaître et donc augmente les chances d'une transformation néoplasique (BASSO et DALL-FAVERA, 2015). Des modifications du gène MYC sont aussi souvent mises en évidence (JAFJE, BARR et SMITH, 2017).

Les translocations chromosomiques initiant la lymphomagénèse sont généralement différentes d'un LNH à un autre et dépendent de la nature de la cellule mise en cause (BASSO et DALL-FAVERA, 2015; JAFFE *et al.*, 2017; ŠKUNCA, 2019). L'apparition des différents LNH B au cours de l'ontogénèse B est alors résumé par la Figure 7.

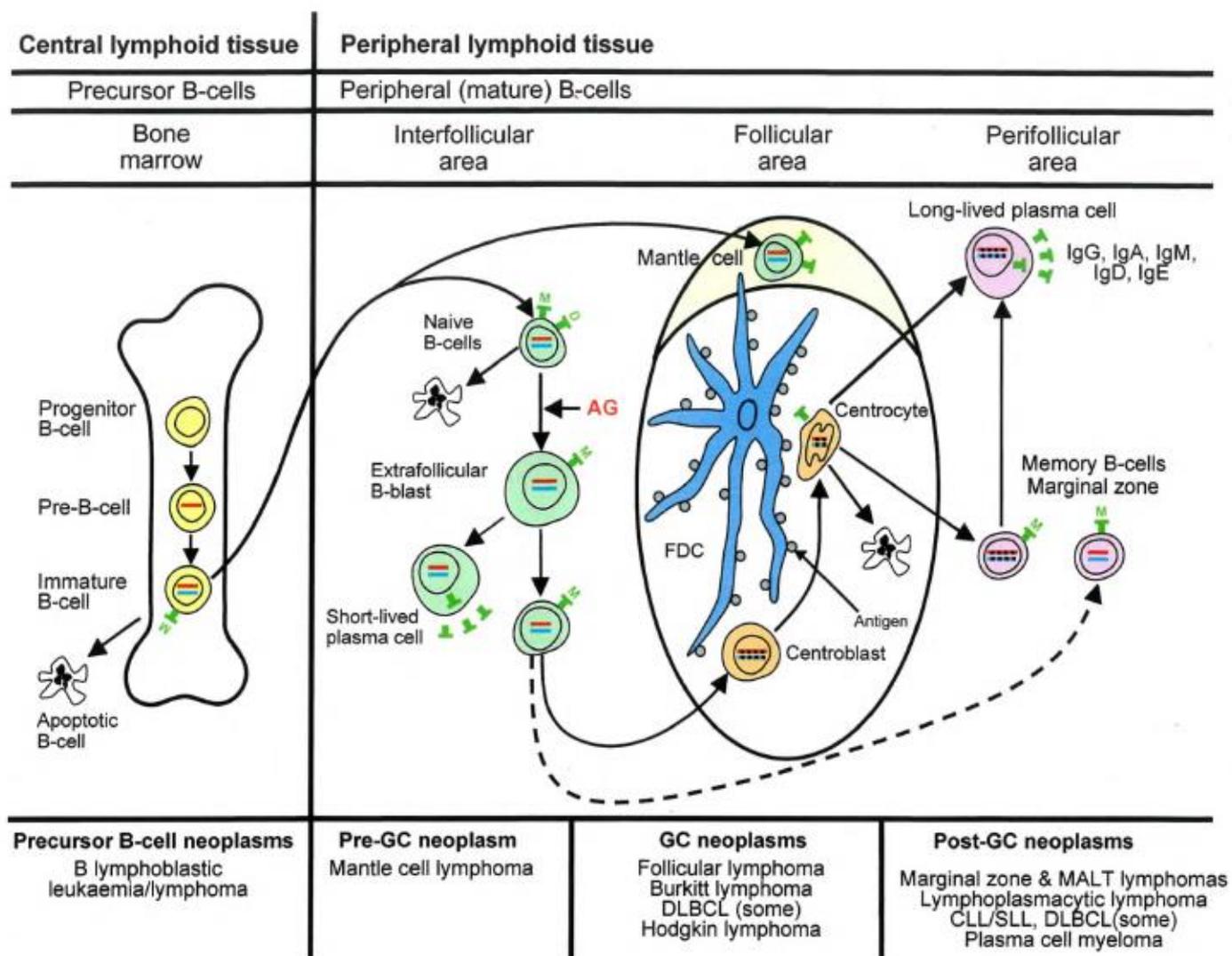


Figure 7 : Différenciation normale des cellules B et son lien avec les principales néoplasies B d'après (JAFFE *et al.*, 2017)
 AG = antigène, GC = centre germinal, CLL/SLL = leucémie lymphocytaire chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules, DLBCL = lymphome B diffus à grandes cellules, FDC = cellule folliculaire dendritique

3. Histogénèse des lymphomes T/NK

a) Ontogénèse et différenciation des lymphocytes T/NK

Tous comme les cellules B, les lymphocytes T et NK proviennent de la même cellule précurseur issue de la moelle osseuse hématopoïétique (CICHOKI, GRZYWACZ et MILLER, 2019). Ce précurseur exprimant le marqueur CD34 migre dans le thymus et au contact des cellules stromales thymiques se multiplie et se différencie. Ces cellules étant négatives pour les marqueurs CD4 et CD8 des lymphocytes T matures, elles sont appelées thymocytes double-négatifs (PARHAM, 2015; JAFFE *et al.*, 2017; KUMAR, CONNORS et FARBER, 2018).

Sous l'influence de plusieurs facteurs, notamment l'interleukine 7, les cellules vont commencer le réarrangement des gènes codant pour les chaînes du récepteur membranaire (β , γ et δ) et ce de manière compétitive : la formation d'un récepteur γ/δ arrête les réarrangements et crée une cellule T γ/δ apte à rejoindre les tissus lymphoïdes périphériques, tandis que la formation en premier d'une chaîne β permet de poursuivre l'ontogénèse T en formant un récepteur Pré-TCR à l'instar de la lignée B. L'absence d'un réarrangement efficace, qu'il soit γ/δ ou Pré-TCR conduit à l'apoptose (PARHAM, 2015; KUMAR, CONNORS et FARBER, 2018).

Ces cellules vont alors proliférer et subir de nouveaux réarrangements géniques concernant la chaîne α et permettant l'expression d'un récepteur TCR composé des chaînes α et β essentiel pour recevoir les signaux de survie cellulaire. En parallèle, ces cellules commençant à exprimer les marqueurs CD4 et CD8 on obtient des thymocytes $\alpha\beta$ double-positifs exprimant un marqueur TCR mature (PARHAM, 2015; ABBAS, LICHTMAN et PILLAI, 2019).

La présence d'un récepteur TCR doit alors permettre la reconnaissance des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) cellulaire. Cette affinité si elle est faible ou moyenne induit une sélection positive, dans le cas contraire c'est-à-dire une reconnaissance nulle ou trop forte, l'apoptose est la règle. La reconnaissance du CMH de classe 1 induit également l'arrêt de l'expression du marqueur CD4 tandis qu'à l'inverse, la reconnaissance du CMH de classe 2 stoppe l'expression de CD8 (TANIUCHI, 2018; ABBAS, LICHTMAN et PILLAI, 2019). A cette étape, on obtient alors des thymocytes CD4+ ou CD8+ naïfs exprimant un TCR fonctionnel qui quittent alors la moelle osseuse hématopoïétique pour rejoindre les tissus lymphoïdes secondaires (Figure 8) (LUCKHEERAM *et al.*, 2012; PARHAM, 2015).

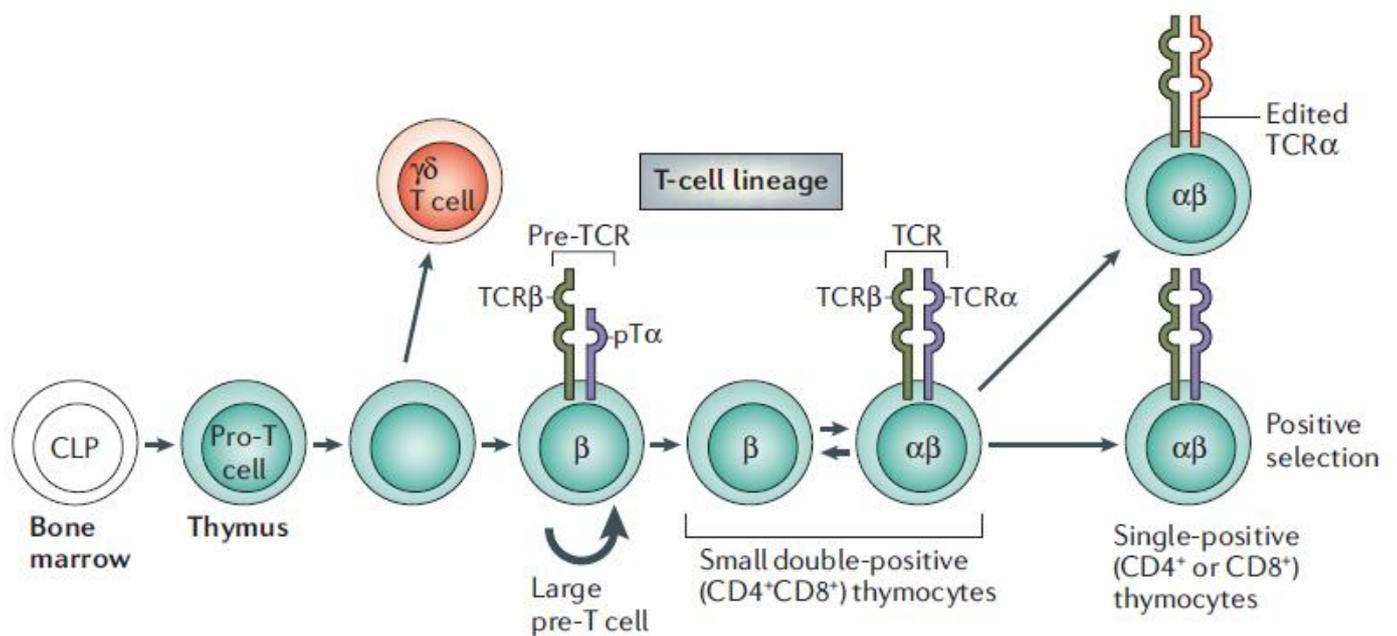


Figure 8 : Ontogénèse des lymphocytes T modifiée d'après (NEMAZEE, 2006)

La première étape de la différenciation des lymphocytes T naïfs s'effectue grâce à la reconnaissance et la liaison du TCR et du récepteur CD4 ou CD8 sur le complexe peptide-CMH présenté par une cellule présentatrice d'antigènes (CPA) professionnelle. Cette étape nécessite également une costimulation notamment par la liaison du récepteur CD28 au ligand B7 (LUCKHEERAM *et al.*, 2012; PARHAM, 2015). En l'absence d'une telle costimulation, c'est-à-dire par reconnaissance d'un complexe peptide-CMH présenté par une autre cellule qu'une CPA, les lymphocytes deviennent anergiques et ce afin d'éviter une réaction contre le soi face à des antigènes non présents dans le thymus (SCHWARTZ, 2003; PARHAM, 2015).

Les lymphocytes T CD8+ une fois activés vont se multiplier et se différencier sous l'action de l'IL-2 en lymphocytes T cytotoxiques et en lymphocytes CD8+ mémoire. Cette différenciation est encore mal connue et plusieurs hypothèses existent, notamment celles d'une différenciation linéaire, d'une différenciation dépendante des signaux rencontrés ou bien d'une différenciation liée au temps de contact avec l'antigène (WALZER *et al.*, 2001; SAMJI et KHANNA, 2017).

A contrario, le devenir des lymphocytes T CD4+ activés varie en fonction du tissu d'origine de la CPA et de la nature du pathogène. Cinq types de lymphocytes effecteurs sont possibles en fonction des stimulations reçues avec chacun une action spécifique selon les cytokines qu'il sécrète (Tableau I). Ceci permet alors d'obtenir la réponse immunitaire la plus adaptée au pathogène rencontré (PARHAM, 2015).

Tableau 1 : Description des 5 classes fonctionnelles des lymphocytes T effecteurs

Lymphocyte	TH1	TH17	TH2	TFH	Treg
Cytokines induisant la différenciation	IL-12 IFN- γ	IL-6 IL-21	IL-4	IL-16 TGF- β IL-23	TGF- β
Cytokines produites	IL-12 IFN- γ	IL-17 IL-6	IL-4 IL-5	IL-21	TGF- β IL-10
Fonction	Active les macrophages	Stimule la réponse neutrophilique	Active réponses cellulaires et humorales face aux parasites	Active les lymphocytes B Maturation de la réponse humorale	Inhibe les autres lymphocytes T effecteurs

H = helper, FH = follicular helper, reg = régulateur, IFN = interféron, TGF = Transforming Growth Factor

Tout comme les cellules de la lignée B, celles de la lignée T peuvent être identifiées tout au long de leur développement par les marqueurs membranaires. Ceux-ci sont résumés dans la **Figure 9**.

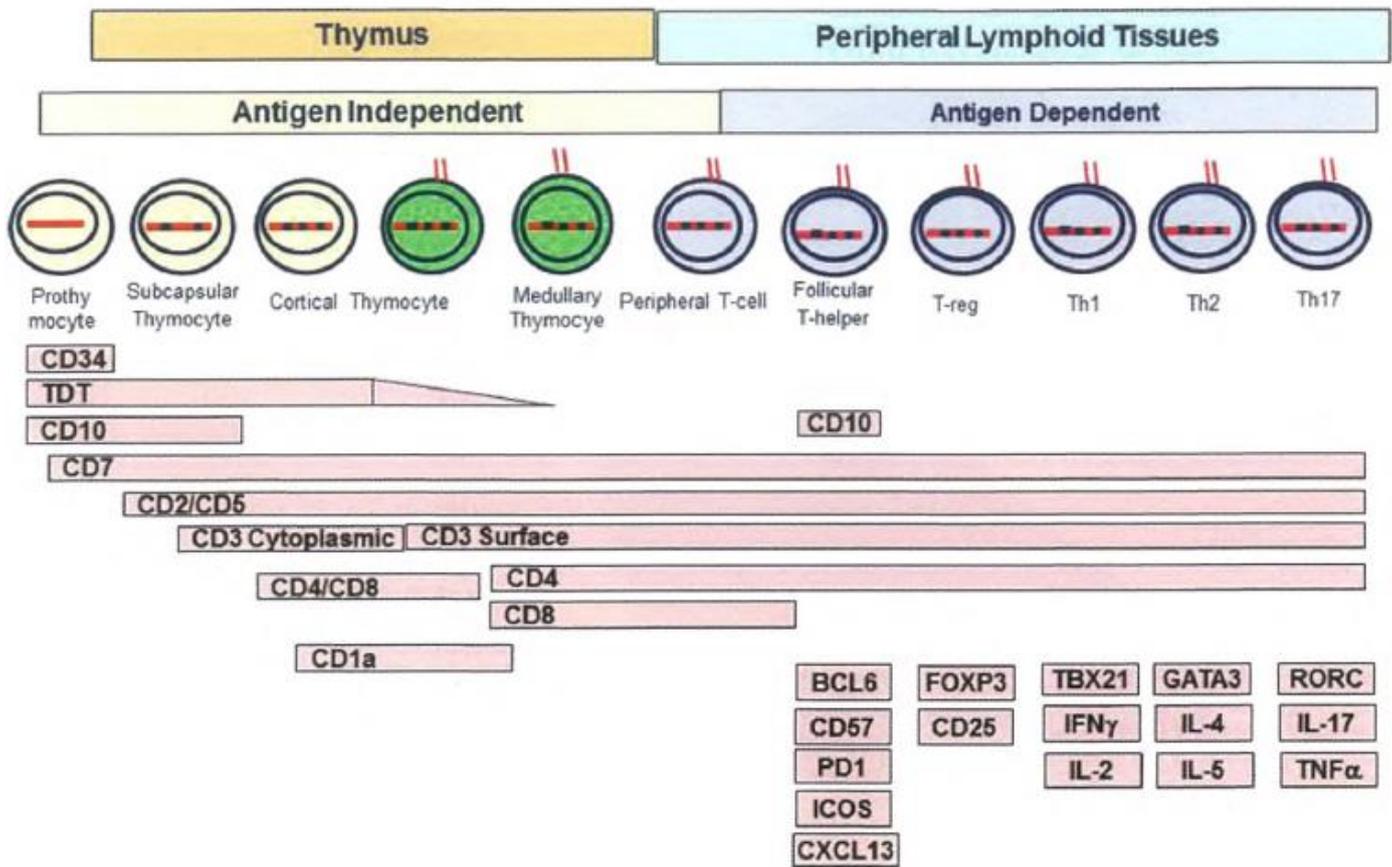


Figure 9 : Evolution des marqueurs membranaires connus au cours de l'ontogénèse T d'après (JAFFE et al., 2017)

L'ontogénèse des cellules NK est encore mal connue. Les dernières études laissent supposer qu'ils partageraient un précurseur myéloïde commun avec les lymphocytes T dont le devenir serait décidé par l'expression ou non du récepteur membranaire Bcl11b. Leur développement et maturation s'effectueraient directement dans les tissus lymphoïdes secondaires (ABEL et al., 2018; CICHOKI, GRZYWACZ et MILLER, 2019).

b) Lymphomagénèse T/NK

Grâce aux marqueurs cellulaires vus précédemment, les LNH T/NK peuvent être reliés aux cellules de l'ontogénèse normale desquelles ils dérivent (Figure 10) (JAFFE et al., 2017).

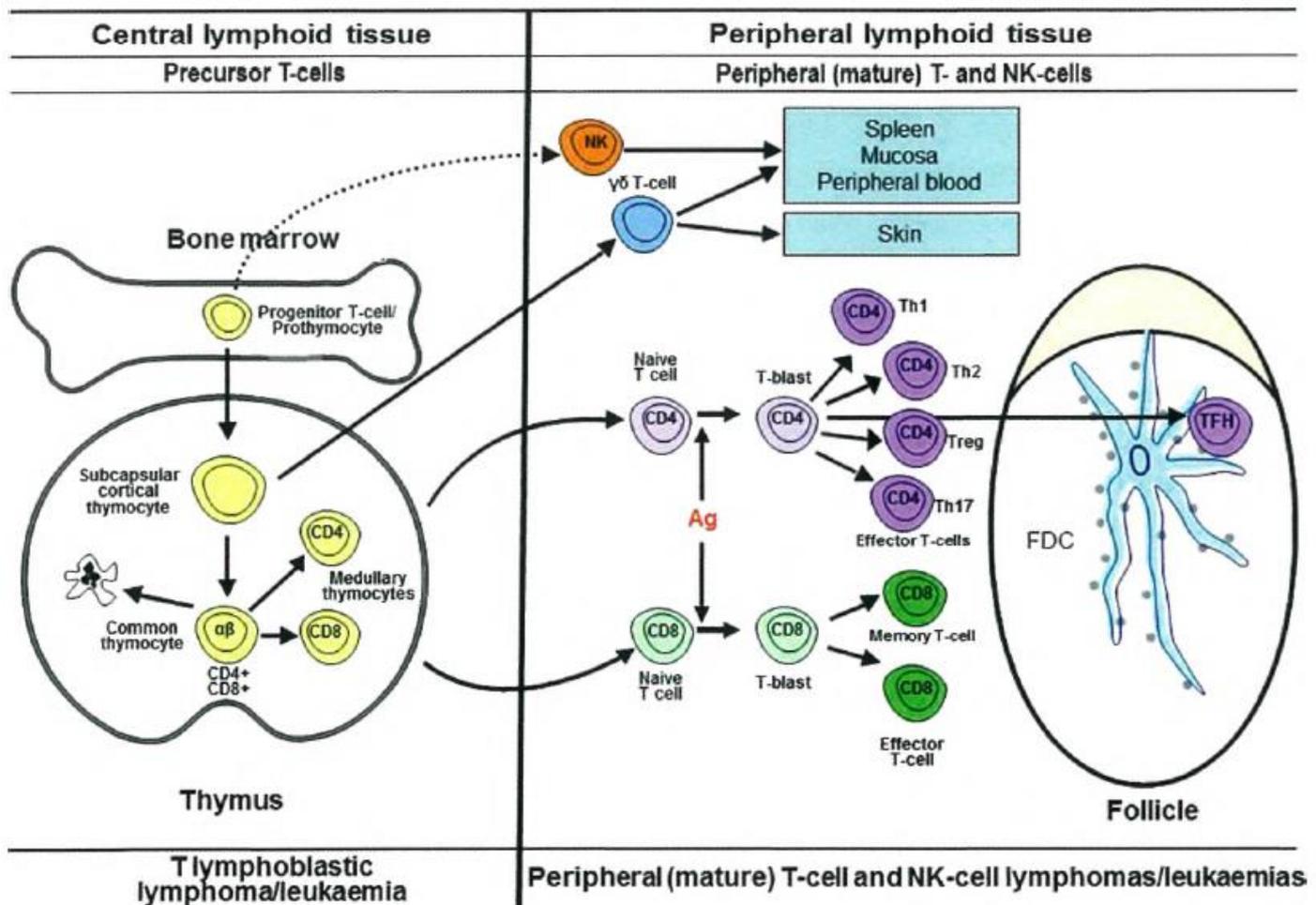


Figure 10 : Différenciation normale des cellules T/NK et son lien avec les principales néoplasies T/NK d'après (JAFFE *et al.*, 2017)
 Th = T helper, TFH = T helper folliculaire, Ag = Antigène, FDC = cellule folliculaire dendritique

A l'instar des LNH B, les LNH T sont majoritairement issus des cellules T périphériques bien que les LNH T des cellules précurseurs soient plus courant que leurs homologues (MALCOLM *et al.*, 2016).

Les deux principales causes de transformation tumorale des lymphocytes T périphériques sont les modifications moléculaires des signaux intracellulaires et la modification du microenvironnement non tumoral. Ces causes peuvent être associées ou non selon le type de LNH (PIZZI, MARGOLSKEE et INGHIRAMI, 2018).

La perturbation des signaux intracellulaires, qui a notamment lieu par altération du génome, conduit à un échappement des régulations normales amenant à une prolifération erratique et une augmentation de la survie des cellules. Ceci concerne notamment les récepteurs TCR et NOTCH (PIZZI, MARGOLSKEE et INGHIRAMI, 2018).

La modification des cytokines du microenvironnement a pour conséquences majoritaires d'une part une augmentation de la sensibilité aux signaux de prolifération et d'autre part une diminution de la réponse aux signaux apoptotiques contribuant alors à la lymphomagénèse (TAYLOR et GRIBBEN, 2015; PIZZI, MARGOLSKEE et INGHIRAMI, 2018).

Certains lymphomes T périphériques sont aussi associés à des virus pro-oncogènes. C'est notamment le cas pour les virus d'Epstein-Barr (EBV) et le virus T-lymphotropique humain de type 1. Leurs effets s'expriment principalement par stimulation de la prolifération et de la survie des cellules T après incorporation du génome viral. L'EBV est aussi connu pour modifier le microenvironnement tumoral en modifiant les cytokines sécrétées favorisant notamment l'angiogenèse et réduisant la réponse antitumorale (SHANNON-LOWE, RICKINSON et BELL, 2017; PIZZI, MARGOLSKEE et INGHIRAMI, 2018).

C - Epidémiologie

1. Chez l'homme

a) Incidence

D'après les données 2018 du *Global Cancer Observatory* (GCO), les LNH représentent environ 2,8% des cancers au niveau mondial chez l'Homme. Si ce taux est quasiment identique quand on s'intéresse à la région Europe (2,7%), il est plus important en France où les LNH comptent pour 3.2% des cancers (**Figure 11**) (**International Agency for Research on Cancer, 2018**).

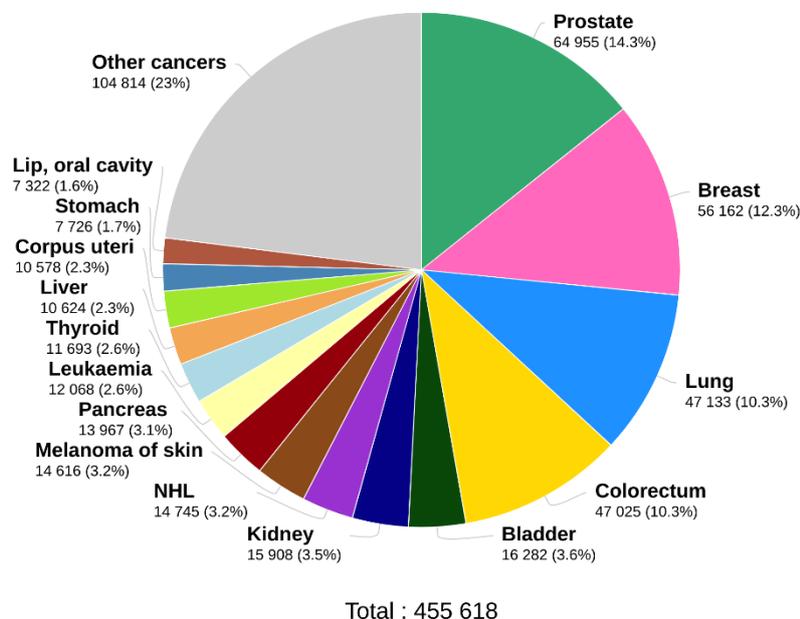


Figure 11 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancer en France en 2018, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)

L'incidence standardisée des LNH en 2018 est estimée à 11,1 cas pour 100 000 habitants en France. On retrouve là-aussi une valeur plus élevée qu'au niveau mondial (5,7 cas pour 100 000). Cette incidence plus importante des LNH s'observe de manière générale dans les pays développés que ce soit en tenant compte de l'Index de Développement Humain (IDH) (**Figure 12**) ou du revenu national brut (**Figure 13**) (**International Agency for Research on Cancer, 2018**). Deux hypothèses pouvant être compatibles ont été avancées pour expliquer ce phénomène : d'un côté un système de santé moins performant dans les pays en voie de développement compliquant les possibilités diagnostiques, de l'autre une prévalence et répartition différentes des facteurs de risques connus et présumés (**MIRANDA-FILHO et al., 2019**).

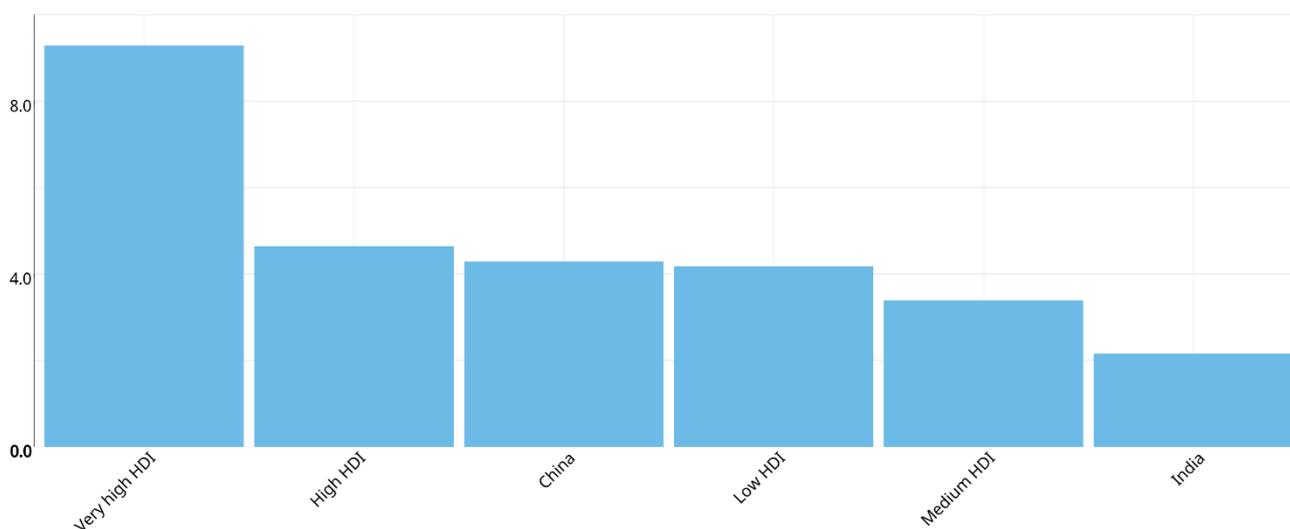


Figure 12 : Incidence standardisée des LNH dans le monde en 2018 selon l'IDH, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)

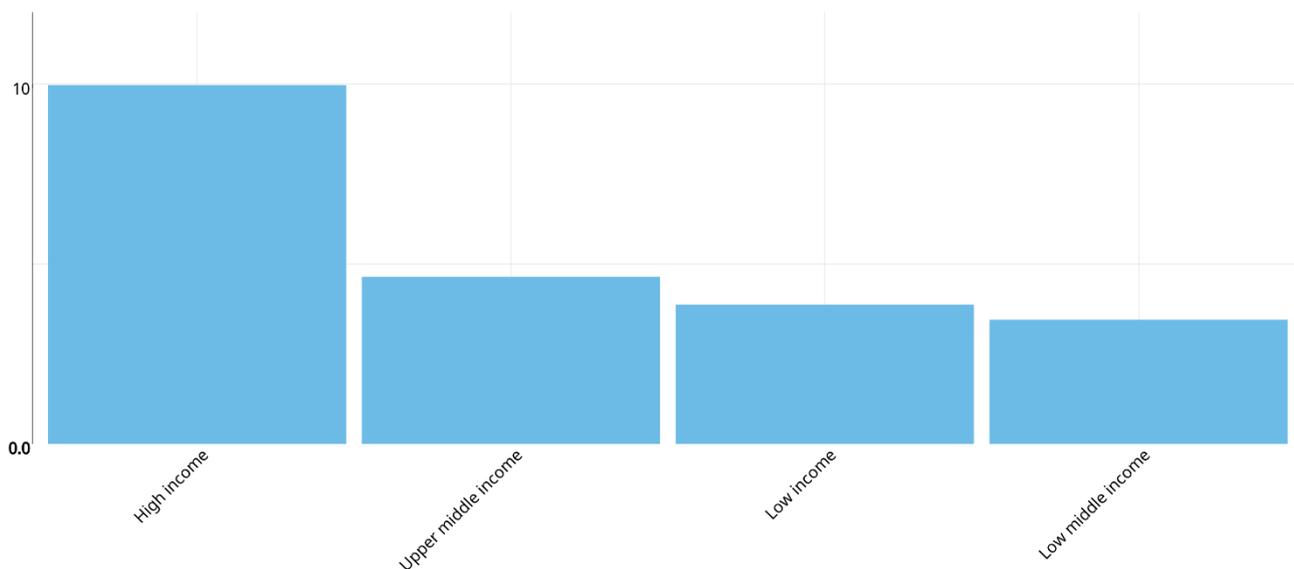


Figure 13 : Incidence standardisée des LNH dans le monde en 2018 selon le revenu moyen, tous sexes, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)

Depuis 1950, l'incidence des LNH n'a cessé d'augmenter dans le monde (**Figure 14**). En France, si l'on s'intéresse à la période entre 1990 et 2018, le même constat est réalisable. Cependant, des disparités existent selon les sous-types de LNH étudiés. Si certains LNH ont une variation annuelle moyenne d'incidence positive (jusqu'à +4.7% pour les lymphomes de la zone marginale sur la période étudiée), quelques-uns ont vu leur incidence diminuer comme le lymphome lymphoplasmocytaire (-1,7%/an) ou le lymphome lymphocytaire (-2,2%/an). L'amélioration des capacités diagnostiques et l'augmentation des contacts avec les facteurs de risques sont là encore les hypothèses avancées (**DEFOSSEZ et al., 2019**).

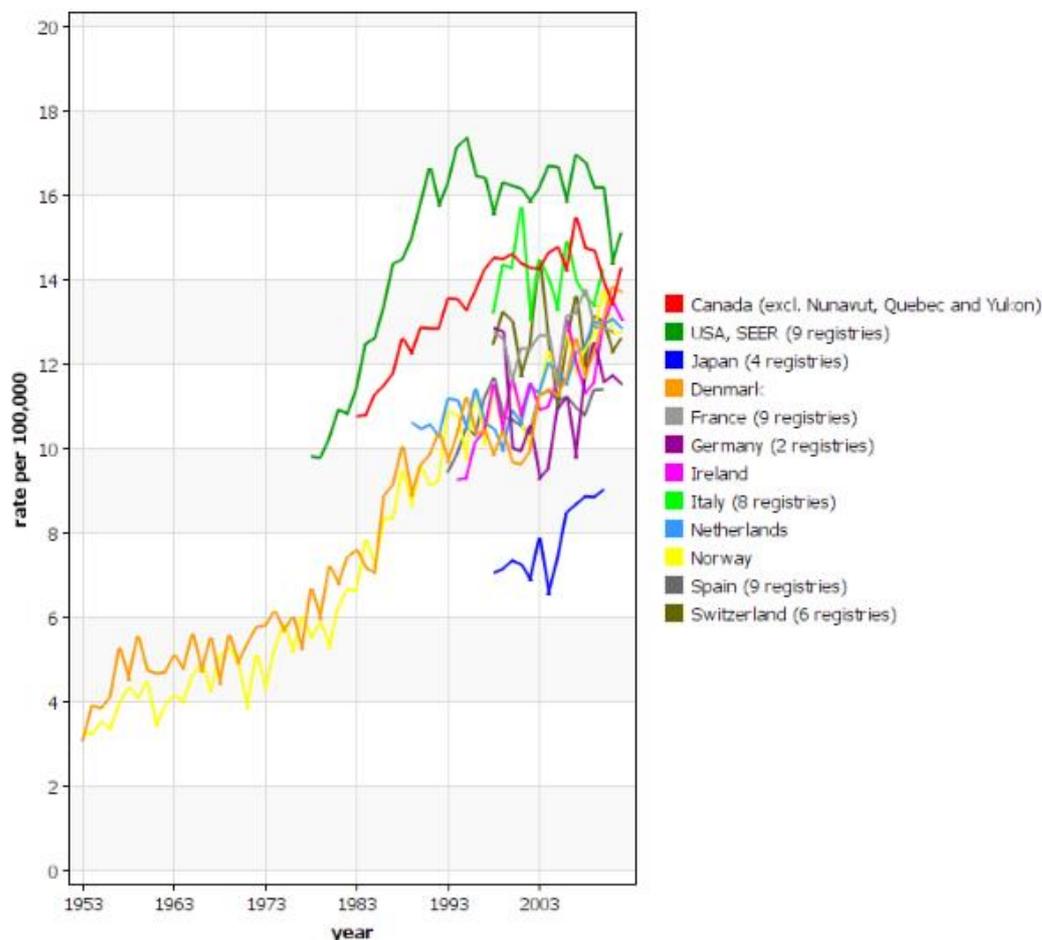


Figure 14 : Evolution de l'incidence standardisée des LNH dans le monde, chez l'homme, tous âges d'après (International Agency for Research on Cancer, 2019a)

Parmi tous les LNH, les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont les plus communs avec près d'un tiers des cas et représentent avec les lymphomes folliculaires plus de la moitié des cas de LNH chez l'Homme (**Figure 15**). Cependant cette répartition est variable selon la localisation et les groupes ethniques. Par exemple, l'incidence des lymphomes T/NK matures et des lymphomes des MALT (Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses) dans les populations asiatiques est plus élevée que dans les populations occidentales (**HUH, 2012; OWENS et YOUNES, 2016; JAFFE et al., 2017**).

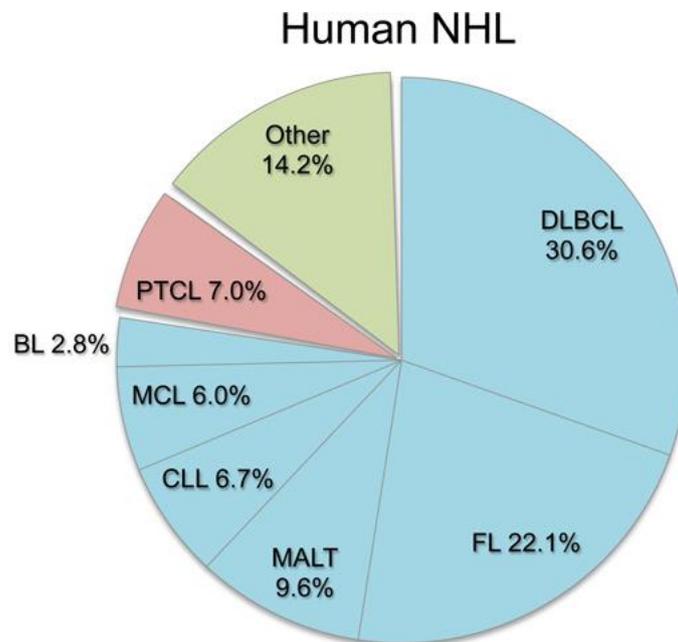


Figure 15 : Répartition des LNH chez l'Homme d'après (ITO, FRANTZ et MODIANO, 2014)

DLBCL = Lymphome B Diffus à Grandes Cellules, FL = Lymphome Folliculaire, MALT = Lymphome des Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses, CLL = Leucémie Lymphoïde Chronique, MCL = Lymphome des Cellules du Manteau, BL = Lymphome de Burkitt, PTCL = Lymphome T périphérique

b) Sexe

De manière générale, l'incidence des LNH est plus élevée chez les individus masculins avec un ratio M/F moyen de 1,7:1 en France en 2018 (**The Global Cancer Observatory, 2019**) avec un ratio de 5:1 pour les lymphomes à cellules du manteau et les lymphomes à tricholeucocytes (**DEFOSSEZ et al., 2019**). Cette différence pourrait s'expliquer par un contact plus rapproché des hommes avec les facteurs de risques environnementaux ou sur le lieu de travail (**BECNEL, FLOWERS et NASTOUPIL, 2017**). A contrario, une prédominance féminine a été montrée pour les LNH extra-nodaux de la thyroïde, du sein et du système respiratoire (**HORESH et HOROWITZ, 2014**).

Chez la femme, une différence existe également entre les individus nullipares et les autres avec un risque de LNH diminué après une gestation menée à son terme. Cet effet bénéfique est cumulable pour plusieurs grossesses menées à leur terme avec un risque relatif de 0,94 après une grossesse, 0,78 à partir de 4 grossesses achevées (**HORESH et HOROWITZ, 2014**).

c) Age

L'incidence des LNH augmente avec l'âge (**Figure 16**) notamment après l'adolescence avec un âge moyen au diagnostic d'environ 65 ans en France (**DROUET et al., 2010**) mais avec des variations selon les différents sous-types (**MONNEREAU et al., 2016**).

Les LNH sont très rares chez l'enfant, notamment chez les enfants de moins de 5 ans, et représentent environ 1% des LNH diagnostiqués (**GRULICH et VAJDIC, 2005**). Ces cas sont généralement associés à des conditions préexistantes telles qu'une immunodépression ou une maladie génétique (**ATTARBASCHI et al., 2016**).

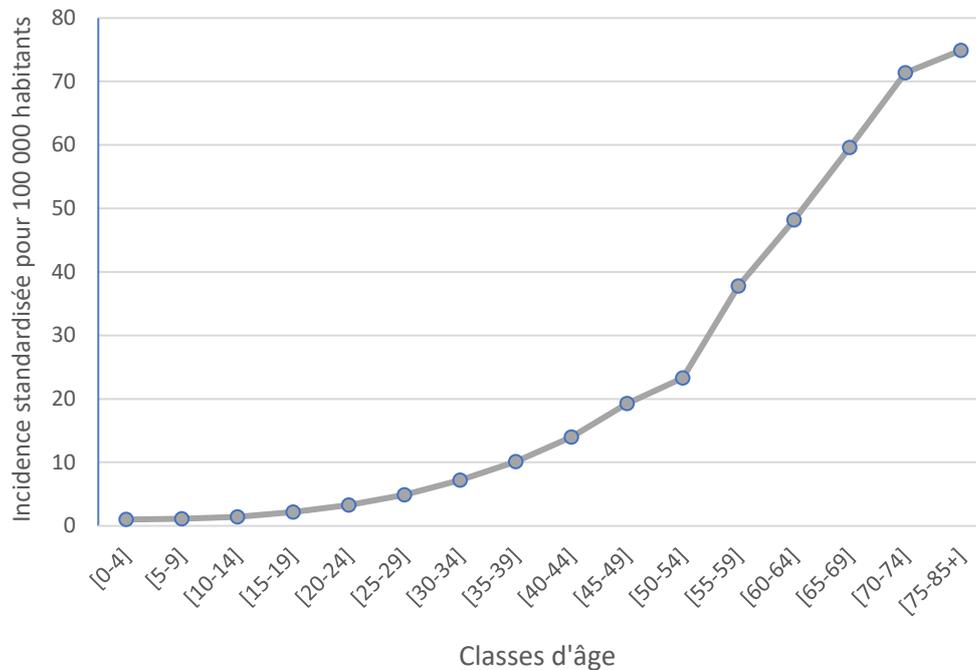


Figure 16 : Incidence standardisée des LNH en France en 2018 en fonction de la classe d'âge, tous sexes, d'après (International Agency for Research on Cancer, 2018)

d) Ethnies

Plusieurs études ont montré une incidence plus faible des LNH chez les individus noirs. Parallèlement, cette population est souvent atteinte à un plus jeune âge et avec une maladie à un stade plus avancé au moment du diagnostic (**BECNEL, FLOWERS et NASTOUPIL, 2017**).

Des différences semblables existent également dans les autres ethnies : aux Etats-Unis entre 2013 et 2017 la population blanche était celle avec la plus grande incidence de cas de LNH tandis que la population américaine native affichait l'incidence la plus faible (**Figure 17**) (**National Cancer Institute, 2019**).

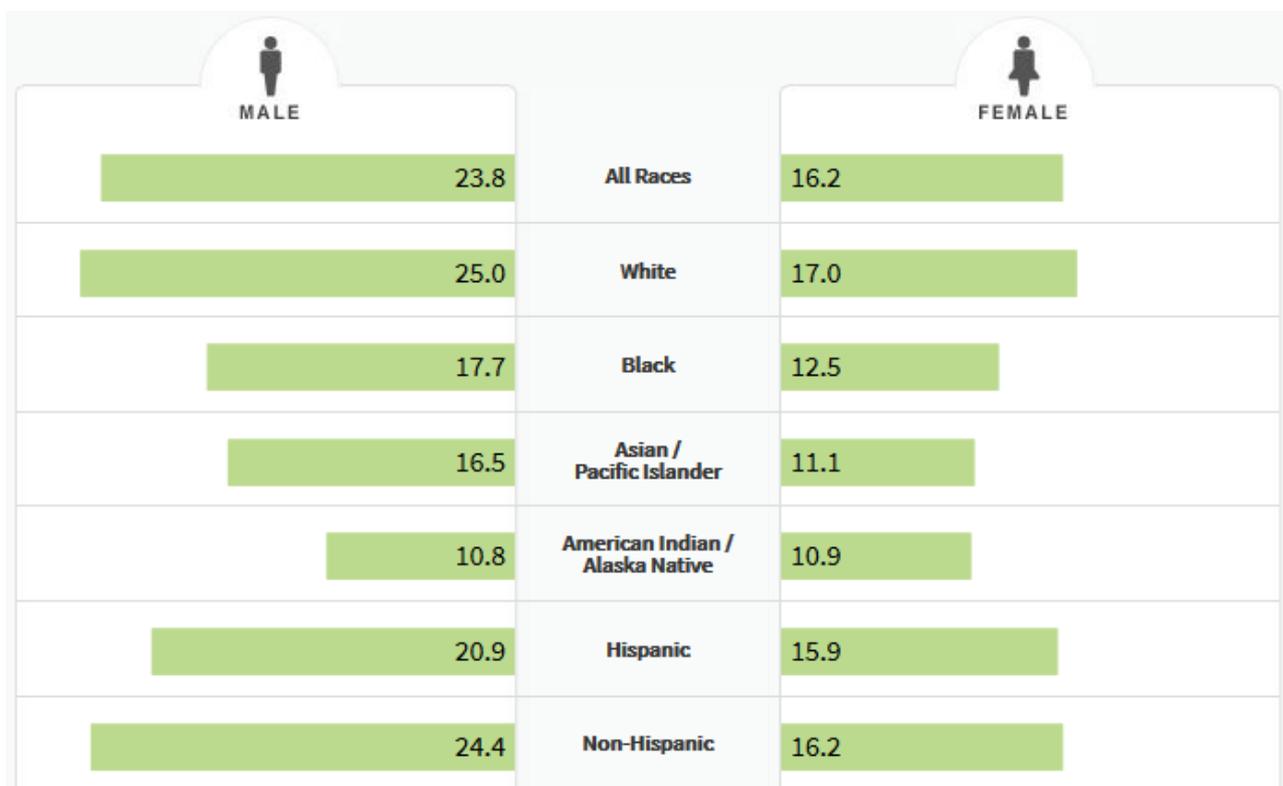


Figure 17 : Incidence standardisée des LNH entre 2013 et 2017 aux Etats-Unis par ethnies et par sexe d'après (National Cancer Institute, 2019)

e) Mortalité et survie

En termes de mortalité, les LNH se classent aux 12^{ème} et 11^{ème} places des décès par cancer respectivement chez l'homme et la femme en France en 2018 avec 3,1% des décès totaux (**International Agency for Research on Cancer, 2018; The Global Cancer Observatory, 2019**).

Depuis les années 50, la mortalité des LNH en France n'a cessé d'augmenter en concordance avec l'augmentation de l'incidence jusque dans les années 1990 (**Figure 18**). Ceci peut s'expliquer par le développement de nouvelles thérapies plus efficaces et moins toxiques (**MONNEREAU et al., 2016**).

La survie à 5 ans est estimée à 72% (**American Cancer Society, 2020**) mais est très hétérogène selon les LNH étudiés. Pour la période 2005-2010, en France, elle varie de 48% de survie à 5 ans pour les lymphomes lymphoblastiques à 85% pour le lymphome de la zone marginale (**MONNEREAU et al., 2016**).

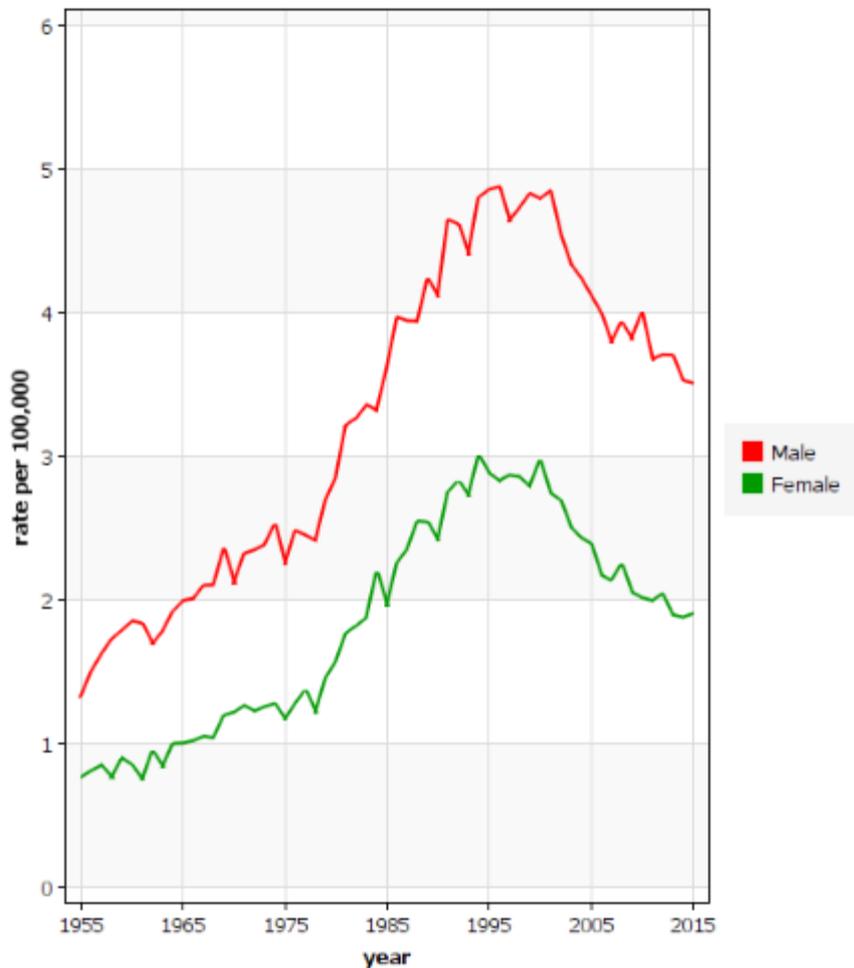


Figure 18 : Evolution de la mortalité standardisée des LNH en France, tous âges, tous sexes d'après (International Agency for Research on Cancer, 2019b)

2. Chez le chien

a) Incidence

L'incidence annuelle des LNH canins est estimée entre 13 et 24 cas pour 100 000 (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**). Cependant cette incidence est sûrement sous-estimée, et ce pour trois raisons principales : l'absence de diagnostic systématiquement établi en raison d'un manque de moyens financiers, l'absence de registres des cancers centralisés chez l'animal et l'impossibilité d'un décompte exact de la population canine (**TESKE, 1994; JAGIELSKI et al., 2002**). En France, l'incidence a été estimée à 6.95 pour 100 000 mais est probablement également sous-estimée (**PASTOR et al., 2009**).

Chez le chien à l'instar de l'Homme, les LNH sont majoritairement des lymphomes de phénotype B (62 à 75%) et notamment des LBDGC pour près de la moitié des cas (**Figure 19**) (**MODIANO et al., 2005; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; SEELIG et al., 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**).

Canine NHL

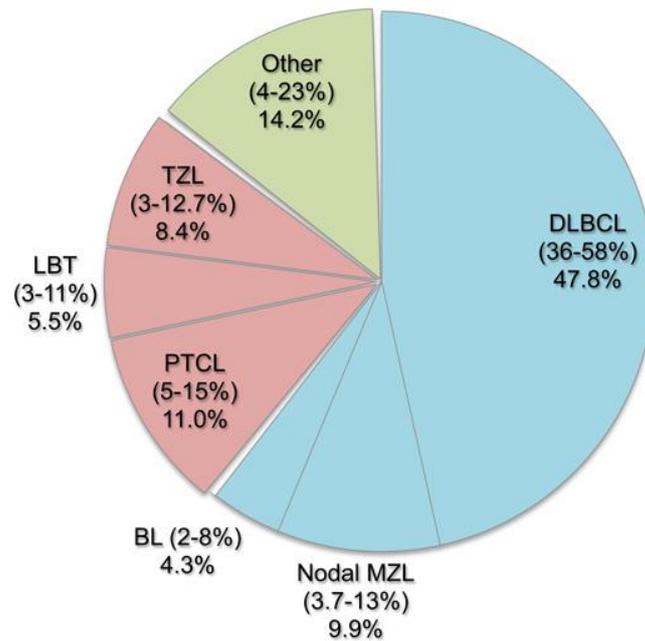


Figure 19 : Répartition des LNH chez le chien d'après (ITO, FRANTZ et MODIANO, 2014)

DLBCL = Lymphome B Diffus à Grandes Cellules, Nodal MZL = Lymphome ganglionnaire de la zone marginale, BL = Lymphome de Burkitt, PTCL = Lymphome T périphérique, LBT = Lymphome Lymphoblastique T, TZL = Lymphome ganglionnaire de la zone T

Cependant, cette distribution est variable d'une race à l'autre avec certaines races prédisposées à des LNH de type T (Figure 20) (MODIANO *et al.*, 2005; RICHARDS et SUTER, 2015; COMAZZI *et al.*, 2018).

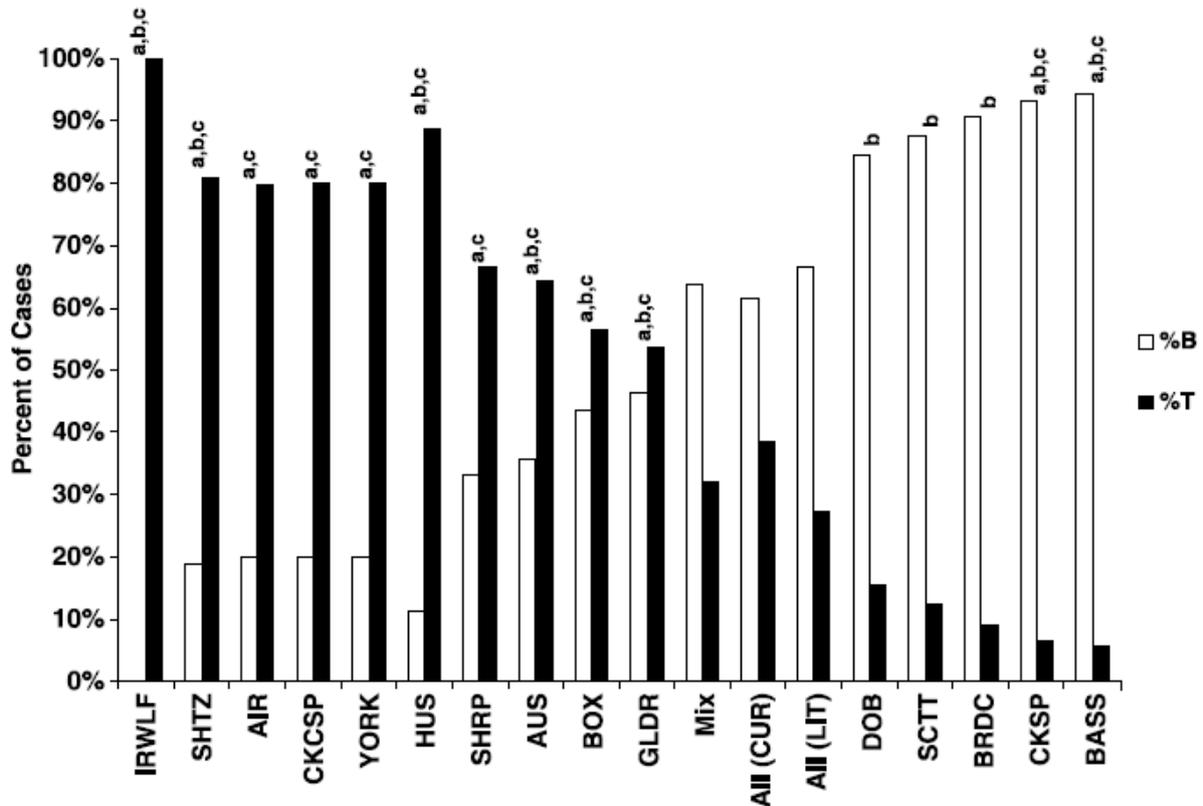


Figure 20 : Distribution des LNH selon la race chez le chien d'après (MODIANO *et al.*, 2005)

IRWLF = Irish Wolfhound, SHTZ = Shih Tzu, AIR = Airedale Terrier, CKCSP = Cavalier King Charles Spaniel, YORK = Yorkshire Terrier, HUS = Siberian Husky, SHRP = Sharpei, AUS = Berger Australien, BOX = Boxer, GLDR = Golden Retriever, DOB = Dobermann, SCTT = Scottish Terrier, BRDC = Border Collie, CKSP = Cocker Spaniel, BASS = Basset Hound, Mix = chiens croisés, ALL(CUR) = tous les chiens de l'étude, ALL(LIT) = tous les chiens rapportés dans la littérature

b) Sexe

Si une prédominance de cas chez les individus femelles est mis en évidence dans certaines études, la plupart ne montrent aucune influence du sexe sur la survenue d'un LNH chez le chien (TESKE, 1994; JAGIELSKI *et al.*, 2002; MERLO *et al.*, 2008; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Concernant la stérilisation, une étude de 2009 a montré une incidence plus élevée chez les individus mâles entiers (OR (Odds Ratio) = 1,32) face aux individus stérilisés (femelle stérilisée OR = 1,02; mâle stérilisé OR = 0,97) tandis que les femelles entières sont moins à risque de développer un LNH (OR = 0,69) (VILLAMIL *et al.*, 2009). Cette tendance semble se confirmer dans les études plus récentes (BELANGER *et al.*, 2017; OBERBAUER, BELANGER et FAMULA, 2019).

c) Age

Les LNH canins concernent les chiens de tous les âges mais principalement les chiens entre 6 et 9 ans dans la plupart des études (TESKE, 1994; MERLO *et al.*, 2008; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; GRUNTZIG *et al.*, 2016). Certaines montrent cependant une médiane d'âge plus élevée, plutôt vers 10-11 ans (Figure 21) (SCHNEIDER, 1983; EDWARDS *et al.*, 2003). L'incidence annuelle estimée à 1,5 pour 100 000 pour les chiens de moins d'un an contre 84 pour 100 000 chez les chiens entre 10 et 11 ans (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

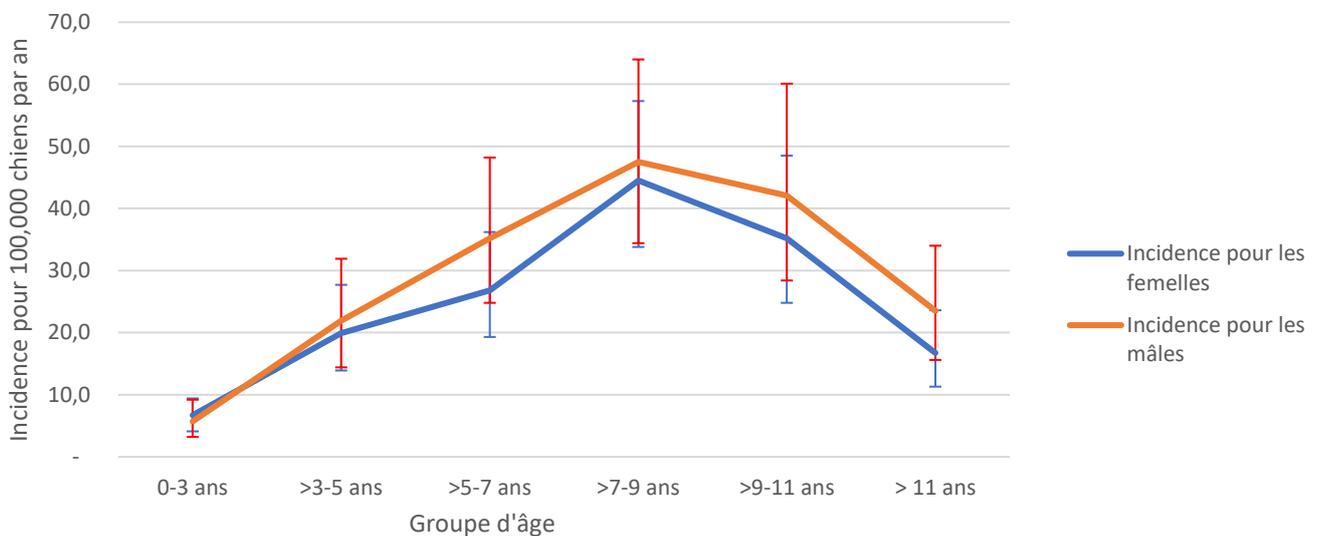


Figure 21 : Incidence annuelle des LNH canins en fonction de l'âge d'après (MERLO *et al.*, 2008)

d) Races

De nombreuses prédispositions raciales ont été rapportées et concernent les Boxers, Bull Mastiffs, Basset Hounds, Saint-Bernards, Scottish Terriers, Airedales, Bouledogues, Bouvier Bernois, Rottweiler, Dobermann (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; COMAZZI *et al.*, 2018; JANKOWSKA *et al.*, 2019).

La prédisposition des certaines races comme le Golden Retriever ou le Berger Allemand est plus discutée. En effet, les résultats des études sont différents selon les régions étudiées (USA, Japon, Europe, ...). Deux hypothèses principales sont avancées : les différences de répartitions raciales des populations canines parfois difficiles à évaluer et les possibles différences génétiques entre les lignées des différents continents (PASTOR *et al.*, 2009; COMAZZI *et al.*, 2018).

A l'inverse, les études ont montré que plusieurs races sont moins à risque de déclarer un LNH comme les Teckels, les Loulous de Poméranie et les Pékinois (VILLAMIL *et al.*, 2009; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

e) Mortalité et survie

Sans traitement, la survie est estimée entre 4 à 6 semaines après le diagnostic. Cette survie courte est notamment due au fait que les LNH sont souvent diagnostiqués à des stades avancés avec une atteinte systémique. (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

En cas de traitement, les survies à 1 an sont comprises entre 17 à 50% selon les traitements mis en place avec une médiane de survie moyenne de 7,4 mois (3 – 12,5). La survie à 2 ans quant à elle se situe entre 13 et 35% (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

La survie est fortement liée au sous-type de lymphome diagnostiqué et au traitement choisi. Cependant, trop peu d'études avec un fort niveau de preuves sont disponibles à ce sujet (**SAYAG, FOURNEL-FLEURY et PONCE, 2018**).

D - Etiologie

La connaissance de l'étiologie des cancers est essentielle afin d'essayer d'en diminuer l'incidence. L'identification de ces facteurs de risques est donc nécessaire pour permettre la mise en place des mesures de prévention optimales (**Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018**).

1. Chez l'homme

Si un état d'immunodéficience sévère acquis ou congénital est le facteur de risque le plus important des LNH, de nombreuses autres causes sont démontrées ou suspectées.

Une des causes importantes est infectieuse, comprenant surtout des lymphomes viro-induits, mais aussi parfois un désordre immunitaire engendré par des bactéries. Il a en effet été montré en France que la présence d'agents infectieux représentait un risque relatif de 2,5 pour les LNH (**Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018**). Ces agents infectieux sont principalement de nature virale avec notamment les virus d'Epstein-Barr, de l'hépatite C et le virus T-lymphotrophique humain de type 1 (**GRULICH et VAJDIC, 2005; MORTON et al., 2008; JAFFE et al., 2017**). Cependant, il a aussi été démontré que des bactéries ou a minima la réponse immunitaire déclenchée pouvaient intervenir dans la pathogénèse des LNH des MALT. Cela concerne respectivement *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia spp.*, *Achromobacter xylosoxidans* et les LNH des MALT gastrique, intestinal, cutané, pulmonaire et des annexes oculaires (**GRULICH et VAJDIC, 2005; HUH, 2012; JAFFE et al., 2017**).

Une immunodéficience favorise fortement la survenue de lymphomes d'origine infectieuse, notamment virale. Elle peut être acquise, comme lors de syndrome d'immunodéficience acquise suite à l'infection par le VIH ou faire suite à certains traitements immunosuppresseurs, ou bien être congénitale suite à des anomalies génétiques comme lors de déficit immunitaire lié à l'X (**GRULICH et VAJDIC, 2005; MORTON et al., 2008**).

De même, l'existence d'une maladie immunitaire concomitante est associée à un risque plus élevé de LNH notamment en cas de syndrome de Sjögren (OR ≈ 7) ou de lupus érythémateux systémique (OR ≈ 3). A contrario, l'atopie, l'asthme et les allergies pourraient être reliées à un risque légèrement plus faible (**GRULICH et VAJDIC, 2005; MORTON et al., 2008; SMEDBY et al., 2008; HUH, 2012**).

Le mode de vie est également source de plusieurs facteurs de risques. En effet, il a été prouvé que la consommation de tabac constituait un facteur de risque face aux LNH notamment ceux à cellules T (**HUH, 2012; SERGENTANIS et al., 2013**). S'il fut longtemps suspecté que la consommation d'alcool et l'exposition au soleil avait le même effet de par leur impact sur une grande quantité d'autres cancers, les études récentes ont montré qu'au contraire il s'agirait plutôt de facteurs protecteurs pour les LNH (**HUH, 2012; TRAMACERE et al., 2012; PARK et al., 2019**).

L'obésité, notamment celle à l'entrée dans l'âge adulte est associée à un risque plus fort de LNH et ce particulièrement pour le lymphome B diffus à grandes cellules (**HUH, 2012**). Un impact de l'alimentation a été mis en évidence avec un risque accru avec des régimes riches en graisse et protéines animales tandis que la consommation de fruits et légumes aurait plutôt un effet bénéfique (**GRULICH et VAJDIC, 2005; MOZAHAB, ALEDAVOOD et FARZAD, 2012**).

L'exposition à certains pesticides et solvants tend aussi à augmenter le risque de LNH chez l'homme, les principaux agents incriminés étant l'oxyde d'éthylène, le benzène et les polychlorobiphényles. Ceci explique

l'incidence plus forte des LNH dans certaines professions, notamment dans les domaines de l'agriculture et du bâtiment, où les contacts avec de tels produits sont plus fréquents (**GRULICH et VAJDIC, 2005; MORTON et al., 2008; 'T MANNETJE et al., 2016; Centre International de Recherche sur le Cancer, 2018**). Une exposition à ces agents et en conséquence une incidence augmentée des LNH chez l'Homme a également été démontrée près des incinérateurs de déchets ménagers (**FLORET et al., 2003; VIEL et al., 2008, 2011**).

Enfin, de nombreuses anomalies génétiques ont été mises en évidence récemment avec un risque 1,7 fois plus élevé en cas de présence d'un cas familial proche de LNH. Chaque mutation prise séparément possédant un très faible impact, il s'agirait plutôt d'une prédisposition polygénique avec des modifications pouvant concerner un grand panel de gènes et notamment les gènes des protéines HLA (*Human Leukocytes Complex*). A l'exception de ces dernières, les anomalies génétiques observées sont généralement reliées à un sous-type spécifique de LNH (**CERHAN et SLAGER, 2015; ZHONG et al., 2019**).

2. Chez le chien

Si l'étiologie des LNH chez le chien est bien moins connue que chez l'homme, elle semble être, comme chez ce dernier, multifactorielle (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Si l'étiologie virale des lymphomes a pu être démontrée dans de nombreuses espèces (virus de la leucose féline et virus de l'immunodéficience féline chez le chat, virus de la réticuloendothéliose chez le Canard de Barbarie, ...), elle n'est toujours que suspectée chez le chien (**JIANG et al., 2012; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; BEATTY, 2014; ZANDVLIET, 2016**). De la même façon, *Helicobacter pylori* est suspecté d'augmenter le risque de lymphome du MALT gastrique mais rien n'a été démontré à ce jour (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016**).

Tout comme chez l'homme, l'existence de maladie auto-immune concomitante représente un facteur de risque pour les LNH. Ceci a notamment été démontré lors de thrombocytopénie auto-immune (**KELLER, 1992**). Des cas de lymphomes ont également été décrits lors de lupus érythémateux systémique et de pemphigus érythémateux mais restent trop peu nombreux pour établir un possible lien de causalité statistique (**FOSTER, GOULD et DAY, 2000; SUAREZ-BONNET et al., 2019**).

Plusieurs études ont démontré une association entre race et sous-type de LNH chez le chien laissant penser que des prédispositions génétiques pour certains types de lymphomes existent chez certaines races (**PASTOR et al., 2009; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**). Récemment, des altérations chromosomiques ont pu être mises en évidence dans certaines races et pourraient être reliées à leur prédisposition pour certains types de lymphome renforçant alors cette hypothèse (**FRANTZ et al., 2013; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ELVERS et al., 2015; THOMAS et al., 2017**).

Une étude française de 2009 a montré une hétérogénéité dans la répartition des cas de LNH canins corrélée significativement à la présence d'incinérateur d'ordures ménagères, de sites pollués ou de déchets radioactifs laissant penser à une influence de ces facteurs sur le développement des LNH chez le chien de manière similaire à ce qui est observé chez l'homme (**PASTOR et al., 2009**). Cette étude corrobore en effet les résultats d'une étude italienne de 2001 ayant démontré une incidence plus forte en cas de vie en milieu urbain (OR = 8,5) ou d'utilisation de produits chimiques par le propriétaire notamment les solvants et peintures (OR = 4,6) (**GAVAZZA et al., 2001**). Les pesticides pourraient également constituer un facteur de risque dans cette espèce mais peu d'études solides sont actuellement disponibles (**ZANDVLIET, 2016**).

E - Classification des lymphomes

Les lymphomes malins regroupent des tumeurs très variables tant sur le plan morphologique que sur leur clinique, pronostique et traitement. Face à cela, de nombreuses classifications ont été proposées au fil des ans, de plus en plus précises grâce à l'avancée des techniques d'identification cytologique.

1. Classification chez l'homme

Historiquement, ce sont chez l'homme que les premières classifications concernant les lymphomes ont été développées.

a) Les premières descriptions

En 1832, Thomas Hodgkin fait la première description de lymphome chez l'Homme en décrivant sept cas de « désordre des glandes absorbantes et de la rate » (**HODGKIN, 1832**) ne se basant alors que sur des critères anatomo-cliniques. L'appellation « maladie de Hodgkin » ne sera cependant employée qu'en 1865 par Samuel Wilks qui décrira des cas semblables (**WILKS, 1865**).

Les premières descriptions histologiques de cette maladie ne seront faites qu'en 1872 et 1878 respectivement par Langhans et Greenfield. Cette description sera complétée par Rudolf Sternberg et Dorothy Reed qui, séparément, décriront en 1898 et 1902 la présence de grosses cellules atypiques qui seront plus tard nommées « cellules de Reed-Sternberg » (**BRUCH et al., 2014**).

Par la suite, le terme de « lymphome non-hodgkinien » (LNH) sera utilisé pour décrire les autres néoplasies lymphoïdes ne présentant pas des cellules de Reed-Sternberg.

C'est en 1864 que Rudolf Virchow utilise pour la première fois le terme de « lymphosarcome » pour désigner les tumeurs ganglionnaires primitives qu'il distingue alors de la leucémie (**BRUCH et al., 2014**).

Ewing, Oberling et Roulet introduisent respectivement en 1914, 1928 et 1930 le terme de « réticulosarcome » en référence au réticulum fibreux du tissu lymphoïde auquel les tumeurs seraient liées (**JAFFE et al., 2008**).

b) Classification de Gall & Mallory (1942)

La première classification moderne est proposée en 1942 par Gall et Mallory à partir de 618 cas et ne repose que sur des critères morphologiques (**GALL et MALLORY, 1942**).

Six types de lymphomes sont alors décrits :

- Lymphome des cellules du réticulum (cellules souches et macrophages)
- Lymphome lymphoblastique
- Lymphome lymphocytaire
- Lymphome de Hodgkin
- Sarcome de Hodgkin
- Lymphome folliculaire

c) Classification de Rappaport (1966)

Proposée initialement en 1956 et finalisée en 1966 par Henry Rappaport, la classification éponyme (**Tableau II**) ajoute à la description morphologique le type de croissance du tissu néoplasique. Chaque type cytologique est alors divisé en forme nodulaire et en forme diffuse.

Tableau II : Classification de Rappaport d'après (PARODI, 2001)

Catégorie	Forme
Lymphocytaire bien différencié	Nodulaire / Diffuse
Lymphocytaire peu différenciée	Nodulaire / Diffuse
Mixte (lymphocytaire et histiocytaire)	Nodulaire / Diffuse
Histiocytaire	Nodulaire / Diffuse
Indifférencié	Le plus souvent diffuse

La simplicité de cette classification associée à sa bonne valeur pronostique la rendit très populaire durant les années 60 (**FELLER et DIEBOLD, 2004**).

d) Classification de Lukes & Collins et classification de Kiel (1974)

A la fin des années 60, les avancées en termes de compréhension du système immunitaire et de la physiologie des cellules lymphoïdes, notamment la découverte des différences entre lymphocytes B et T amènent à la création de deux nouvelles classifications en 1974 : la classification de Lukes et Collins utilisée surtout aux Etats-Unis et la classification de Kiel adoptée en Europe (**BRUCH et al., 2014**).

Bien que ces deux classifications se basent sur le même principe de transformation néoplasique à l'un des stades de l'ontogénie des cellules lymphoïdes (**JAFFE et al., 2008**), elles présentent des approches différentes.

La classification de Lukes et Collin (**Tableau III**) est basée sur la forme du noyau et à la morphologie des cellules (**FELLER et DIEBOLD, 2004**). Les termes de noyaux « clivés », « non-clivés » et « convolutés » sont notamment introduits. La classification est alors effectuée en fonction du type déduit de la configuration morphologique.

Tableau III : Classification de Lukes & Collins d'après (FOUCAR et al., 1982)

Lymphome à cellules T
A petits lymphocytes T
A lymphocytes convolutés
Immunoblastique T
Mycosis fungoïde / Syndrome de Sezary
Lymphome à cellules B
A petits lymphocytes B
A lymphocytes plasmocytoïdes
A cellules centrofolliculaires :
- Petites cellules clivées
- Grandes cellules clivées
- Petites cellules non-clivées
- Grandes cellules non-clivées
Lymphome histiocytaire
Lymphome indéfini

A contrario, la classification de Kiel (**Tableau IV**) proposée par Karl Lennert propose de classer les lymphomes selon leur degré de malignité déterminé à partir de l'aspect cytologique. Les notions de type B et T ne sont développées que dans les sous-groupes de la classification. Elle fait apparaître les suffixes « -blastés » et « -cytes » désignant respectivement les cellules de tumeurs de haut grade et de bas grade.

Tableau IV : Classification de Kiel d'après (PARODI, 2001)

Lymphome de bas grade de malignité
Lymphome lymphocytaire
- Leucémie lymphoïde chronique B
- Leucémie lymphoïde chronique T
- Mycosis fungoïde / Syndrome de Sezary
Lymphome lymphoplasmocytaire/lymphoplasmocytoïde
Lymphome plasmocytaire
Lymphome centrocytaire
Lymphome centroblastique/centrocytaire
Lymphome de haut grade de malignité
Lymphome centroblastique
- Pur (monomorphe)
- Mixte (polymorphe)
Lymphome lymphoblastique
- Lymphoblastique B
- Type Burkitt et apparentés
- Lymphoblastique T, à cellules convolutés et apparentés
- Inclassables
Lymphome immunoblastique
- Avec différenciation plasmoblastique/plasmocytaire (B)
- Sans différenciation plasmoblastique/plasmocytaire (B ou T)

e) Formulation de travail à usage clinique ou Working Formulation (1982)

En 1980, à l'initiative du National Cancer Institute, un projet international est lancé pour uniformiser les six classifications des LNH les plus utilisées dans le monde notamment les deux classifications citées précédemment. Le but était alors d'harmoniser les différentes terminologies utilisées afin de faciliter la comparaison des essais

thérapeutiques (**PARODI, 2001**). Le résultat de ce projet fut la publication en 1982 de la Working Formulation ou Formulation de travail à usage clinique (**Tableau V**).

Tableau V : Working Formulation d'après (PARODI, 2001)

Lymphome de bas grade de malignité
Lymphome à petits lymphocytes
Lymphome folliculaire à petites cellules
Lymphome folliculaire mixte à petites et grandes cellules
Lymphome de grade intermédiaire de malignité
Lymphome folliculaire à grandes cellules
Lymphome diffus à petites cellules clivées
Lymphome diffus mixtes à petites et grandes cellules
Lymphome diffus à grandes cellules
Lymphome de haut grade de malignité
Lymphome à grandes cellules immunoblastiques
Lymphome lymphoblastiques
Lymphome à petites cellules non clivées (Burkitt)
Divers
Composite, mycosis fongoïde, histiocytaire, plasmocytome extra-médullaire, inclassables

Cette classification se voulant pratique à l'usage, elle est en conséquence assez hétérogène et ne prend en compte que la morphologie des cellules car l'immunophénotypage n'était pas encore une technique de routine en laboratoire. Certaines dénominations regroupent alors des lymphomes de type B et T sous un même terme (**JAFFE et al., 2008**).

f) Classification de Kiel actualisée (1988)

Si la Working Formulation eu du succès aux Etats-Unis, elle ne détrôna pas la classification de Kiel en Europe (**JAFFE et al., 2008**). Cependant, compte tenu des avancées en biologie moléculaire faites depuis sa parution en 1974, il était nécessaire de réviser celle-ci (**STANSFELD et al., 1988**). Reprenant la classification originale basée sur la morphologie et le concept de grade de malignité, la classification de Kiel actualisée (**Tableau VI**) intègre les notions immunophénotypiques récentes mais également les données physiologiques du tissu lymphoïde normal (**STANSFELD et al., 1988**).

Tableau VI : Classification de Kiel actualisée d'après (STANSFELD et al., 1988)

Lymphomes B	Lymphomes T
Bas grade	
Lymphocytaire : <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie lymphocytaire chronique - Leucémie prolymphocytaire - Leucémie à tricholeucocytes 	Lymphocytaire : <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie lymphocytaire chronique - Leucémie prolymphocytaire - Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes, syndrome de Sézary
Lymphoplasmocytaire/cytoïde (immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
Centroblastique/centrocytaire <ul style="list-style-type: none"> - Folliculaire +/- diffus - Diffus 	Lymphome de la zone T
	Pléomorphe à petites cellules (HTLV-1)
Haut grade	
Centroblastique	Pléomorphe à moyennes et grandes cellules (HTLV-1 +/-)
Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV-1 +/-)
Anaplastique à grandes cellules (Ki-1 +)	Anaplastique à grandes cellules (Ki-1 +)
Lymphome de Burkitt	Lymphoblastique
Lymphoblastique	
Types rares	

HTLV-1 : Human T-Lymphotropic Virus type 1 (Virus T-lymphotropique Humain de type 1)

g) Classification REAL (Revised European-American Lymphoma) (1994)

Afin d'en finir avec le clivage Europe/Etats-unis concernant les classifications des lymphomes, des hématopathologistes européens et américains forment l'International Lymphoma Study Group (ILSG) en 1991 afin de proposer une classification internationale. Cette classification prend en compte les avancées récentes en biologie moléculaire notamment le séquençage d'ADN et la découverte et standardisation des anticorps monoclonaux (BRUCH *et al.*, 2014).

Publiée en 1994, la classification REAL (Revised European-American Lymphoma) (Tableau VII) se voulant d'une approche la plus pratique possible, elle ne regroupe que des entités « réelles » connues et décrites à partir des techniques morphologique, immunologique et génétiques actuelles. Certains cas décrits ne rentrant pas parfaitement dans une des catégories sont alors laissés de côté en attendant des progrès techniques suffisants (HARRIS *et al.*, 1994).

A l'instar de la classification de Kiel actualisée, la classification REAL sépare les tumeurs en trois catégories principales : lymphomes à cellules B, lymphomes à cellules T/NK, maladie de Hodgkin. Un second rang de division est ensuite présent, séparant les tumeurs dérivants de cellules précurseurs et celles dérivant de cellules différenciées (HARRIS *et al.*, 1994; JAFFE *et al.*, 2008).

Tableau VII : Classification REAL d'après (HARRIS *et al.*, 1994)

Lymphomes B	
Lymphome à cellules précurseurs B	
Lymphome/leucémie lymphoblastique B	
Lymphome à cellules matures B (périphériques)	
Leucémie lymphoïde chronique B/lymphome lymphocytaire à petites cellules	
Lymphome lymphoplasmocytoïde/immunocytome	
Lymphome des cellules du manteau	
Lymphome du centre du follicule	
- Grade cytologique provisoire : I (petites cellules), II (mixte à petites et grandes cellules), III (grandes cellules)	
- Sous-type provisoire : diffus, à prédominance de petites cellules	
Lymphome des cellules B de la zone marginale :	
- Extranodal (type MALT +/- cellules B monocytoïdes)	
- Sous-type provisoire : nodal (+/- cellules B monocytoïdes)	
Entité provisoire : lymphome splénique de la zone marginale (+/- lymphocytes villeux)	
Leucémie à tricholeucocytes	
Plasmocytome/myélome à cellules plasmocytaires	
Lymphome diffus à grandes cellules B	
- Sous-type : lymphome à cellules B primitivement médiastinal (thymique)	
- Lymphome de Burkitt	
Entité provisoire : lymphome à cellules B de haut grade, Burkitt-like	
Lymphomes T / NK	
Lymphome à cellules précurseurs T	
Lymphome/leucémie lymphoblastique T	
Lymphome à cellules matures T (périphériques)	
Leucémie lymphocytaire chronique T/leucémie prolymphocytaire	
Leucémie lymphocytaire à grandes cellules granuleuses :	
- Type T	
- Type NK	
Mycosis fongoïde, syndrome de Sézary et autres lymphomes T cutanés	
Lymphome T périphérique (extra-nodal), non spécifié :	
- Catégories cytologiques provisoires : cellules de taille moyenne, mixte à moyennes et grandes cellules, grandes cellules, cellules lymphoépithélioïde	
- Sous-types provisoires : lymphome hépatosplénique γ/δ , lymphome sous-cutané type panniculite	

Lymphome angioimmunoblastique T
Lymphome angiotropique/angioinvasif
Lymphome intestinal à cellules T (+/- associé à une entéropathie)
Lymphome/leucémie T de l'adulte
Lymphome anaplastique à grandes cellules, CD30+, T et type nul
Entité provisoire : lymphome anaplasique à grandes cellules, Hodgkin's like
Maladie de Hodgkin
A prédominance lymphocytaire
A sclérose nodulaire
A cellularité mixte
A déplétion lymphocytaire
Entité provisoire : forme classique riche en lymphocytes

Parallèlement, une description pronostic de ces entités est également proposée en se basant sur leur clinique et conduit à une classification différente (**Tableau VIII**) car une seule classification ne saurait réunir pronostic et description histo-immunochimique (**HARRIS et al., 1994**). Les termes de lymphome indolent et agressif sont alors utilisés, désignant respectivement des lymphomes à évolution lente mais répondant mal aux traitements et les lymphomes à évolution rapide, curables avec le traitement adéquat (**SKARIN et DORFMAN, 1997**).

Tableau VIII : Classification pronostique des LNH reconnus dans la classification REAL d'après (SKARIN et DORFMAN, 1997)

Lymphome B	Lymphome T/NK
Lymphome indolent chronique (survie se comptant en années sans traitement)	
Lymphomes/leucémies indolents disséminés	
Leucémie lymphocytaire chronique B / leucémie prolymphocytaire / lymphome lymphoïde à petites cellules Lymphome lymphoplasmocytaire Lymphome splénique de la zone marginale / lymphome splénique à lymphocytes villeux Leucémie à tricholeucocytes Plasmocytome / myélome	Leucémie lymphocytaire chronique T / leucémie prolymphocytaire Leucémie lymphocytaire à grandes cellules granuleuses (type T ou type NK)
Lymphomes indolents extra-nodaux	
Lymphome extra-nodal MALT/marginal	Mycosis fongoïde
Lymphomes nodaux indolents	
Lymphome nodal B de la zone marginal Lymphome folliculaire Lymphome du manteau	
Lymphomes agressifs (survie se comptant en mois sans traitement)	
Lymphome B diffus à grandes cellules	Lymphome anaplasique à grandes cellules Lymphome périphérique
Lymphomes/leucémies hautement agressifs/aigus (survie se comptant en semaines sans traitement)	
Lymphome / leucémie des précurseurs / lymphoblastique B Lymphome de Burkitt	Lymphome / leucémie des précurseurs / lymphoblastique T Lymphome / leucémie de l'adulte (HTLV 1 +)

La validation clinique de la classification REAL arrive en 2000 par une étude internationale sur 1300 patients et démontre que plus de 95% des cas ont pu être classés, avec une reproductibilité inter-opérateur de plus de 85% soit bien mieux que les autres classifications. (**HARRIS et al., 2000**).

h) Classifications WHO 2001, 2008 et 2016

Peu après la publication de la classification REAL, en 1995, les sociétés d'hématologie européenne et américaine se lancent dans le projet d'une nouvelle classification consensuelle. Elaborée sur une période de 7 ans elle concerne non seulement les LNH et la maladie de Hodgkin mais aussi toutes les autres tumeurs

hématopoïétiques (**PARODI, 2001; JAFFE et al., 2008**). Publiée en 2001 avec l'objectif principal de définir précisément les entités cliniques connues pour permettre un diagnostic reproductible par tous les cliniciens, elle se base sur l'immunophénotype, la morphologie, l'immunohistochimie (IHC) et la génétique (**GIRARDET, BAUR et DELACRETAZ, 2001**).

Elle est actualisée une première fois en 2008 grâce aux avancées importantes en termes de génétique et biologie moléculaire. Certaines catégories sont alors mieux définies, des catégories provisoires sont introduites et des lymphomes spécifiques à une localisation ou un âge d'apparition sont décrits (**PARODI, 2001; JAFFE et al., 2008**).

Une nouvelle mise à jour est faite en 2016 (**Tableau IX**) et apporte de nouveaux critères diagnostiques de certaines entités, clarifie le diagnostic et la prise en charge aux tous premiers stades de la lymphomagénèse et détaille les caractéristiques génétiques et moléculaires de nombreuses tumeurs lymphoïdes en s'appuyant notamment sur les nouvelles données moléculaires génomiques et de profil d'expression (**SWERDLOW et al., 2016; BRUNEAU, CANIONI et JO MOLINA, 2017; JAFFE, BARR et SMITH, 2017**).

Tableau IX : Classification WHO 2016 d'après (BRUNEAU, CANIONI et JO MOLINA, 2017)

Lymphomes B	Lymphomes T et NK
Lymphome à cellules précurseurs	
Leucémie/lymphome lymphoblastique B	Leucémie/lymphome lymphoblastique T/NK
Lymphome à cellules matures	
Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire	Lymphome prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes (classique, variant)	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal
Lymphome/leucémie B splénique, non classable	Syndrome myéloprolifératif de type hydroa vacciniforme-like
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T associé à une entéropathie
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (IgM, IgG/IgA)	Syndrome myéloprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané
Maladie des chaînes lourdes (μ , γ , α)	Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif
Myélome multiple	Lymphome T hépatosplénique
Plasmocytome solitaire (osseux, extra-osseux)	Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales	Mycosis fongoïdes
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du MALT	Syndrome de Sézary
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (classique, de type pédiatrique)	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Lymphome folliculaire (classique, de type duodéal, de type pédiatrique)	Papulose lymphomatoïde
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i>	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome à cellules du manteau	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i>	Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome diffus à grandes cellules B (sans autre spécificité (NOS), de type B du centre germinatif, de type activé B)	Lymphome T CD8+ (cytotoxique agressif épidermotrope/primitif cutané, acral primitif cutané)
Lymphome diffus à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	Lymphome T folliculaire
Lymphome diffus à grandes cellules B primitif (du système nerveux central, cutané de type jambe, EBV+/NOS)	Lymphome à grandes cellules anaplasiques (ALK +, ALK -, associé à un implant mammaire)
Ulcère cutanéomuqueux EBV+	Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH
Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B (primitif du médiastin (thymique), intravasculaire, ALK+)	

Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
Lymphome diffus à grandes cellules B HHV8+
Lymphome de Burkitt
Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q
Lymphome B de haut grade (avec réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6, NOS)
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un lymphome diffus à grandes cellules B et un lymphome de Hodgkin classique
Syndromes lymphoprolifératives post-transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde

2. Classification chez le chien

Avec la même volonté de définir un pronostic et permettre d'affiner la prise en charge médicale, les classifications histologiques humaines ont été appliquées aux lymphomes canins. Ces parallèles sont possibles du fait des similarités entre les lymphomes des deux espèces. Néanmoins, des différences persistent et nécessitent de prouver la pertinence clinique de ces classifications chez le chien (**PARODI, 2001**).

a) Classification anatomique

La classification la plus commune se base exclusivement sur la localisation anatomique (**Tableau X**). La forme la plus courante est la forme multicentrique qui représente plus de 80% des LNH canins. Si elle possède l'avantage d'être très facilement applicable cliniquement, cette classification reste très hétérogène en regroupant des lymphomes d'histologie et de comportement différents et cela la rend peu utile d'un point de vue pronostique (**TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Tableau X : Classification anatomique des LNH canins d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013)

Catégorie	Fréquence
Multicentrique	84%
Gastrointestinal	5-7%
Médiastinal (thymique)	5%
Cutané	<5%
Extra-nodal	<5%

b) Classification canine d'après la classification Rappaport

La classification Rappaport fut l'une des premières classifications humaines adaptées à l'espèce canine. Cependant, le fait que très peu de lymphomes chez le chien soient folliculaires et que la plupart se classent dans la catégorie « histocytaire » malgré des aspects morphologiques et immunologiques très différents constitue un biais qui rend cette adaptation très peu intéressante des points de vue pronostique et thérapeutique (**TESKE, 1994; VALLI et al., 2011; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

c) Classifications canines d'après la Working Formulation et la classification de Kiel actualisée

Avec la *Working Formulation* ou la classification de Kiel actualisée, les LNH canins peuvent être classés en fonction de leur malignité. Si la première ne tient compte que de la morphologie et de la clinique, la classification de Kiel actualisée fait intervenir les concepts de lymphomes B et T permettant d'affiner les comparaisons inter-espèces. Cependant, peu d'anticorps monoclonaux humains sont utilisables pour les mêmes marqueurs canins ce qui compliqua les débuts de l'immunophénotypage des LNH du chien (TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

L'utilisation de la classification de Kiel met en évidence la prédominance des lymphomes B chez le chien (environ la moitié des cas), ce qui est semblable aux cas de LNH humains. Les lymphomes canins sont également plus souvent de haut grade de malignité (et donc de bonne réponse thérapeutique) (TESKE, 1994; FOURNEL-FLEURY et al., 1997; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Bien qu'imparfaite dans leur application chez le chien, ces deux classifications sont néanmoins relativement pronostiques en terme de survie et de rémission, la classification de Kiel actualisée ayant la plus grande valeur (FOURNEL-FLEURY et al., 1997; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

d) Classification canine d'après les classifications REAL et WHO

Parallèlement à la médecine humaine et avec la volonté d'établir une classification consensuelle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reprend la base de la classification REAL et publie en 2002 une classification dédiée aux animaux domestiques (Tableau XI) en se basant sur des critères anatomiques, histologiques et immunophénotypiques. Cette classification comparative est relativement performante et permet de classer plus de 80% des lymphomes canins (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017; SAYAG, FOURNEL-FLEURY et PONCE, 2018; JARK et al., 2020).

Tableau XI : Classification WHO des lymphomes canins d'après (VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017)

Lymphomes B	
Lymphome à cellules précurseurs B	
Lymphome/leucémie lymphoblastique B	
Lymphome à cellules matures B (périphériques)	
Leucémie lymphoïde chronique B/lymphome lymphocytaire à petites cellules B	
Leucémie prolymphocytaire B	
Lymphome lymphoplasmocytoïde	
Lymphome plasmoblastique	
Lymphome des cellules du manteau	
Lymphome folliculaire	
Lymphome B diffus à grandes cellules	
- Sous-type : à grandes cellules B riche en cellules T, à cellules B primitivement médiastinal (thymique)	
Lymphome angiocentrique à cellules B (granulomatose lymphomatoïde)	
Lymphome de la zone marginale	
- Sous-type : nodal, splénique, extranodal de type MALT	
Plasmocytome	
Myélome à cellules plasmocytaires	
Lymphome/leucémie de Burkitt	
Entité provisoire : lymphome à cellules B de haut grade, Burkitt-like	
Lymphomes T / NK	
Lymphome à cellules précurseurs T	
Lymphome/leucémie lymphoblastique T	
Lymphome à cellules matures T (périphériques)	
Leucémie lymphocytaire chronique T/lymphome lymphocytaire à petites cellules T	
Leucémie prolymphocytaire T	
Leucémie lymphocytaire/lymphome à grandes cellules granuleuses	
Lymphome de la zone T, nodal	
Lymphome intestinal à cellules T (+/- associé à une entéropathie)	
Mycosis fongoïde, syndrome de Sézary	

Lymphome T hépatosplénique γ/δ
Lymphome intravasculaire (angiocentrique)
Lymphome sous-cutané à cellules T panniculite-like
Lymphome à cellules T angioimmunoblastique
Leucémie/lymphome agressif à cellules NK
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome anaplastique à grandes cellules
- Cutané
- Systémique
Lymphome périphérique à cellules T sans spécificité (NOS)

Dans cette classification comme dans les précédentes, les lymphomes de haut grade représentent plus de 75% des LNH canins toujours avec une prédominance des lymphomes à cellules B (**PONCE *et al.*, 2010; EHRHART et HUGHES, 2018**).

Avec la multiplication des types de lymphomes reconnus au fur et à mesure des différentes classifications WHO humaines, on peut alors s'attendre à une progression parallèle de la diversification des LNH canins. Cependant pour cela de nouvelles techniques et nouveaux marqueurs immunologiques canins spécifiques sont nécessaires (**SEELIG *et al.*, 2016**).

II / DIAGNOSTIC

A - Diagnostic clinique

1. Chez l'homme

En raison de la grande hétérogénéité des LNH chez l'Homme, les présentations cliniques peuvent être très différentes, cependant certaines présentations sont plus communes. Dans le cas des lymphomes indolents, les patients présentent souvent une lymphadénopathie périphérique non-douloureuse progressant lentement. Une atteinte extra-nodale primaire ou des symptômes généraux (fièvre, suées nocturnes, perte de poids ...) sont moins courants et plutôt associés à des atteintes avancées ou plus agressives. Une atteinte de la moelle osseuse est courante dans ces lymphomes et est parfois associée à une ou des cytopénies. Une splénomégalie peut également être mise en évidence dans environ 1/3 des cas mais est rarement le seul site envahi (**ANSELL et ARMITAGE, 2005; HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012**).

Dans le cas des lymphomes agressifs, la présentation est encore plus variable. La présence d'une lymphadénopathie est également la règle mais les atteintes extra-nodales sont plus courantes (tube digestif, peau, thyroïde, etc). Des symptômes systémiques sont également plus fréquents et concernent environ 1/3 des personnes atteintes (**ANSELL et ARMITAGE, 2005**).

L'examen clinique sera souvent complété par des examens d'imagerie notamment un scanner afin de confirmer les atteintes d'organes internes tels que la rate et le foie mais aussi la présence d'une lymphadénopathie interne. Cependant, l'imagerie n'est que peu utilisée pour son apport diagnostique mais plus couramment dans le but d'établir le stade clinique (**ANSELL et ARMITAGE, 2005; MATASAR et ZELENETZ, 2008; FRAMPAS, 2013**).

2. Chez le chien

De la même façon, la présentation clinique chez le chien est variable et dépend du type de LNH. La forme la plus commune, le lymphome multicentrique, s'illustre généralement par une polyadénopathie non-douloureuse souvent associée à un envahissement splénique et médullaire (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**). Des signes cliniques systémiques non spécifiques sont rarement présents au diagnostic mais peuvent exister : perte de poids, anorexie, vomissements, etc. Une hypercalcémie secondaire peut notamment être suspectée en cas de polyuro-polydipsie (**TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Des signes cliniques dus à la dissémination du LNH peuvent parfois être mis en évidence. En cas d'envahissement de la moelle hématopoïétique des anémies, thrombocytopénies ou neutropénies paranéoplasiques peuvent exister, parfois accompagnées de signes généraux (fièvre, sepsis, hémorragie, pâleur et essoufflement, ...). Un envahissement pulmonaire diffus avec des signes respiratoires est également fréquemment rapporté. Des signes gastro-intestinaux tels que des vomissements, diarrhées et malabsorption peuvent également être vus en cas d'atteinte digestive. **(TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017).**

Les signes cliniques des formes extra-nodales sont également très spécifiques à leur localisation. Les formes cutanées sont généralement multifocales, formant des nodules, plaques, ulcères ou dermatite érythémateuse ou exfoliative avec des hypopigmentations locales et de l'alopecie parfois associé à du prurit. Les LNH du système nerveux central peuvent être focaux ou multifocaux et s'illustrent généralement par des convulsions, des paralysies et parésies. Enfin, dans le cas d'un lymphome hépatosplénique, les signes sont habituellement non-spécifiques (abattement, anorexie, faiblesse) et souvent associés à un ictère **(TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).**

Chez le chien, l'imagerie est souvent utilisée dans l'établissement d'un diagnostic de lymphome, notamment en mettant en évidence un envahissement des nœuds lymphatiques profonds ainsi que des atteintes spléniques/hépatiques **(GEAR, 2009; CHUN, 2011; ZANDVLIET, 2016)**. La radiographie et l'échographie sont les examens les plus couramment mis en place même si ces dernières années se développent l'utilisation du scanner. Enfin, tout comme chez l'Homme, l'imagerie constitue surtout un outil indispensable pour l'établissement du stade clinique **(VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016; IBISCH et SCHLESSER, 2019).**

B - Diagnostic anatomo-pathologique

1. Chez l'homme

L'analyse histopathologique à partir d'une biopsie d'un nœud lymphatique constitue le gold-standard dans le diagnostic des LNH **(HEHN, GROGAN et MILLER, 2004; OWENS et YOUNES, 2016; ABRAMSON, 2020).**

Cependant, la réalisation d'une telle biopsie nécessite une anesthésie générale ou locale et peut-être associée à des complications. Face à cela, la réalisation d'une ponction à l'aiguille fine est d'une réalisation plus simple, plus rapide et moins invasive **(Health Quality Ontario, 2014)**. La sensibilité varie de 25% à 95%, tandis que la spécificité varie de 81,2% à 100%. Actuellement, les ponctions à l'aiguille fine ne sont pas recommandées car considérées comme peu précises et donc risquant de retarder le diagnostic définitif d'un lymphome **(HEHN, GROGAN et MILLER, 2004; Health Quality Ontario, 2014; ABRAMSON, 2020).**

A partir de ces échantillons, l'identification du sous-type se fait principalement à partir des structures morphologiques et de l'immunophénotype **(SATISH RAO, 2010; CAPONETTI et BAGG, 2017; JAFFE *et al.*, 2017).**

Les structures morphologiques principalement étudiées sont la taille, l'aspect du noyau, la configuration de la chromatine, la présence de nucléoles, la quantité et la coloration du cytoplasme **(SATISH RAO, 2010; CAPONETTI et BAGG, 2017).**

La détermination de l'immunophénotype ne peut se réaliser simplement sur la morphologie cellulaire et se base sur la mise en évidence de marqueurs cellulaires **(ANSELL et ARMITAGE, 2005; CAPONETTI et BAGG, 2017)**. L'IHC et la cytométrie en flux sont les principaux outils pour déterminer le phénotype cellulaire. La première se réalise sur du tissu fixé tandis que le second nécessite absolument du tissu frais. Si la cytométrie en flux a pour avantage d'être plus rapide et de permettre la mise en évidence de plusieurs marqueurs simultanément, certains marqueurs ne peuvent être étudiés que par le prisme de l'IHC. Le plus optimal restant une combinaison de toutes les techniques **(EL-SAYED *et al.*, 2008; CAPONETTI et BAGG, 2017).**

Parmi les marqueurs cellulaires couramment employés, on retrouve notamment les marqueurs pan-B, c'est-à-dire exprimés par toutes les cellules de phénotype B tels que PAX5, CD19, CD79a, et les marqueurs pan-T CD2, CD5

et CD7. Enfin, dans la recherche de cellules immatures, les marqueurs CD10 ou CD34 seront plutôt utilisés (**CAPONETTI et BAGG, 2017**). De manière simple, les marqueurs recherchés sont ceux présentés par les cellules au cours de leur ontogénie normale comme vu dans la partie I /B - cependant une certaine variation ainsi que des immunophénotypes aberrants ont été mis en évidence ces dernières années et peuvent compliquer l'identification (**OWENS et YOUNES, 2016; JAFFE et al., 2017**).

La présence ou l'absence de ces marqueurs immunohistochimiques est notamment utilisée lors de LDGCB (forme majoritaire chez l'Homme) pour établir des classifications immunohistochimiques des sous-types de ce lymphome. La plus commune d'entre elles est basée sur l'algorithme de Hans (**Figure 22**) et permet de différencier à l'aide de l'IHC les néoplasies originaires des cellules B des centres germinaux des autres. Cette classification se base sur la recherche de trois marqueurs (CD10, BCL-6 et MUM1) et est actuellement celle recommandée par l'OMS et la plus utilisée bien que de nouvelles classifications plus précises aient été proposées (algorithme de Hans modifié (2006), algorithme de Choi (2009), algorithme de Choi modifié (2011)) (**HANS et al., 2004; SWERDLOW et al., 2016; BOLTEZAR et al., 2018**).

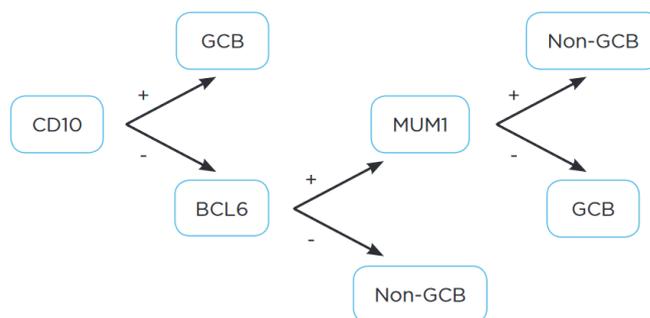


Figure 22 : Classification immunohistochimique selon l'algorithme de Hans d'après (HAMLIN et WISNIEWSKI, 2017)
GCB = Germinal Center B-like

2. Chez le chien

Comme chez l'Homme, le diagnostic de certitude est apporté par des biopsies plutôt que par des ponctions à l'aiguille fine. Cependant, en médecine vétérinaire aux avantages déjà cités de cette dernière se rajoute l'avantage économique et ceci explique que les ponctions à l'aiguille fine soient considérées comme suffisantes par beaucoup de praticiens pour poser un diagnostic de LNH pour une majorité des cas (**FISHER et al., 1995; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI et al., 2013; CORA et al., 2015; SEELIG et al., 2016; ZANDVLIET, 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**).

Les modalités d'évaluation des échantillons recueillis sont identiques à celles utilisées chez l'Homme, de même que les outils mis en place à savoir l'IHC et la cytométrie en flux (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; SEELIG et al., 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**).

L'immunophénotypage est également réalisé à partir de la recherche des marqueurs membranaires propres aux populations T et B selon leurs stades de l'ontogénèse (**Figure 23**) (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**).

Antigen	Cell expression in health	FFPE ^a tissue
CD1a	Dendritic cells, histiocytes (weak)	
CD1b	Dendritic cells, histiocytes (weak)	
CD3	T lymphocytes	√
CD4	T helper lymphocytes, neutrophils, activated dendritic cells	
CD5	T lymphocytes, some B lymphocytes	
CD8 α	T cytotoxic lymphocytes	
CD8 β	T cytotoxic lymphocytes	
CD11a	Leukocytes, highest expression on monocytes	
CD11b	Monocytes and granulocytes	
CD11c	Relative expression highest on monocytes and dendritic cells, lower on granulocytes	
CD11d	Splenic red pulp T lymphocytes and macrophages	√
CD14	Monocytes, macrophages	
CD18	Leukocytes	√
CD20	B lymphocytes	√
CD21, CD22	B lymphocytes	
CD34	Hematopoietic progenitor and endothelial cells	
CD41	Megakaryocytes, platelets	√
CD45	Leukocytes	√
CD45RA	Leukocytes	√
CD49d	Lymphocytes	
CD61	Megakaryocytes, platelets	√
CD79a	B lymphocytes	√
CD80	Dendritic cells, macrophages (weak)	
CD86	Dendritic cells, macrophages (weak)	
CD90	T and B lymphocytes, other leukocytes	
CD117	Mast cells and non-leukocyte cells	√
VWF ^b	Megakaryocytes, endothelial cells	√
MHC class II	Lymphocytes, macrophages, dendritic cells, histiocytes	√
TCR $\alpha\beta$	T lymphocytes	
TCR $\gamma\delta$	T lymphocytes	
E-cadherin	Langerhans cells	√
Calprotectin	Macrophages, granulocytes, monocytes (antibody MAC387)	√
NSA ^c	Granulocytes	
gp19,21,23	Granulocytes (antibody DM5)	
MPO ^d	Neutrophils (antibody to MPO)	

Figure 23 : Principaux CD utilisés chez le chien d'après (VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017)
FFPE = utilisable sur des tissus fixés au formol ou à la paraffine

Un point notable dans l'immunophénotypage vétérinaire est l'existence de cellules non-B/non-T, c'est-à-dire ne présentant ni les marqueurs propres aux cellules B ni aux cellules T notamment CD3, CD21, CD5, TCR $\alpha\beta$ et TCR $\gamma\delta$. Ces cellules représentent moins d'1% des LNH canins. Une partie de ces cellules sont identifiées comme des cellules NK tandis que la nature des autres reste inconnue (VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017; KIM *et al.*, 2019).

La possibilité de mise en place d'une classification immunohistochimique canine a été explorée notamment par adaptation de l'algorithme de Hans appliqué chez l'Homme pour les LDGCB, ceux-ci étant également prédominants chez le chien. Si plusieurs études rapportent des difficultés à adapter cet algorithme (SEELIG *et al.*, 2016; ZANDVLIET, 2016) (études à priori basées sur de trop petites séries pour représenter tous les sous-types), la thèse de Jérémy Fourel dirigée par le Dr N'guyen et menée à Oniris sur une très large cohorte a montré que les marqueurs CD10, BCL-6 et MUM1 pouvaient être mis en évidence par IHC et étaient corrélés au pronostic (FOUREL, 2013).

C - Diagnostic par biologie moléculaire

1. Chez l'homme

Un autre bras dans l'identification des LNH repose sur la mise en évidence de modifications du génome cellulaire. Il peut alors s'agir d'identifier la présence d'une population clonale ou de trouver des anomalies récurrentes pour certains LNH (**Tableau XII**) (**GAZZOLA et al., 2014**).

Tableau XII : Anomalies génétiques recherchées les plus communes d'après (JAFFE et al., 2017)

Anomalies génétiques les plus communes	Lymphome principalement concerné
Lymphome B	
t(11:14)(q13;q32)	Lymphome des cellules du manteau
t(14:18)(q32;q21)	Lymphome folliculaire
t(8:14)(q24;q32)	Lymphome de Burkitt
t(11:18)(q21;q21)	Lymphome MALT
Lymphome T	
t(2;5)(p23 ;q35)	Lymphome à grandes cellules anaplastiques

L'identification d'une population clonale s'effectue notamment grâce à la technologie PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dans laquelle l'on recherche les réarrangements des récepteurs à l'antigène présents sur les lymphocytes. Comme nous l'avons vu dans la partie **I /B -**, ces réarrangements sont propres à un même clone cellulaire, et donc a fortiori pour un clone tumoral dont la proportion est généralement plus importante et à progression rapide (**GAZZOLA et al., 2014**). Cette technique est notamment utile pour différencier les néoplasies lymphoprolifératives des lymphadénites réactionnelles qui sont le plus souvent polyclonales (**KIM et al., 2013**). Une étude européenne de 2007 rapporte une monoclonalité dans 99% des lymphomes B et 94% des lymphomes T (**VAN KRIEKEN et al., 2007**).

D'une approche semblable à la technique précédente, la biologie moléculaire permet aussi de rechercher des anomalies chromosomiques dans une population lymphocytaire. Du fait de la clonalité des populations tumorales, ces anomalies sont alors surexprimées et peuvent être facilement détectées (**CHAGANTI et al., 2000**). Les anomalies recherchées sont les altérations du génome impliquées dans la transformation tumorale et développées dans les parties **I /B -2.b**) et **I /B -3.b**) notamment les mutations concernant le TCR et le récepteur Notch pour les lymphomes T, les gènes MYC et BCL2 pour les lymphomes B.

Cependant, ces altérations sont souvent différentes entre les sous-types de LNH et ne sont pas présentes sur tous les lymphomes d'un même sous-type. Par exemple, 80% des lymphomes folliculaires présentent une translocation du gène codant pour BCL2 du chromosome 18 vers la région promotrice du gène IgH sur le chromosome 14 alors que seuls 25% des LBDGC possèdent cette anomalie (**LI, EWTON et SMITH, 2013**).

Ces altérations du génome peuvent également être mises en évidence par des techniques d'hybridation in-situ par fluorescence permettant une visualisation indirecte des loci et de leur possible réorganisation ou amplification (plusieurs exemplaires par chromosome) à partir de tissus fixés à la paraffine (**BUNO et al., 2005; VENTURA et al., 2006**).

2. Chez le chien

Chez le chien existe également des techniques de biologie moléculaire centrées sur l'études des anomalies chromosomiques présentes dans les cas de LNH. L'accès à la carte du génome canin et aux techniques d'hybridation in-situ par fluorescence chez le chien ont en effet permis de montrer les anomalies chromosomiques présentes dans les cas de LNH canins telles que celles touchant le gène C-MYC, un proto-oncogène (**THOMAS et al., 2003, 2017; FRANTZ et al., 2013; MARCONATO, GELAIN et COMAZZI, 2013**). Toutefois ces techniques sont très peu utilisées en routine pour le diagnostic chez le chien.

En revanche, l'application des techniques PARR (PARR = *PCR for Antigen Receptor Rearrangements*) devient peu à peu un examen de routine dans le diagnostic des LNH canins (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; NOWOSH, MACIEIRA et ALENCAR, 2017). Cette technique peut également servir dans l'immunophénotypage mais semble actuellement moins efficace que les techniques d'immunophénotypage ou de cytométrie en flux. Elle possède l'avantage d'être utilisable sur tout type de prélèvement et pouvant donc éviter le besoin d'un second prélèvement (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017). A l'instar de chez l'Homme, elle permet de différencier de manière relativement fiable les proliférations tumorales des lymphadénopathies réactionnelles (BURNETT *et al.*, 2003). Cependant, les amorces utilisées pour les techniques PARR en médecine vétérinaire sont générales aux lymphomes canins et non-spécifiques des séquences de récepteurs T ou B du lymphome de chaque patient, ce qui rend la technique moins sensible qu'en médecine humaine et ne permet donc pas de détection fiable de maladie résiduelle ou d'une rechute à un temps précoce (GAUTHIER, 2014).

III / PRONOSTIC

A - Chez l'Homme

1. Facteurs pronostiques cliniques

a) Le type anatomopathologique

De manière large, une première dichotomie peut être faite entre les lymphomes indolents, d'évolution lente mais souvent difficiles à traiter, et les lymphomes agressifs, d'évolution rapide mais répondant généralement bien aux traitements (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012).

Les lymphomes indolents ont en effet un meilleur pronostic que les lymphomes agressifs (HAUTE AUTORITE DE SANTE, 2012; HOWLADER *et al.*, 2016). Par exemple, en France, la survie à 5 ans des lymphomes folliculaires est estimée à 83% tandis que celles des LBDGC est estimée à 58% (MONNEREAU *et al.*, 2016).

De manière plus précise, chaque sous-type de LNH d'après la classification WHO 2016 est associé à un pronostic différent soulevant l'importance d'un diagnostic anatomopathologique précis (JAFFE *et al.*, 2017).

Enfin, les classifications immunohistochimiques et notamment l'algorithme de Hans ont également une valeur pronostique avec un meilleur taux de survie à 5 ans lors de lymphome des centres germinaux à cellules B par comparaison aux non-centrogerminatifs (HANS *et al.*, 2004; HAMLIN et WISNIEWSKI, 2017).

b) Le stade clinique Ann Arbor

Basée sur des critères cliniques, la classification Ann Arbor (Tableau XIII) divise en quatre catégories les cas de LNH selon les sites atteints. Le stade augmente selon l'extension de l'atteinte et est alors corrélé à un moins bon pronostic comme l'illustre la Figure 24 (ROSENBERG, 1977; ANSELL et ARMITAGE, 2005; ARMITAGE, 2005).

Tableau XIII : Classification Ann Arbor d'après (ARMITAGE, 2005)

Stade clinique	Description
1	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou structure lymphoïde (ex : thymus, rate, anneau de Waldeyer, ...)
2	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
3	Atteinte d'aires ganglionnaires ou de structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
4	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire, ...)
Compléments	
A	Absence de symptômes
B	Présence de symptômes généraux (Fièvre > 38°C, suees nocturnes, perte de poids supérieure à 10% en 6 mois)
E	Atteinte d'un site extra-nodal proche ou contigu d'une aire ganglionnaire (stade I à III)
S	Atteinte de la rate (stade 3)

Deux points particuliers de cette classification sont le regroupement des nœuds lymphatiques en aire ganglionnaire décrite par la **Figure 25** et l'importance d'une distribution des atteintes d'une part ou des deux côtés du diaphragme. Si le diaphragme n'est pas en soi une structure influençant ou limitant la diffusion des cellules lymphomateuses, ce repère anatomique sépare les organes entre ceux qui sont drainés lymphatiquement vers la citerne du chyle, et ceux qui, en région supérieure au diaphragme, sont drainés via le canal lymphatique droit ou le conduit thoracique. La citerne du chyle est une structure lymphatique sacculaire rétro-aortique, encadrée par les piliers du diaphragme, qui draine toute la lymphe issue de l'ensemble des ganglions lymphatiques sous-diaphragmatiques. Elle ne forme chez l'homme qu'un renflement situé à la base du conduit thoracique (là où se rejoignent les troncs lombaires droit et gauche et le tronc intestinal), conduit thoracique qui mesure, lui, de 38 à 45 cm pour 5 mm de diamètre ; le conduit thoracique part de l'abdomen, au niveau de la seconde vertèbre lombaire, et remonte jusqu'à la base du cou.

Un autre point important est la distinction de stade entre atteinte splénique et atteinte hépatique : l'atteinte viscérale hépatique à distance du groupe ganglionnaire classe le patient en stade IV comme l'atteinte médullaire alors que l'atteinte splénique le classe en stade III (**ARMITAGE, 2005**).

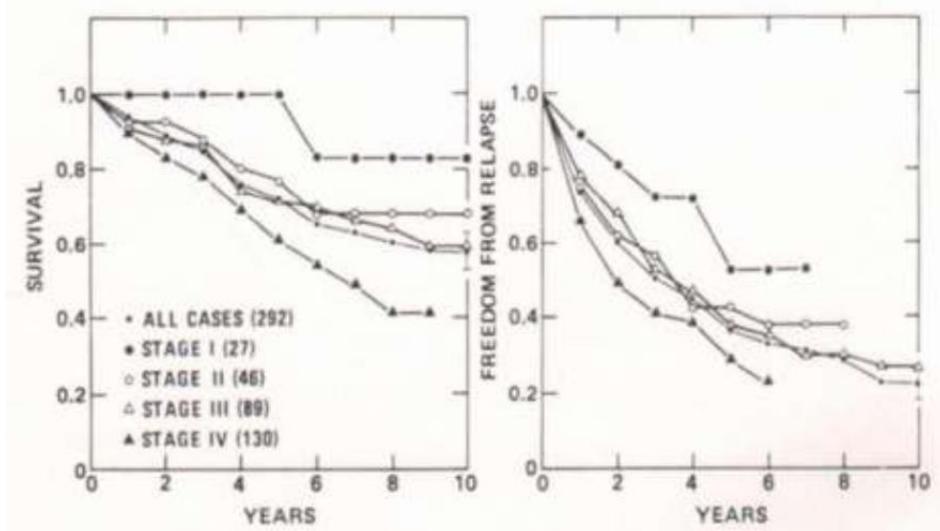


Figure 24 : Courbes de survie et de rémission selon le stade clinique Ann Arbor d'après (ROSENBERG, 1977)

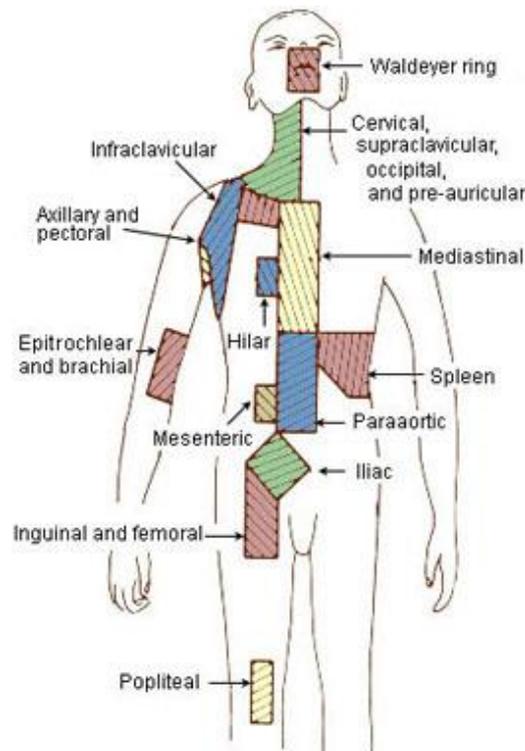


Figure 25 : Répartitions des régions des nœuds lymphatiques d'après (National Cancer Institute, 2018) (les couleurs choisies le sont uniquement à but illustratif)

L'obtention du stade Ann Arbor d'un patient passe donc par l'examen clinique, des analyses de laboratoire et des examens d'imagerie, notamment en coupe, ainsi qu'une biopsie de moelle osseuse (**ARMITAGE, 2005**).

Développée initialement pour les lymphomes de Hodgkin, la classification Ann Arbor possède plusieurs lacunes : elle ne tient pas compte des atteintes extra-nodales primaires pourtant courantes dans les LNH bien que rare pour les lymphomes de Hodgkin et certains LNH ayant une atteinte médullaire chez la plupart des patients, une portion disproportionnée de ces types sont de haut stage (**ARMITAGE, 2005**). Cette classification reste néanmoins de nos jours celle de référence pour les LNH humains.

Le stade clinique peut être complété par le score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (**Tableau XIV**). Ce score est notamment utilisé pour appréhender la tolérance du patient aux traitements futurs et passés, plus il est élevé, moins le pronostic est bon (**OKEN et al., 1982**).

Tableau XIV : Score de performance ECOG d'après (OKEN et al., 1982)

Score	Statut ECOG
0	Activité normale
1	Activité diminuée mais ambulatoire et poursuite d'une activité légère possible
2	Ambulatoire mais impossibilité de travailler. Alitement < 50% du temps
3	Alitement > 50% du temps
4	Dépendance complète, alitement permanent
5	Mort

2. Index pronostiques

Chaque sous-type de lymphome ayant une présentation clinique, évolution et pronostic propres, des index pronostiques ont été développés pour certaines grandes familles de LNH afin de prévoir au mieux l'évolution du lymphome.

a) Index Pronostique International (IPI)

Face à la sur-représentation des LNH de stade Ann Arbor IV chez les LNH à grandes cellules, l'index IPI a été développé. Celui se base sur 5 facteurs reconnus comme pronostiques pour ces lymphomes (**The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993; STATHIS et DOGAN, 2016**) :

- L'âge : < 60 ans VS > 60 ans
- Le taux de lactate déshydrogénase sanguin : normal VS élevé
- Le score de performance ECOG : 0-1 VS 2-4
- Le stade Ann Arbor : I-II VS III-IV
- Le nombre d'organes atteints : 0-1 VS >1

A chaque facteur pronostique est attribué une valeur de 0 ou de 1, l'addition de tous donnant un score IPI de 0 à 5 permettant alors de le classer dans un groupe de risque corrélé à un pronostic différent (**Tableau XV**).

Tableau XV : Pronostic selon l'Index Pronostic International d'après (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993)

Groupe de risque	Score IPI	Distribution des cas (%)	Taux de réponse au traitement (%)	Survie sans récurrence à 5ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Bas	0 ou 1	35	87	70	73
Intermédiaire Bas	2	27	67	50	51
Intermédiaire Haut	3	22	55	49	43
Haut	4 ou 5	16	44	40	26

La mise en évidence d'un pronostic différent entre les individus de part et d'autre de la limite des 60 ans (**Tableau XVI**) a également conduit à l'élaboration d'un IPI ajusté à l'âge destiné pour les LNH des sujets jeunes. Ce nouvel index reprend une partie des critères de l'IPI : le stade Ann Arbor, le score de performance ECOG et le taux de lactate déshydrogénase (**The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993**).

Tableau XVI : Pronostic selon l'Index Pronostic International ajusté à l'âge d'après (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993)

Groupe de risque	Score IPI	Distribution des cas (%)	Taux de réponse au traitement (%)	Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Age ≤ 60 ans					
Bas	0	22	92	86	83
Intermédiaire Bas	1	32	78	66	69
Intermédiaire Haut	2	32	57	53	46
Haut	3	14	46	58	32
Age > 60 ans					
Bas	0	18	91	46	56
Intermédiaire Bas	1	31	71	45	44
Intermédiaire Haut	2	35	56	41	37
Haut	3	16	36	37	21

Plus récemment une version révisée de l'IPI a été proposée. Celle-ci se base sur les mêmes facteurs pronostiques mais associe des groupes de risques différents (**Tableau XVII**), permettant une meilleure distinction pronostique (**SEHN et al., 2007**).

Tableau XVII : Comparaison pronostic de l'IPI et sa version révisée d'après (SEHN et al., 2007)

Groupe de risque	Score IPI	Distribution des cas (%)	Survie sans récurrence à 4 ans (%)	Survie globale à 4 ans (%)
IPI standard				
Bas	0, 1	28	85	82
Intermédiaire Bas	2	27	80	81
Intermédiaire Haut	3	21	57	49
Haut	4, 5	24	51	59
IPI révisé				
Très bon	0	10	94	94
Bon	1, 2	45	80	79
Mauvais	3, 4, 5	45	53	55

b) Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

De manière similaire, il a été cherché un index pronostique pour les lymphomes folliculaires puisque pour ce sous-type de LNH, l'IPI ne permet pas une bonne évaluation du pronostic. Le nouvel index développé, appelé FLIPI, se base alors sur 5 critères pronostics (**SOLAL-CELIGNY et al., 2004**) :

- L'âge : < 60 ans VS > 60 ans
- Le taux de lactate déshydrogénase sanguin : normal VS élevé
- Le taux d'hémoglobine : < 120g/L VS ≥ 120g/L
- Le stade Ann Arbor : I-II VS III-IV
- Le nombre de nœuds lymphatiques atteints : ≤ 4 VS >4

Un score FLIPI est alors établi par la somme du nombre de facteurs pronostics défavorables et permet un classement en trois groupes de risque de pronostics distincts (**Tableau XVIII & Figure 26**) (**SOLAL-CELIGNY et al., 2004**).

Tableau XVIII : Pronostic selon le score FLIPI d'après (SOLAL-CELIGNY et al., 2004)

Groupe de risque	Score FLIPI	Distribution des cas (%)	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Bas	0, 1	36	90,6	70,7
Intermédiaire	2	37	77,6	50,9
Haut	≥ 3	27	52,5	35,5

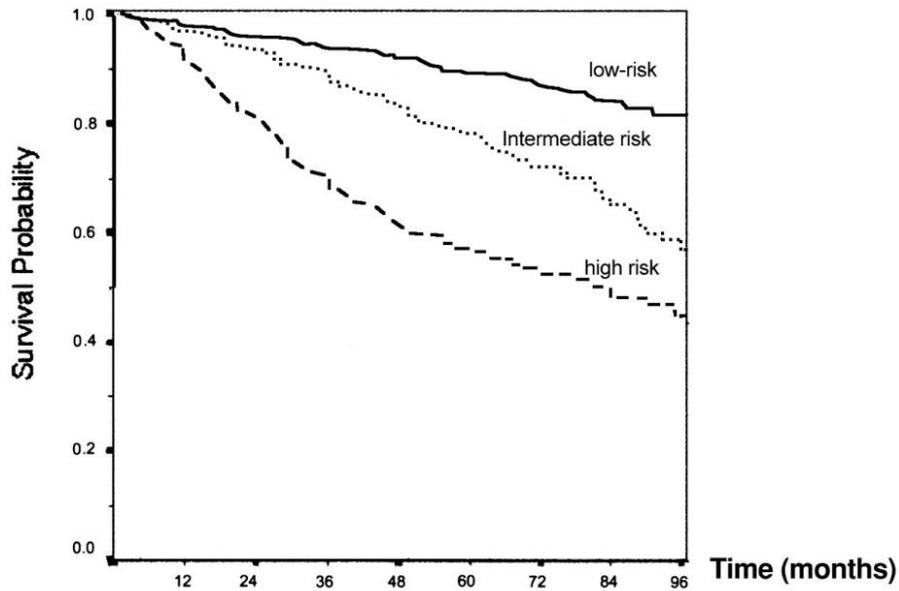


Figure 26 : Courbe de survie selon le score FLIPI d'après (SOLAL-CELIGNY *et al.*, 2004)

c) Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI)

En raison des limitations de l'IPI et du FLIPI lors de leur application aux lymphomes à cellules du manteau, le MIPI fut proposé comme index propre à ce sous-type de LNH. A chaque facteur pronostique identifié pour ces lymphomes est attribué un score de 0 à 3 (Tableau XIX) (HOSTER *et al.*, 2008).

Tableau XIX : Score pronostique des facteurs du MIPI d'après (HOSTER *et al.*, 2008)

Points	Age (années)	ECOG	Ratio (LDH mesuré)/(valeur usuelle maximale LDH)	Numération lymphocytaire ($10^9/L$)
0	< 50	0, 1	< 0,67	< 6 700
1	50 – 59	--	0,67 – 0,99	6 700 – 9 999
2	60 - 69	2,4	1,00 – 1,49	10 000 – 14 999
3	≥ 70	--	≥ 1,50	≥ 15 000

La somme des points obtenus permet l'attribution d'un groupe de risque (HOSTER *et al.*, 2008) relié à un pronostic de survie distinct (Figure 27) :

- Score de 0 à 3 => Risque faible
- Score de 4 à 5 => Risque intermédiaire
- Score de 6 à 11 => Risque fort

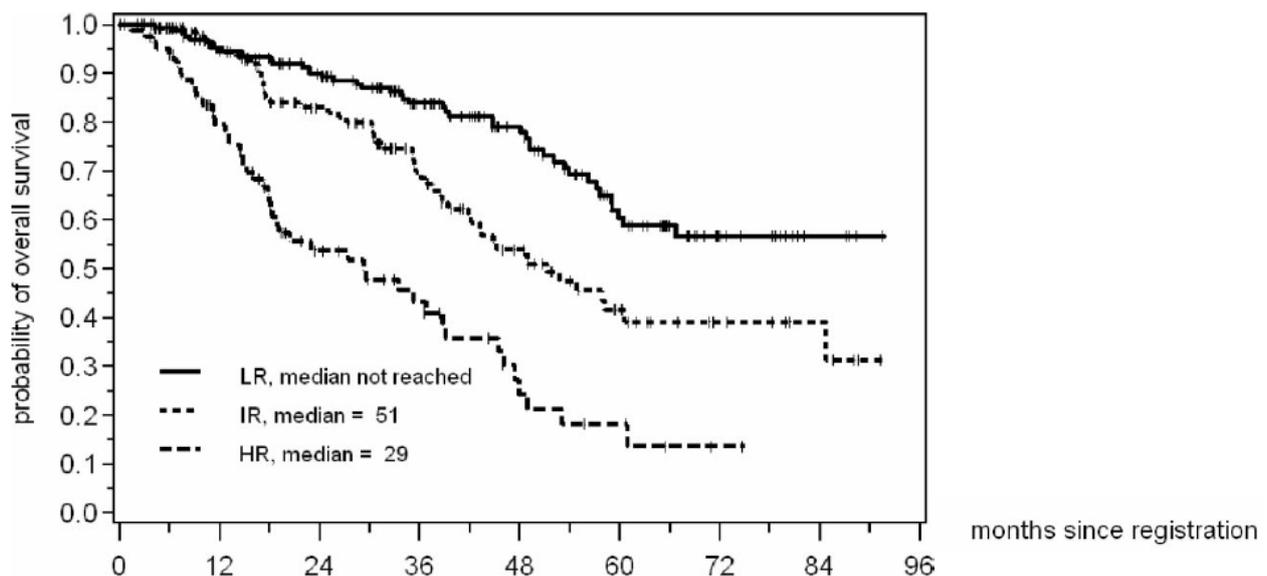


Figure 27 : Courbe de survie selon le score MIPI d'après (HOSTER *et al.*, 2008)
LR = risque faible, IR = risque intermédiaire, HR = risque fort

B - Chez le chien

1. Le type anatomopathologique

Globalement, les LNH canins issus des cellules B ont un meilleur pronostic que les lymphomes T. Cependant, ceci est à nuancer selon les sous-types où chacun possède des caractéristiques et une médiane de survie qui lui est propre comme illustré par la **Figure 28** (PONCE *et al.*, 2004; GEAR, 2009; MARCONATO *et al.*, 2011; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI *et al.*, 2013; SEELIG *et al.*, 2016; ZANDVLIET, 2016; SAYAG, FOURNEL-FLEURY et PONCE, 2018).

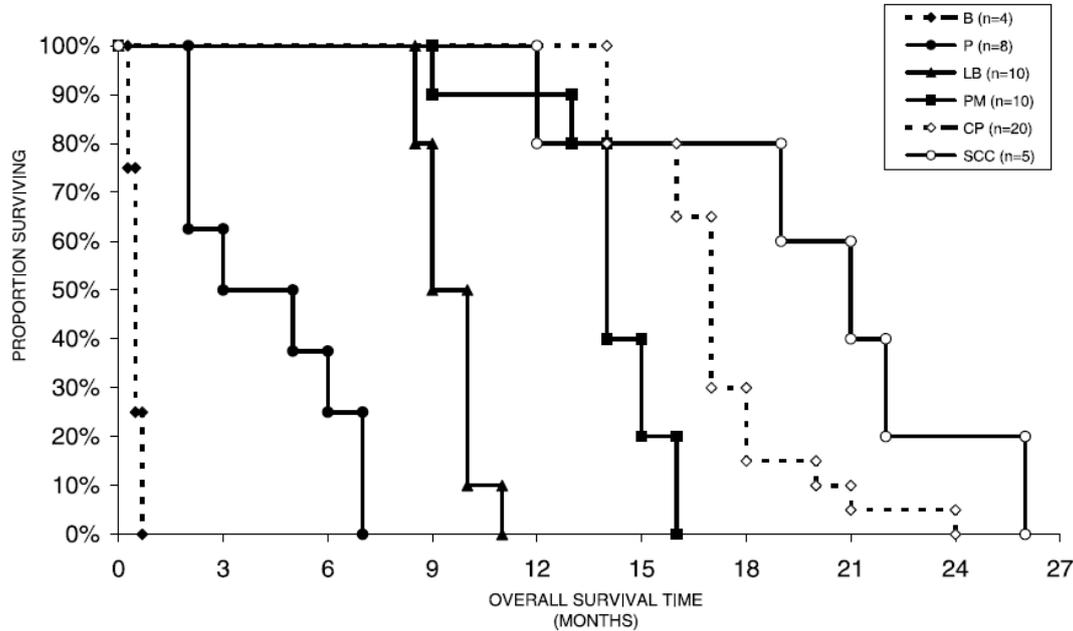


Figure 28 : Courbes de Kaplan–Meier des durées de survie globale selon le sous-type de lymphome chez des chiens traités par chimiothérapie d'après (PONCE *et al.*, 2004)

B = lymphome B Burkitt-like, P = lymphome T plasmocytoïde de haut grade, LB = lymphome T lymphoblastique, PM = lymphome T pléomorphe, CP = lymphome B centroblastique polymorphe, SCC = lymphome T à petites cellules

Les localisations ont aussi une influence sur la survie. En effet, les formes leucémiques, cutanées diffuses, alimentaires et hépatospléniques sont d'un moins bon pronostic que les autres (HENRY, 2007; GEAR, 2009; VAIL, 2009; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Le degré de malignité du lymphome est également corrélé au pronostic avec une survie plus courte pour les lymphomes de haut grade que ceux de bas grade (Figure 29) (TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI *et al.*, 2013).

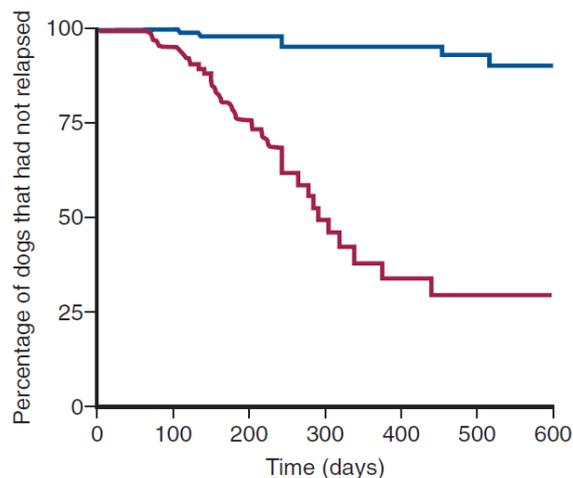


Figure 29 : Courbe de survie selon le grade du lymphome chez le chien d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013)
ligne bleue = bas grade, ligne rouge = haut grade

Enfin, un indice de prolifération élevé, corrélé à l'expression du gène Ki-67, est également associé à un mauvais pronostic (KIUPEL, TESKE et BOSTOCK, 1999; PONCE *et al.*, 2010; ZANDVLIET, 2016).

2. Facteurs pronostiques cliniques

Lors de diagnostic d'un LNH canin, un bilan clinique complet devra être effectué. Celui-ci passe par une numération et formule sanguine complète, un bilan d'extension, un profil biochimique complet ainsi qu'une analyse d'urine (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

D'un point de vue formule sanguine, seule la présence d'une anémie au moment du diagnostic est associée avec certitude à un pronostic négatif (Figure 30). La présence d'une neutrophilie, d'un ratio neutrophile/lymphocyte diminué, d'une thrombocytopénie ainsi que d'un ratio lymphocyte/monocyte bas ont également été rapportés comme associés à une survie plus courte dans certaines études (MILLER *et al.*, 2009; MARCONATO *et al.*, 2011; ROMANO *et al.*, 2016; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018; DAVIES *et al.*, 2018).

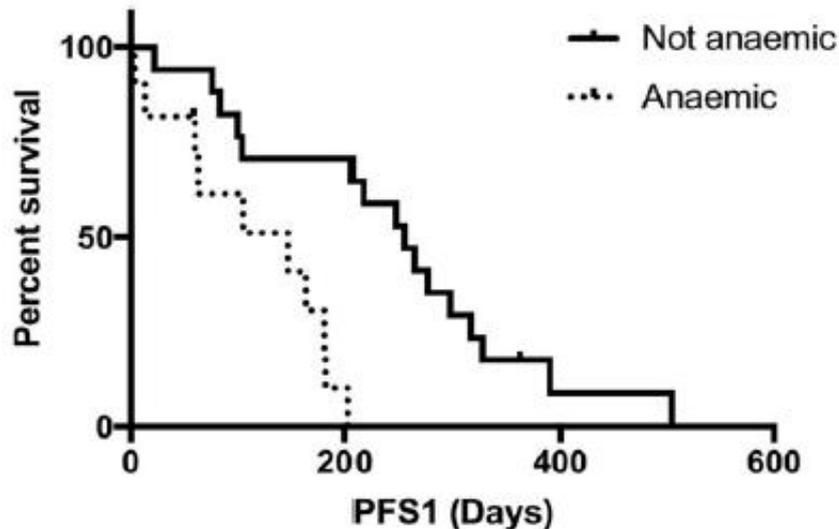


Figure 30 : Courbe de survie en fonction de la présence d'anémie d'après (DAVIES *et al.*, 2018)

Sur un plan biochimique, la présence d'une hypercalcémie est un facteur pronostic négatif des LNH canins (VAIL, 2009; MARCONATO *et al.*, 2011; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Le bilan d'extension consiste à évaluer le degré d'atteinte du lymphome. Il se base sur un examen clinique attentif permettant de déceler des adénomégalies externes ainsi que sur des examens d'imagerie (radiographie, échographie, imagerie en coupe) afin de détecter des atteintes internes (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013). En dehors de l'établissement du stade clinique, la recherche d'une adénopathie du nœud lymphatique médiastinal crânial est importante car celle-ci est associée à un pronostic négatif (STARRAK *et al.*, 1997; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Peu effectuée en pratique courante mais pourtant importante comme nous le verrons par la suite, une ponction de moelle osseuse associée à un frottis sanguin devrait être réalisé de manière systématique, une simple analyse du sang périphérique ne pouvant pas s'y substituer (MARTINI *et al.*, 2015). Ceci permet en effet de différencier un lymphome envahissant la moelle hématopoïétique d'une leucémie lymphoblastique primaire qui sont de pronostics très différents (MARCONATO, GELAIN et COMAZZI, 2013; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

Concernant les facteurs propres à l'animal, l'âge et le sexe sont des facteurs pronostiques très controversés. Si les études récentes ont tendance à exclure plutôt unanimement une influence de l'âge, de nombreuses études continuent de donner une influence pronostique du sexe très variable, n'excluant pas totalement un rôle pronostique de ce facteur (TESKE, 1994; JAGIELSKI *et al.*, 2002; HENRY, 2007; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018).

Enfin, la présence d'une corticothérapie préalable prolongée fait également partie des facteurs pronostiques négatifs des LNH canins (VAIL, 2009; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013).

3. Le stade clinique WHO

Le stade clinique WHO (**Tableau XX**) décrit en 1980 se base sur les données cliniques permettant d'évaluer l'extension du lymphome pour classer les cas de LNH selon cinq stades cliniques dans une optique pronostique (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**).

Tableau XX : Stade clinique WHO des LNH canins d'après (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**)

Stade	Critères
I	Atteinte limitée à un seul nœud lymphatique ou organe (excepté la moelle osseuse)
II	Atteinte de plusieurs nœuds lymphatiques d'une même région
III	Atteinte généralisée des nœuds lymphatiques
IV	Stade III + atteinte de la rate ou du foie
V	Stade I - IV + atteinte du sang, de la moelle osseuse ou d'autre(s) organe(s)
Sous-stade	Critères
a	Absence de signes généraux
b	Présence de signes généraux

La notion de « même région » lymphatique énoncé pour le stade II correspond aux régions de drainage lymphatique comme illustré par la **Figure 31**. De même que chez l'Homme, le diaphragme sépare le conduit lymphatique thoracique qui draine la partie crâniale du corps et se jette dans la veine jugulaire gauche et la citerne du chyle (ou de Pecquet) drainant l'abdomen ainsi que la partie caudale du corps. Celle-ci se situe entre les piliers du diaphragme ventralement aux vertèbres lombaires L1 à L4, d'un diamètre de 5 à 9 mm, elle est proportionnellement plus volumineuse chez le chien que chez l'Homme (**BEZUIDENHOUT, 2013; BIRCH et al., 2014**).

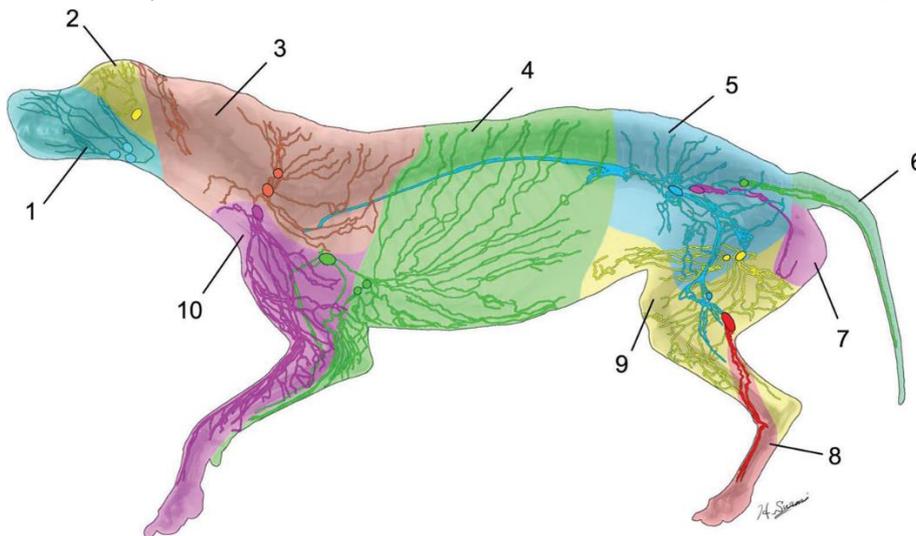


Figure 31 : Schéma anatomique codé par couleurs des régions de drainage lymphatique chez le chien d'après (**SUAMI et al., 2013**)
 1 = sous-mandibulaire, 2 = parotide, 3 = cervicale dorsale superficielle, 4 = axillaire, 5 = Iliaque médiale, 6 = sacrée latérale, 7 = hypogastrique, 8 = poplitée, 9 = inguinale superficielle, 10 = cervicale ventrale superficielle

Les chiens présentant un stade WHO canine I ou II ont un meilleur pronostic que ceux présentant un stade III, IV ou V. Cependant, les stades III et IV sont généralement moins significativement liés à un pronostic différent (**TESKE, 1994; JAGIELSKI et al., 2002; HENRY, 2007; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**), ce qui pose question dans la justification de cette classification en 5 stades.

Concernant les sous-stades, l'existence de signes généraux et donc un sous-stade **b** est corrélée à une survie moins longue (**Figure 32**) (**HENRY, 2007; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

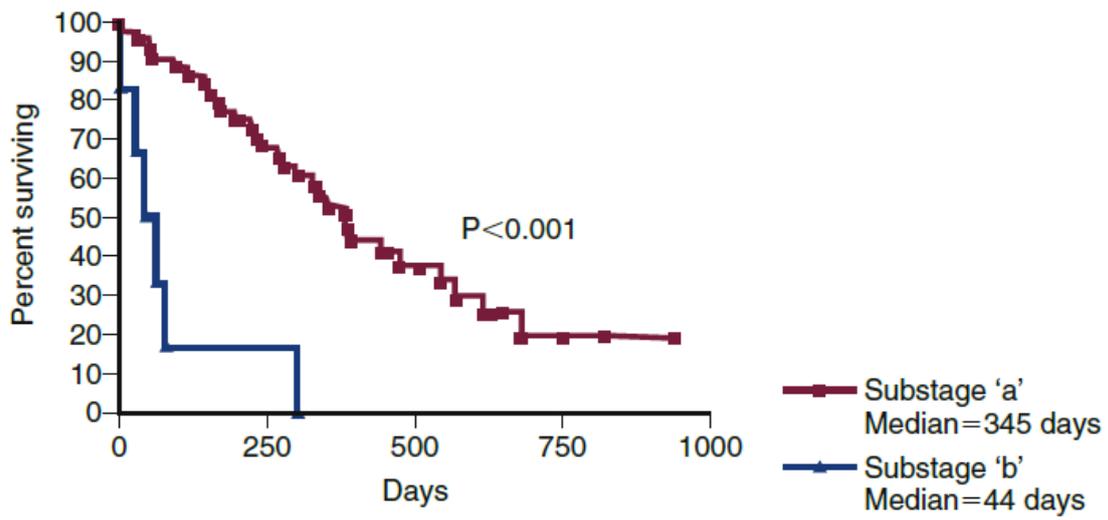


Figure 32 : Courbe de survie selon le sous-stade clinique chez le chien d'après (VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013)

BILAN – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) représentent un ensemble hétérogène de néoplasies tumorales d'origine lymphoïde avec de nombreux points communs dans les espèces humaines et canines.

Pour les deux espèces, ces pathologies sont importantes en termes d'incidence et présentent des critères épidémiologiques bien définis tels que l'âge ou l'ethnie souvent fortement corrélé au type de LNH diagnostiqué.

Depuis les premières descriptions, de nombreuses classifications établies selon des critères anatomopathologiques et cliniques ont été appliquées pour ces tumeurs en médecine humaine et adaptées à la médecine vétérinaire afin d'affiner le pronostic et la prise en charge médicale.

L'obtention de la classification du LNH se base sur un diagnostic précis associant clinique, anatomopathologie et plus récemment biologie moléculaire. Si ces modalités sont disponibles en médecine vétérinaire, elles se heurtent à plusieurs difficultés, notamment les limites financières et le manque de spécificité des techniques pour l'espèce canine.

Le pronostic s'établit également sur plusieurs critères cliniques dont le plus utilisé en médecine humaine est le stade Ann Arbor qui permet alors à partir de 4 stades d'informer le patient sur une durée de survie moyenne. S'il existe une classification semblable chez le chien, le stade clinique WHO, les critères pour son établissement sont différents et ne permettent pas une discrimination aussi marquée du pronostic.

SECONDE PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Notre travail de thèse s'inscrit dans le cadre des travaux du Dr Catherine Ibisch auprès de l'European Canine Lymphoma Network, une communauté de scientifiques et praticiens spécialistes vétérinaires européens rassemblée autour de la recherche sur le lymphome canin, pour mieux connaître ce cancer et tenter d'en améliorer en particulier son diagnostic et son traitement.

Face aux limites de la classification clinique en 5 stades actuellement utilisée pour le lymphome canin, valider une nouvelle méthode mieux corrélée au pronostic paraîtrait utile. De plus, les homologues entre les LNH humains et canins déjà mises en évidence poussent à rechercher d'autres similitudes entre l'homme et le chien pour ces maladies, en gardant à l'esprit que les LDGCB canins peuvent être des modèles précliniques pertinents. C'est dans ce contexte que cette thèse s'attachera à étudier chez le chien la possibilité de transposition de la classification Ann Arbor appliquée pour les LNH chez l'Homme. Pour cela, nous travaillerons à partir d'une série rétrospective de lymphomes canins avec suivi clinique.

MATERIEL ET METHODES

I / SELECTION DES CAS

Les animaux composant la cohorte de cette étude rétrospective sont des chiens issus de la base de données du Laboratoire d'Histopathologie Animale (LHA) de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique Oniris.

Il s'agit de lymphomes canins diagnostiqués entre le 25/01/2005 et le 28/11/2011 ayant bénéficié d'une biopsie ou d'une exérèse pour analyse anatomopathologique avec immunophénotypage et dont le suivi post-diagnostic était d'au-moins 2 ans.

Chacun de ces cas a bénéficié d'une enquête téléphonique réalisée par téléphone par un étudiant vétérinaire en thèse (Jérémy Fourel encadré par le Dr Frédérique N'guyen à Oniris) entre février 2012 et avril 2013. Cette enquête a permis de confirmer les dossiers cliniques et d'apporter des informations complémentaires.

II / DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE

A - Techniques histologiques

Lors du diagnostic, les échantillons ont été préalablement fixés dans du formol à 10% et inclus en paraffine. Des coupes en sections de 3 μ m d'épaisseur ont été réalisées puis colorées par l'hématoxyline-éosine-safran (HES) selon les méthodes habituelles du LHA.

Le diagnostic de lymphome a été posé par lecture des lames par l'un des vétérinaires pathologistes du LHA, les Drs Olivier Albaric et Sophie Labrut, selon les critères anatomopathologiques définis pour les lymphomes du chien.

B - Techniques immunohistochimiques

Les tests immunohistochimiques ont été réalisés sur les coupes de 3 μ m d'épaisseur sur des lames Superfrost Plus® à l'aide d'un automate *Ventana Medical Systems*, modèle Benchmark XT. La mise au point des tests a été effectuée par le Dr Nguyen à Oniris, selon les procédures habituelles de comparaison à des échantillons témoins négatifs et positifs et en déterminant pour chaque antigène un seuil de positivité.

Afin de déterminer le phénotype, plusieurs marqueurs ont été utilisés : CD3, un marqueur pan-T ainsi que CD20 et CD79_{acy}, des marqueurs pan-B (**Tableau XXI**). Parmi eux, seul l'anticorps anti-CD20 est un anticorps polyclonal car, à l'époque, aucun anticorps monoclonal anti-CD20 n'était disponible en IHC canine.

Un système de révélation basé sur de l'IHC indirecte a ensuite été utilisé. Il s'agit du kit *Optiview DAB IHC detection kit* de *Ventana Medical Systems*. Ce système contient un mélange d'anticorps secondaires caprins, se fixant sur l'anticorps primaire utilisé pour chaque marqueur. Un anticorps tertiaire monoclonal murin couplé à un chromogène et un substrat du peroxyde d'hydrogène vient ensuite se fixer sur l'anticorps secondaire. L'ajout de sulfate de cuivre associé à du peroxyde d'hydrogène produit alors un précipité marron détectable par microscopie optique (**Figure 33**).

Tableau XXI : Marqueurs et protocoles utilisés

Antigène	Anticorps primaire (type, espèce, référence, concentration, temps d'incubation)	Démasquage antigénique	Système de révélation
CD3	Monoclonal, lapin, clone 2GV6, Ventana Medical Systems 790-4341, 0,1µg/mL, 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 32 minutes	<i>Optiview DAB IHC detection kit</i>
CD20	Polyclonal, lapin, Thermo Scientific PA5-16701, 0,25µg/mL, 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 32 minutes	<i>Optiview DAB IHC detection kit</i>
CD79 _{acy}	Monoclonal, souris, IgG1k, clone HM57, Dako M7051, 0,5µg/mL, 32 minutes	Chaleur en milieu CC1 (basique), 56 minutes	<i>Optiview DAB IHC detection kit</i>

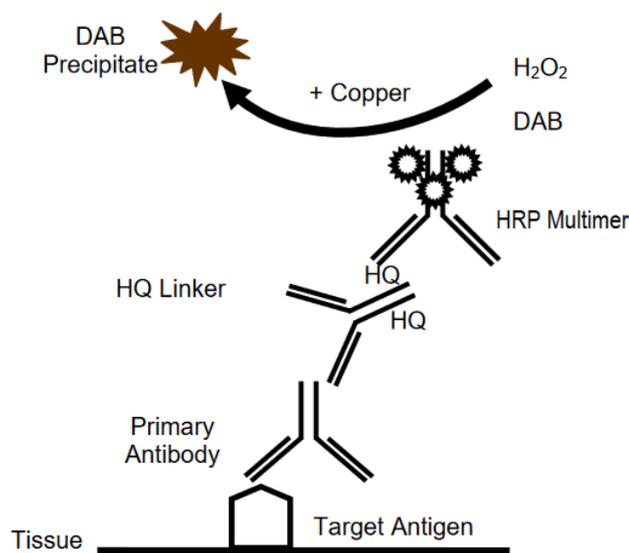


Figure 33 : Schématisation du fonctionnement du système de révélation *Optiview DAB IHC*
DAB = diaminobenzidine tétrahydrochloride, HRP = Peroxydase de Raifort

Suite aux marquages réalisés, les lames d'IHC ont été relues :

- Par les Drs Anne Moreau, Frédérique Nguyen et Jérôme Abadie pour le type histologique : la première est une spécialiste d'anatomie pathologique de médecine humaine qui a une expertise reconnue sur le lymphome (Centre Hospitalier Universitaire de Nantes), les deux derniers sont des spécialistes vétérinaires diplômés du Collège Européen d'Anatomie Pathologique Vétérinaire (ECVP).
- Par le Dr Frédérique Nguyen pour l'immunophénotypage

III / ORGANISATION DES DONNEES

Les données sur les cas de l'étude ont été regroupées dans un tableur Excel dont un extrait est présenté en (ANNEXE 1). Ce tableur a été initialement créé par Jérémy Fourel dans le cadre de sa thèse puis modifié et complété en fonction des besoins de notre étude.

A - Données épidémiologiques

1. Sexe

Une première colonne intitulée « Sexe » permet de classer les animaux étudiés en quatre catégories : les femelles entières (F), les femelles stérilisées (FC), les mâles entiers (M) ainsi que les mâles castrés (MC).

2. Races et catégories raciales

L'information concernant la race de l'animal est ensuite contenue dans la colonne « Race ». Tous les croisements ont été classés dans la catégorie « croisé ». Ceci a permis de réaliser un classement de 1 à 10 selon les groupes de races décrit par la Société Centrale Canine et noté dans la colonne « Groupe racial ».

3. Format

La colonne « format » renseigne le format de l'animal en classant les cas en plusieurs catégories :

- *Inconnu* : poids inconnu
- ≤ 10kg : poids inférieur ou égal à 10kg
- 11-25kg : poids compris entre 11 et 25kg
- 26-40kg : poids compris entre 26 et 40kg
- > 40kg : poids supérieur à 40kg

4. Age au diagnostic

L'âge au diagnostic est décrit par la combinaison de 4 colonnes :

- La colonne « date de naissance » qui correspond à la date de naissance de l'animal concerné (jj/mm/aaaa). Par convention, il a été attribué une date de naissance au 1^{er} juin et au 15 du mois aux animaux dont l'on ne connaissait respectivement que l'année ou que le mois de naissance.
- La colonne « date du diagnostic histologique » qui correspond à la date (jj/mm/aaaa) du diagnostic histologique indiqué sur les demandes de prélèvements.
- A partir de cette dernière colonne est calculé la colonne « Age au diagnostic » selon la formule « Age au diagnostic = (Date de diagnostic – Date de naissance) divisé par 365 » donnant alors l'âge de chaque animal au moment du diagnostic. Cela permet alors d'obtenir la médiane d'âge, en l'occurrence 7,94 ans, permettant la séparation en 2 groupes d'âge.
- Ces groupes sont répartis selon la médiane dans la colonne « Groupes d'âge ». On retrouve alors deux groupes :
 - Groupe d'âge 1 : Age au diagnostic inférieur à 7,94 ans.
 - Groupe d'âge 2 : Age au diagnostic supérieur à 7,94 ans.

B - Données cliniques

1. Date du diagnostic

Deux colonnes indiquent la date du diagnostic de lymphome (jj/mm/aaaa). La première, intitulée « date du diagnostic histologique » et déjà présentée, indique la date du diagnostic histologique réalisé par le LHA. La seconde, nommée « date du diagnostic clinique » correspond à la date d'apparition des signes cliniques, que ce soit par le vétérinaire lors d'une consultation préventive ou rapportée par le propriétaire.

2. Adénomégalie

L'observation d'une adénomégalie lors de l'examen clinique précédent au diagnostic histologique est indiquée dans plusieurs colonnes.

La première colonne nommée « atteinte ganglionnaire » indique la présence d'une adénomégalie (« NL » pour atteinte d'un Nœud Lymphatique) ou non (« pas NL » pour absence d'atteinte d'un nœud lymphatique).

Le nombre d'aire ganglionnaire atteinte est ensuite renseigné dans la colonne « Nombre aires ganglionnaires ». Il s'agit des aires ganglionnaires décrites par la **Figure 25** et trois catégories sont décrites :

- « 0 » lorsqu'aucune aire ganglionnaire n'est atteinte.
- « 1 » lorsqu'une seule aire ganglionnaire est atteinte
- « Multiples » lorsqu'au moins 2 aires ganglionnaires sont atteintes

Les nœuds lymphatiques concernés par l'adénomégalie sont inscrits dans la colonne « localisation adénomégalie » et associés à l'aire ganglionnaire à laquelle ils appartiennent dans la colonne « Aire concernée ». Les

adénomégales concernant tous les nœuds lymphatiques superficiels sont appelées par convention « superficielle », celles concernant également les nœuds lymphatiques profonds sont nommées « généralisées ».

Une dernière colonne nommée « Localisation adénomégale 2 » décrit la répartition des adénomégales présentes vis-à-vis du diaphragme. Quatre différents groupes sont alors créés :

- « Absente » lorsqu'aucune adénomégale n'est rapportée
- « Crâniale » lorsque les adénomégales rapportées ne concernent que des aires ganglionnaires crânielles au diaphragme.
- « Caudale » lorsque les adénomégales rapportées ne concernent que des aires ganglionnaires caudales au diaphragme.
- « Mixte » lorsque les adénomégales sont réparties de part et d'autre du diaphragme.

Pour cette répartition sont considérées comme crânielles au diaphragme les aires ganglionnaires cervicales droite et gauche, axillaires droite et gauche, médiastinale ainsi que l'anneau de Waldeyer. A contrario, les aires ganglionnaires spléniques, mésentériques, iliaques droite et gauche, inguinales droite et gauche ainsi que poplités droite et gauche sont considérées comme caudales au diaphragme.

3. Atteinte organique

Les colonnes « Rate », « Foie », « Poumons » et « Moelle » indiquent respectivement si des atteintes spléniques, hépatiques, pulmonaire ou médullaires ont été rapportées. Ces données ont été généralement obtenues dans le cadre d'un bilan d'extension réalisé par imagerie dans le cas des trois premières ou par ponction hématopoïétique dans le cas des atteintes médullaires. Dans les cas où de telles atteintes ont été mises en évidence, il a alors été noté « rate », « foie », « poumons » et « moelle », dans le cas contraire il a été noté « non rate », « non foie », « non poumons » et « non moelle ». Par convention, en cas d'absence d'informations ou d'exploration d'un ou plusieurs de ces organes nous avons noté l'organe comme non atteint.

Enfin, une colonne « Autres » rapporte les atteintes externes aux nœuds lymphatiques et aux organes cités ci-dessus.

4. Signes généraux

Plusieurs colonnes rapportent la présence ou non de symptômes généraux lors de l'examen clinique préalable au diagnostic histologique.

La première colonne nommée « Signes généraux » résume la présence ou l'absence de signes généraux :

- « SG » si au moins un signe général est présent
- « Pas de SG » lors de l'absence de signes généraux

Les colonnes suivantes développent les signes généraux présentés par les chiens : apathie/abattement, anorexie/dysorexie, amaigrissement, hyperthermie, vomissements, diarrhée, polyuro-polydipsie (PuPd), dyspnée. Pour chaque colonne, le signe clinique est indiqué s'il était présent au moment du diagnostic. S'il ne l'était pas, le préfixe « pas » est ajouté.

Une dernière colonne intitulée « autres signes généraux » permet d'indiquer la présence d'autres symptômes présents au diagnostic. Le nom du symptôme est alors écrit dans la colonne pour le cas concerné. En cas d'absence d'autre symptôme que ceux décrits précédemment est alors inscrite la mention « pas autre signe ».

5. Modifications hématologiques

Les modifications observables à la numération formule sanguine (NFS) sont rapportées dans cinq colonnes. La première colonne nommée « modification hématologique » signale si une NFS a été réalisée ou non et si celle-ci met en évidence une modification hématologique :

- « Non évaluée » si une NFS n'a pas été rapportée
- « Modification » si une modification hématologique était présente
- « V.U. » (valeurs usuelles) si aucune modification hématologique n'était présente

Les quatre colonnes suivantes s'intéressent alors à quatre paramètres hématologiques, à savoir : numération leucocytaire, numération lymphocytaire, numération érythrocytaire ainsi que la numération plaquettaire. En cas d'absence de NFS, ces paramètres sont rapportés comme non évalués (« non éval »). Dans le cas contraire, les notations suivantes sont utilisées :

- « Leucocytose », « lymphocytose », « polyglobulie », « thrombocytose » lors d'augmentation de la numération impliquée
- « Leucopénie », « lymphopénie », « anémie », « thrombopénie » lors de diminution de la numération impliquée
- « Leuco V.U. », « lympho V.U. », « GR V.U. », « thromb V.U. » lors de numération dans les valeurs usuelles.

6. Modifications biochimiques

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, six colonnes leur sont dédiés. La première colonne nommée « modification biochimique » indique si au-moins l'un des paramètres biochimiques étudié (ALAT (Alanine Aminotransférase), PAL (Phosphatase Alkaline), urémie, créatininémie et calcémie (tous types)) a été dosé lors du diagnostic clinique et si une modification était présente ou non :

- « non éval » : absence totale de dosage biochimique
- « Modification » : modification d'au-moins un des paramètres étudiés
- « V.U. » : absence de modification des paramètres évalués

Ensuite, chaque paramètre possède sa propre colonne éponyme. En cas d'augmentation ou de diminution du paramètre évalué, les suffixes « aug » ou « dim » sont respectivement ajoutés. Si le paramètre reste dans les valeurs usuelles, alors le suffixe « V.U. » est ajouté. Enfin, l'absence d'évaluation est quant à elle indiquée par le suffixe « non éval ».

7. Stade clinique WHO

Cinq colonnes s'intéressent au stade clinique des LNH canins tels que décrit par la WHO en 1980 (**Tableau XX**). La première colonne mentionne le stade clinique défini au moment du diagnostic selon les cinq catégories décrites (de I à V).

La colonne suivante indique le sous-stade clinique dépendant de la présence ou non de signes cliniques. Un sous-stade « b » est noté en cas de présence d'un symptôme général ou d'une modification hématologique ou biochimique. Dans le cas contraire, le sous-stade est noté « a ». Cette information est reprise dans la troisième colonne, « stade et sous-stade », où sont alors regroupés stade et sous-stade.

Enfin, un classement en groupes de stades est proposé dans les deux dernières colonnes. Dans la première nommée « Groupe de stades WHO », trois groupes sont créés :

- Groupe 1 : stade I et II
- Groupe 2 : stade III
- Groupe 3 : stade IV et V

Ces groupes sont chacun divisés en deux sous-groupes indexés par le sous-stade clinique dans la colonne « Sous-groupe de stade WHO » donnant alors six groupes différents : groupe 1a (Ia et Iia), groupe 1b (Ib et IIb), groupe 2a (IIa), groupe 2b (IIb), groupe 3a (IVa et Va) ainsi que le groupe 3b (IVb et Vb).

8. Stade clinique Ann Arbor

De la même façon, quatre colonnes développent le stade clinique Ann Arbor appliqué aux cas de LNH canins de notre étude en suivant le schéma défini chez l'Homme. La première colonne « Stade clinique Ann Arbor » répartit les cas selon les quatre catégories décrites dans le **Tableau XIII** :

- Stade 1 : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou structure lymphoïde (ex : thymus, rate, anneau de Waldeyer, ...)
- Stade 2 : Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme

- Stade 3 : Atteinte d'aires ganglionnaires ou de structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
- Stade 4 : Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire, ...)

Contrairement au sous-stade clinique WHO, le sous-stade Ann Arbor ne tient compte que de la présence de symptômes généraux, comme indiqué dans la partie **III /A -1.b)**. Pour cette raison, seule l'absence ou non de signes généraux conditionne respectivement la classification en sous-stade clinique a ou b dans la colonne « sous-stade clinique Ann Arbor ».

Dans les deux colonnes suivantes des groupes de stades sont créés. Dans la colonne « groupe de stade Ann Arbor », le premier regroupement place ensemble les stades 1 et 2 dans un premier groupe et les stades 3 et 4 dans un second groupe. Un second regroupement indexé selon le stade clinique est proposé dans la colonne « sous-groupe de stade Ann Arbor » laissant quatre groupes distincts : 1a et 2a, 1b et 2b, 3a et 4a, 3b et 4b.

C - Données thérapeutiques

1. Mise en place d'un traitement

La colonne nommée « traitement » indique si le chien étudié a reçu un traitement (« traitement ») ou non (« pas traitement »). Elle est complétée par la colonne « Date de mise en place » qui indique la date (jj/mm/aaaa) du début du traitement.

2. Type de traitement

La colonne « type TTT » précise la prise en charge thérapeutique :

- « Aucun » si aucun traitement n'a été instauré
- « Chimiothérapie » si une chimiothérapie a été entreprise
- « Corticothérapie » si uniquement une corticothérapie a été entreprise
- « Chirurgie » si le seul traitement entrepris était de nature chirurgicale

Le type de traitement chirurgical est développé dans la colonne « Type TTT (type chir) ». Dans notre étude, seuls deux cas différents sont présents : l'exérèse de masse ou la splénectomie.

Deux colonnes supplémentaires permettent respectivement de séparer les animaux ayant reçu une corticothérapie des autres, et ceux ayant reçu une chimiothérapie des autres.

Enfin, une autre colonne intitulée « Protocole chimio » développe la prise en charge de chimiothérapie mise en place. Il s'agit majoritairement du protocole COP (Cyclophosphamide, ONCOVIN® = vincristine, Prednisone) ainsi que plusieurs protocoles dérivés : le protocole COPLA (L = L-asparaginase, A = ADRIBLASTINE® = doxorubicine) ainsi que le protocole Madison-Wisconsin basé sur les mêmes molécules à un rythme différent, le protocole CHOP (H = hydroxydaunorubicine = doxorubicine), le protocole CLO et un protocole COPA. D'autres protocoles sont également présents de manière plus limitée.

3. Réponse au traitement

La réponse au traitement est reprise dans la colonne « réponse au traitement » qui développe 3 catégories :

- « Progression » lors d'une augmentation d'au moins 25% des signes cliniques ou l'apparition de nouvelles lésions
- « Rémission partielle » lors que seulement une réduction partielle des signes cliniques est rapportée (réduction entre 50 et 100%)
- « Rémission complète » lorsqu'une disparition totale (100%) des signes cliniques est observée

La colonne « réponse ou non réponse au TTT » résume la présence d'une réponse ou non au traitement en regroupant les catégories « rémission partielle » et « rémission complète » précédentes dans le groupe « réponse », tandis qu'à la catégorie « progression » est associé la catégorie « pas de réponse ».

D - Devenir

1. Durée de rémission

La colonne « date de rémission » indique la date de récurrence des signes cliniques au format jj/mm/aaaa. En cas d'absence de rémission, cette date est celle de mise en place du traitement ou celle du diagnostic histologique en cas d'absence de traitement.

A partir de cette date est calculée dans la colonne « durée de rémission » la durée de rémission en jours selon la formule $Durée = date\ de\ progression - date\ de\ mise\ en\ place\ du\ traitement$. Les animaux n'ayant pas présenté de rémission ont alors une durée de rémission de 0 jours.

Deux censures sont ensuite appliquées pour le tracé des courbes de Kaplan-Meier et les tests de log-rank. Dans la première colonne nommée « censure de rémission 1 » sont notés :

- 0 : les animaux ayant eu une rémission complète ou partielle
- 1 : les animaux ayant eu une progression des signes cliniques

Dans la seconde colonne nommée « censure de rémission 2 » sont notés :

- 0 : les animaux ayant eu une rémission complète
- 1 : les animaux ayant eu une progression des signes cliniques ou une rémission partielle.

2. Statut en fin de suivi

Le statut de l'animal en fin d'étude (décédé ou vivant) est renseigné dans la colonne « Statut fin d'étude ». Elle est associée à la colonne précédente indiquant la date (jj/mm/aaaa) de la mort pour les animaux décédés ou la date du dernier contrôle si l'animal était toujours vivant avec au moins 2 ans de suivi.

La colonne « raison de la mort » indique si le chien est décédé du fait de son lymphome, décédé d'une autre cause qui est alors précisée ou bien vivant à la fin de l'étude. Cette information permet de classer les cas en 3 catégories dans la colonne « cause de la mort » :

- « Liée au lymphome » : décès lié au lymphome
- « Cause indépendante » : décès lié à une autre cause
- « Vivant » : chien toujours vivant

3. Durée de survie

La durée de survie est développée à travers 3 colonnes.

La première colonne intitulée « Temps de survie post-symptômes » s'intéresse au temps de survie entre l'apparition des symptômes et le décès de l'animal ou le dernier contact. Cette durée s'exprime en jours et est calculée selon la formule $Durée = date\ de\ mort - date\ du\ diagnostic\ clinique$.

La deuxième colonne appelée « Temps de survie post-diagnostic » donne la durée de survie en jours entre le diagnostic histologique et le décès de l'animal ou le dernier contact. Cette durée est calculée selon la formule $Durée = date\ de\ mort - date\ du\ diagnostic\ histologique$.

La troisième colonne nommée « Temps de survie post-traitement » indique au temps de survie en jours entre la mise en place du traitement et le décès de l'animal ou le dernier contact. Cette durée, en jours, est calculée selon la formule $Durée = date\ de\ mort - date\ de\ mise\ en\ place\ du\ traitement$. Si aucun traitement n'a été mis en place, cette durée correspond à la durée de survie post-diagnostic.

Des censures sont ensuite appliquées pour le tracé des courbes de Kaplan-Meier et les tests de log-rank. Elles sont définies pour des survies à 1 mois, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans.

Deux types de censures sont réalisées, l'une concernant la survie globale et définie par :

- « 0 » = donnée censurée : chien encore vivant à la période étudiée
- « 1 » = donnée non-censurée : chien décédé à la période étudiée

Et la seconde concernant la survie spécifique et définie par :

- « 0 » = donnée censurée : chien encore vivant ou mort d'une cause indépendante du lymphome à la période étudiée
- « 1 » = donnée non-censurée : chien mort en raison de son lymphome à la période étudiée

E - Données anatomopathologiques

Le phénotype identifié par immunomarquage est indiqué dans la colonne « phénotype ». On y retrouve les trois phénotypes suivants :

- « B lymph » = lymphome B : lymphome CD3-, CD20+ ou CD3-, CD20-, CD79_a+
- « T lymph » = lymphome T : lymphome CD3+
- « Non B non T » = lymphome non B non T : lymphome CD3-, CD20-, CD79_a-

IV / EXPLOITATION DES RESULTATS

L'analyse descriptive des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel Office Excel 2016 de Microsoft.

Les analyses et tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel MedCalc statistical software version 18 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgique) et du logiciel R (**R Core Team, 2020**).

La comparaison entre groupes a été effectuée par des tests du Chi-deux s'agissant de variables discontinues.

La méthode non-paramétrique de Kaplan-Meier a été employée pour évaluer l'influence pronostique de chaque critère afin de tracer des courbes de survie. Au préalable, des censures concernant la survie des animaux ont été appliquées. Cette méthode permet de fournir une approximation de la durée de survie. Par la suite, ces courbes ont été comparées grâce au test du Log-Rank qui permet d'étudier la significativité des survies pour un maximum de six effectifs indépendants.

Pour chaque analyse statistique, la significativité statistique est considérée comme atteinte pour une valeur de $p < 0,05$.

La comparaison multiple deux à deux de la survie selon les stades ou en combinaison avec les sous-stades a été évaluée par un modèle de Cox des hasards proportionnels. La programmation des comparaisons multiples a été réalisée sous R (**R Core Team, 2020**) en utilisant les packages « survival » et « multcomp » et intègre la correction des p-values de sorte que le seuil de significativité de 0,05 reste applicable (**BRETZ, HOTHORN et WESTFALL, 2011**).

Une population canine régionale de référence a été établie à partir de tous les cas envoyés aux laboratoires d'analyses vétérinaires d'ONIRIS (fédérés sous le nom LabOniris) sur les 7 années qui composent notre étude (2005 à 2011). Ces données nous ont été fournies par le Dr Laetitia Jaillardon, responsable du laboratoire LDHVet (laboratoire d'analyses en biochimie, endocrinologie et hématologie vétérinaires). Avec un effectif cumulé d'environ 141 000 chiens, nous obtenons alors la répartition proportionnelle des différentes races dans la population canine durant les années étudiées.

RESULTATS

Sur les 382 cas disponibles dans la base de données du LHA, 65 cas ont été exclus car ils ne disposaient pas d'informations suffisantes pour situer l'adénomégalie rapportée. Parmi les cas restants, les cas de lymphomes cutanés (5 cas) ont été exclus du fait de leur clinique très différente des autres cas de lymphome canins, laissant 312 cas exploitables.

I / ETUDE DESCRIPTIVE DE LA SERIE DE CAS

A - Description épidémiologique de la population étudiée

1. Répartition selon l'âge

Sur les 312 cas composant notre étude, l'âge au moment du diagnostic varie de 1 an et 1 mois à 20 ans et 10 mois (**Figure 34**) avec une médiane d'âge légèrement supérieure à 7 ans et 11 mois (7,94 ans) pour une moyenne d'âge à 8 ans et 3 mois.

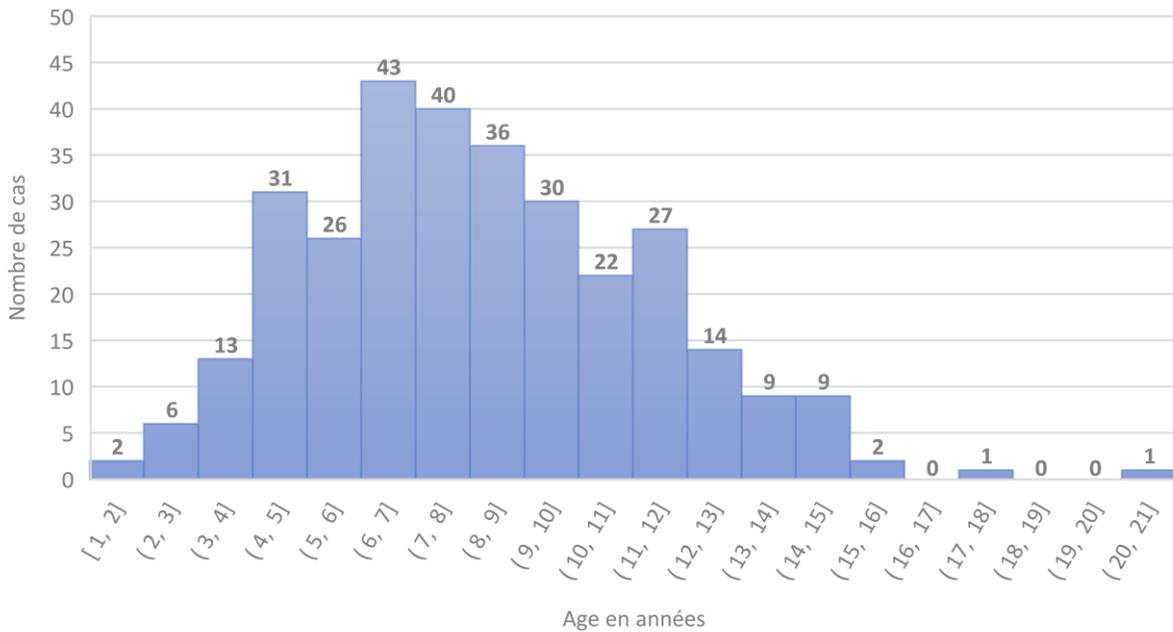


Figure 34 : Répartition des cas étudiés en fonction de l'âge au moment du diagnostic (n=312)

2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, la répartition par sexe est globalement équilibrée avec 152 femelles (48,7%) pour 160 mâles (51,3%). Pour les individus mâles, 130 (41,7%) sont entiers contre 30 (9,6%) mâles castrés tandis que pour les femelles, 98 (31,4%) sont entières et 54 (17,3%) stérilisées (**Figure 35**).

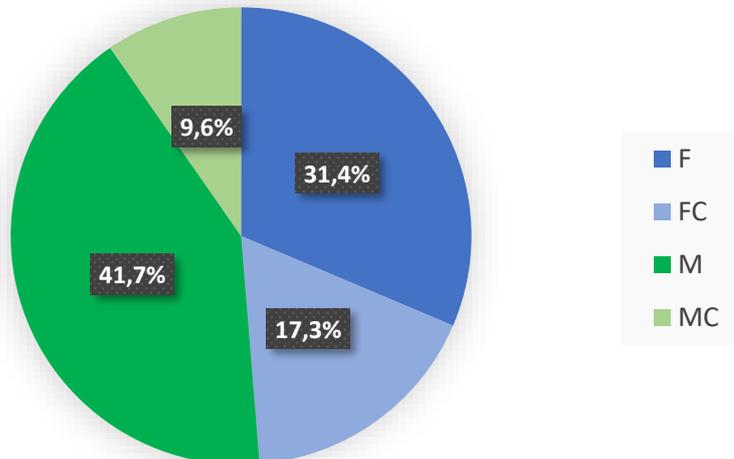


Figure 35 : Répartition des cas étudiés en fonction du sexe (n=312)
F = femelle, FC = femelle stérilisée, M = mâle, MC = mâle castré

3. Répartition selon la race

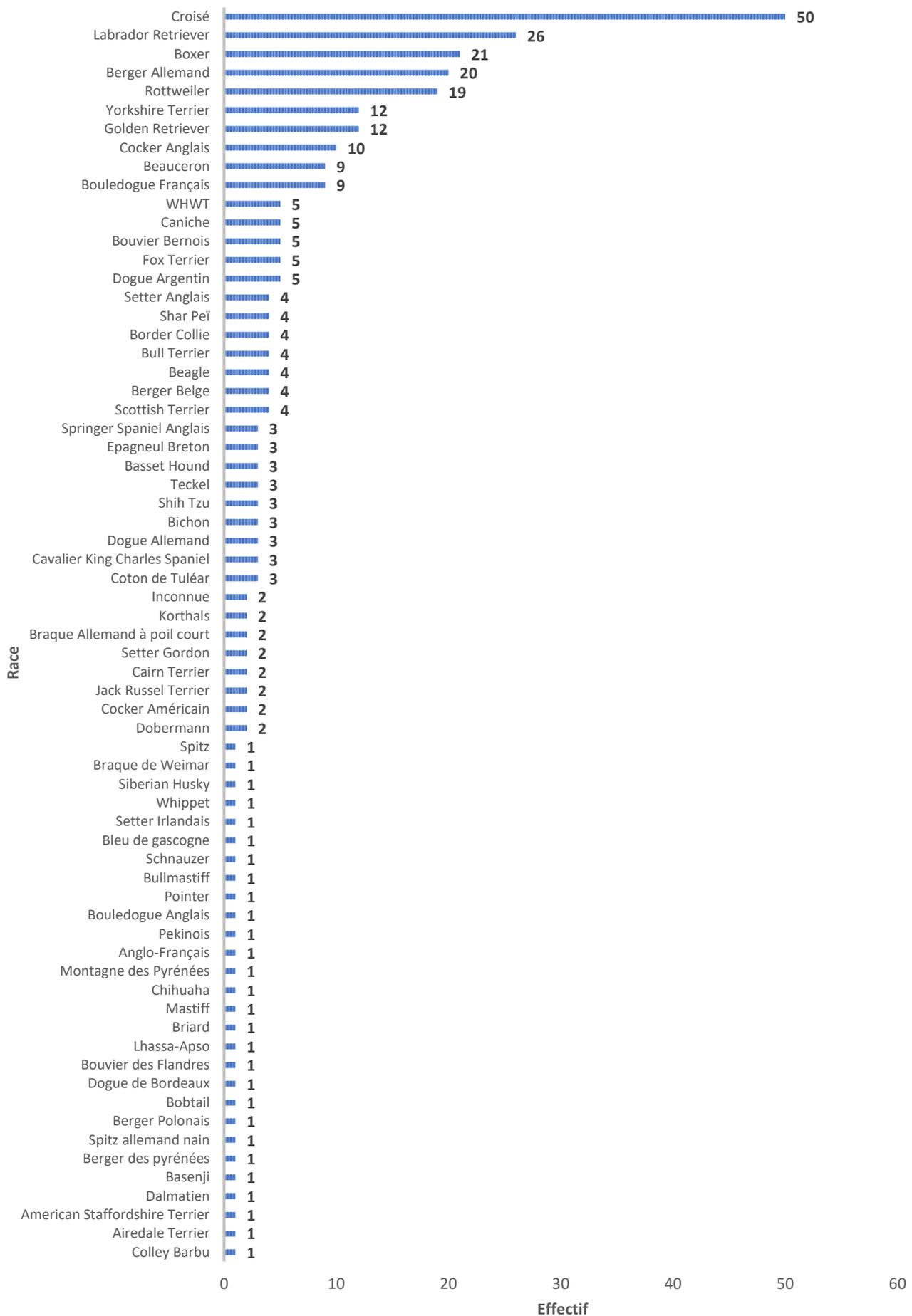


Figure 36 : Répartition des cas étudiés en fonction de la race (n=312)
WHWT = West Highland White Terrier

Les 312 cas sont majoritairement composés d'individus de races avec 65 races pures différentes même si cette notion est définie ici par la seule déclaration par le vétérinaire et/ou le propriétaire et n'est pas nécessairement accompagnée d'un certificat établissant une inscription au LOF. Parmi les races retrouvées dans l'étude, le Labrador Retriever avec 26 cas (8,3%), le Boxer avec 21 cas (6,7%), le Berger Allemand avec 20 cas (6,4%) et le Rottweiler avec 19 cas (6,1%) sont les races les plus représentées. Les individus « croisés » représentent quant à eux 16% des cas. Enfin, 2 individus (0,6%) de notre étude sont de race inconnue (**Figure 36**).

Dans notre population canine de référence, nous observons une prédominance marquée des races Caniche, Yorkshire Terrier et Labrador Retriever avec respectivement 10,8%, 8,4% et 8,2% de cette population devant le Berger Allemand au quatrième rang avec 4% (**Figure 37**). Si l'on compare aux données rapportées ci-dessus concernant la répartition de notre cohorte en termes de races, on observe que les races Caniche et Yorkshire Terrier sont sous-représentées dans notre étude vis-à-vis de leur importance dans la population de référence alors que le Labrador Retriever est quant à lui présent de façon équivalente. A l'inverse, les races Berger Allemand, Rottweiler et Boxer sont sur-représentées en nombre de cas par rapport à leur répartition dans la population canine.

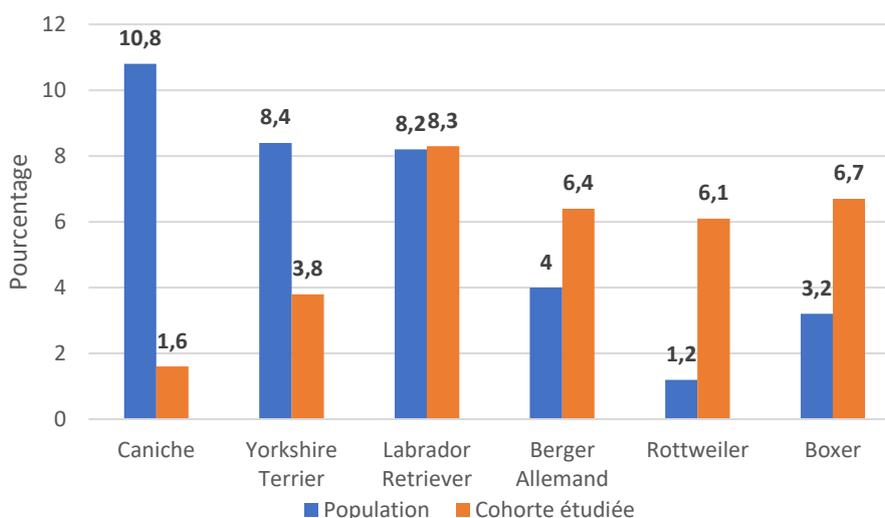


Figure 37 : Comparaison de la cohorte étudiée avec une population canine de référence

Les chiens de pure race ont également été classés selon leur groupe racial. Ainsi cinq groupes représentent plus de 10% des cas : le groupe 2 est le plus représenté avec 65 cas (25%), suivi par le groupe 8 avec 53 cas (20,4%), puis le groupe 1 avec 43 cas (16,5%), le groupe 3 avec 36 cas soit 13,8% et enfin le groupe 9 avec 29 cas (11,2%) (**Tableau XXII**).

Tableau XXII : Répartition des cas étudiés en fonction du groupe de race (n=260)

Groupe de race	Dénomination	Effectif	Pourcentage
1	Chiens de type Berger et de Bouvier	43	16,5%
2	Chiens de type Pinscher et Schnauzer, Molossoïdes, Chiens de Montagne et de Bouvier Suisses et autres races	65	25%
3	Terriers	36	13,8%
4	Teckels	3	1,2%
5	Chiens de Type Spitz et de type Primitif	4	1,5%
6	Chiens Courants, Chiens de Recherche au Sang et races apparentées	10	3,8%
7	Chiens d'arrêt	16	6,2%
8	Chiens Rapporteurs et Leveurs de Gibier, Chiens d'Eau	53	20,4%
9	Chiens d'Agrément et de Compagnie	29	11,2%
10	Lévriers	1	0,4%

4. Répartition selon le format

Parmi les cas étudiés, le format du chien est inconnu pour 29 cas (9,3%). Les chiens de grand race (26-40kg) représentent plus d'un tiers des cas avec 111 cas (35,6%). Les races de moyen (11-25kg) et de petit (≤ 10 kg) formats représentent respectivement 68 cas (21,8%) et 72 cas (23%). Enfin, les individus de grand format (> 40 kg) sont les moins représentés avec 32 cas soit 10,3% (**Figure 38**).

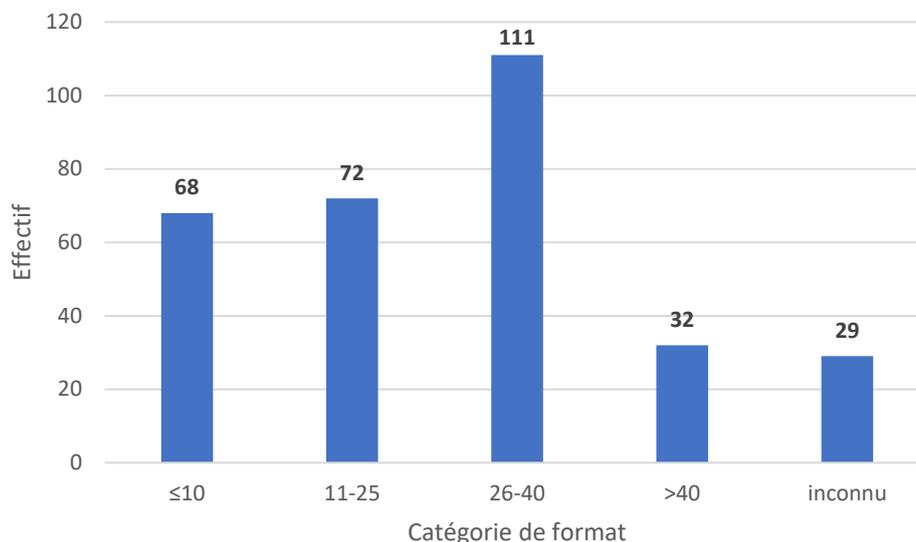


Figure 38 : Répartition des cas étudiés selon le format (n=312)

B - Description clinique de la population étudiée

1. Adénomégalie

Sur les 312 cas étudiés, une adénomégalie est rapportée pour 87,5% d'entre eux (273 cas) dont 231 cas (74%) présentant une adénomégalie multiple. Les 39 autres cas (12,5%) sont des lymphomes extra-ganglionnaires de localisation variée (22 spléniques, 16 digestifs dont 8 rectaux et 1 hépatopancréatique).

Parmi les chiens présentant une adénomégalie, 62,3% (170 cas) présentent une adénomégalie superficielle, 11,4% (31 cas) avec adénomégalie généralisée. Les autres aires concernées sont principalement les aires cervicales droite et gauche avec 24 cas (8,8%) de manière bilatérale et 19 cas (7%) de manière unilatérale ainsi que l'aire mésentérique (17 cas soit 6,2%). De manière plus anecdotique sont présentes des adénomégalies inguinales (unilatérale pour 4 cas soit 1,5%, bilatérales pour 3 soit 1,1%), médiastinales (2 cas soit 0,73%), poplités (2 cas), axillaire (1 atteinte bilatérale (0,37%) et 1 atteinte unilatérale) ainsi qu'une adénomégalie de l'anneau de Waldeyer pour 1 cas.

Par rapport au diaphragme, les adénomégalies présentes au diagnostic chez les chiens de notre étude sont majoritairement mixtes, c'est-à-dire présentes de part et d'autre du diaphragme, avec 201 cas soit 73,6%. Les adénomégalies strictement crânielles ou caudales au diaphragme sont moins fréquentes dans les cas étudiés avec respectivement 46 et 26 cas soit 16,8% et 9,5% (**Figure 39**).

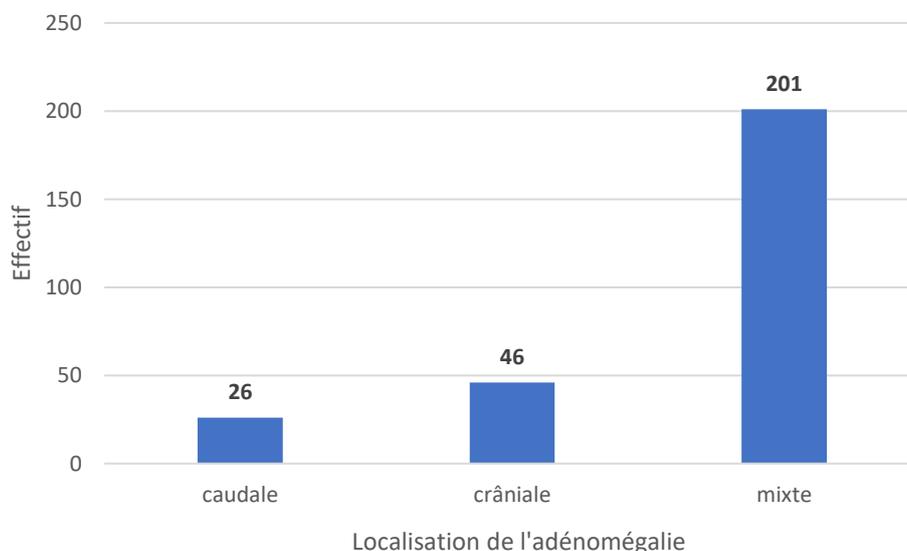


Figure 39 : Localisation de l'adénomégalie par rapport au diaphragme chez les chiens présentant une adénomégalie (n=273)

2. Atteinte organique

Sur l'ensemble des 312 cas étudiés, 85 cas (27,2%) présentent une atteinte extra-ganglionnaire dont 63 chiens (20,2%) avec une atteinte organique. Quarante-huit animaux (15,4%) ont une atteinte splénique, 24 (7,7%) hépatique, 1 (0,32%) médullaire, 3 (0,96%) pulmonaire tandis que les atteintes extra-ganglionnaires représentent 27 cas soit 8,7% (**Tableau XXIII**). Parmi eux, 11 chiens (3,5%) présentent une atteinte simultanée splénique et hépatique dont l'un d'eux ayant également une atteinte pulmonaire. Le seul chien avec une atteinte médullaire ne présente pas d'autre atteinte extra-ganglionnaire.

Tableau XXIII : Répartition des atteintes organiques chez les cas étudiés (n=312)

Organe atteint	Effectif	Pourcentage
Rate	48	15,4%
Foie	24	7,7%
Moelle	1	0,32%
Poumons	3	0,96%
Autres	27	8,7%

3. Signes cliniques

Sur les 312 cas de notre étude, 63,1% soit 197 chiens expriment un signe clinique autre que l'adénomégalie à la consultation préalable au diagnostic (**Figure 40**).

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont développés dans le **Tableau XXIV**, le nombre de chiens concernés ainsi que le pourcentage associé y est indiqué. Les signes cliniques touchant 5 chiens de l'étude ou moins n'y ont pas été détaillés, ils sont variés : douleur abdominale (5 cas), œdème de la face (4 cas), œdème du fourreau (4 cas), épanchement abdominal (3 cas), œdème cervical (3 cas), constipation (2 cas), déshydratation (2 cas), boiterie (2 cas), dysphagie (2 cas), œdème des membres (2 cas), intolérance à l'effort (2 cas), hypothermie, asthénie, troubles vestibulaires, troubles urinaires, hyperalgie, épistaxis, glaucome, hématochésie, hématurie, jetage purulent, œdème testiculaire (ces derniers signes n'étant présent que pour 1 cas chacun).



Figure 40 : Fréquence de présentation de signes cliniques autres que l'adénopathie au moment du diagnostic (n=312)

Tableau XXIV : Signes cliniques les plus fréquemment observés au moment du diagnostic (n=312)

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Apathie/abattement	98	31,4%
Anorexie/dysorexie	61	19,6%
Amaigrissement	53	17%
Hyperthermie	32	10,3%
Vomissements	30	9,6%
Diarrhée	27	8,7%
Polyuro-polydipsie	17	5,4%
Dyspnée	13	4,2%
Autres signes généraux (≤ 5 cas concernés)	64	20,5%

4. Modifications hématologiques

Dans notre étude, 151 chiens (48,4%) ont eu une NFS lors de la consultation ayant amené au diagnostic. Parmi eux, 48,3% présentaient au-moins une modification hématologique (**Figure 41**).

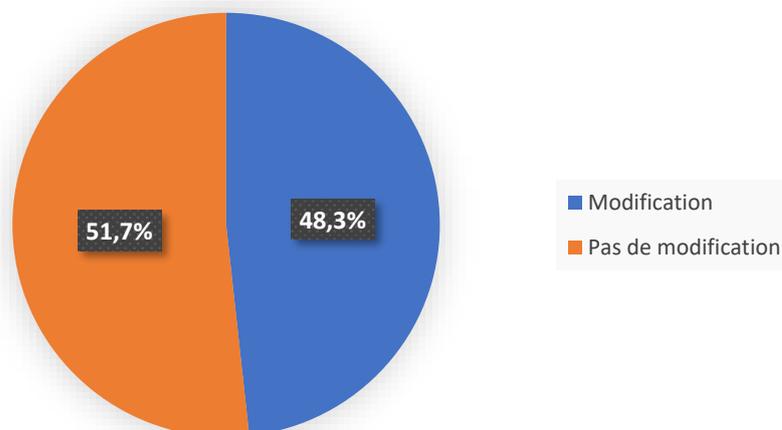


Figure 41 : Fréquence d'observation de modifications hématologiques au moment du diagnostic (n=151)

Les différentes anomalies sont développées dans le **Tableau XXV** et la **Figure 42**, le nombre de cas ainsi que le pourcentage associé est indiqué pour chaque catégorie.

Tableau XXV : Modifications hématologiques au moment du diagnostic clinique

Paramètres	Evaluation		Augmentation		Diminution		Valeurs usuelles	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Leucocytes	151	48,4%	36	23,8%	10	6,6%	105	69,5%
Lymphocytes	148	47,4%	16	10,8%	12	8,1%	120	81,1%
Erythrocytes	151	48,4%	--	--	31	20,5%	120	79,5%
Thrombocytes	151	48,4%	--	--	13	8,6%	138	91,4%

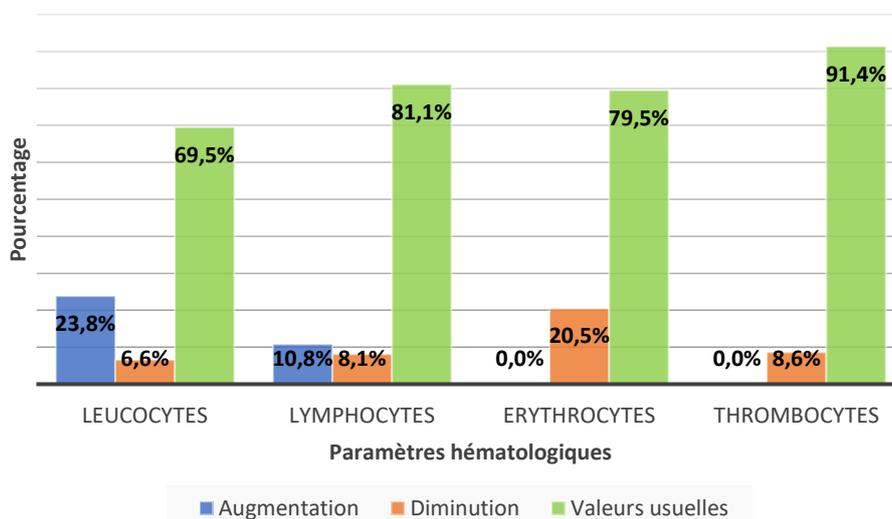


Figure 42 : Histogramme des modifications hématologiques observées au moment du diagnostic clinique

5. Modifications biochimiques

Sur les 312 cas étudiés, des analyses biochimiques sont disponibles pour 114 chiens (36,5%) et montrent des anomalies pour 39 cas (34,2%) (**Figure 43**). Cependant, les mêmes paramètres biochimiques n'ont pas été évalués chez chaque chien, c'est notamment le cas pour la calcémie, disponible pour seulement 26 individus.

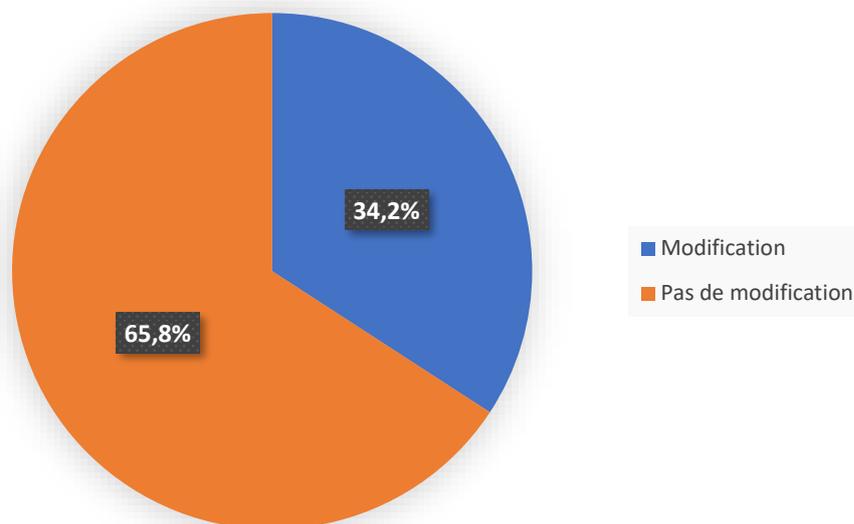


Figure 43 : Fréquence d'observation de modifications biochimiques au moment du diagnostic (n=114)

Les anomalies biochimiques rencontrées sont développées dans le **Tableau XXVI** et la **Figure 44**.

Tableau XXVI : Modifications biochimiques au moment du diagnostic clinique (n=312)

Paramètres	Evaluation		Augmentation		Diminution		Valeurs usuelles	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
ALAT	99	31,7%	19	19,2%	--	--	80	80,8%
PAL	97	31,1%	28	28,9%	--	--	69	71,1%
Urémie	109	34,9%	9	8,3%	--	--	100	91,7%
Créatininémie	106	34%	8	7,5%	--	--	98	92,5%
Calcémie	26	8,3%	2	7,7%	1	3,8%	23	88,5%

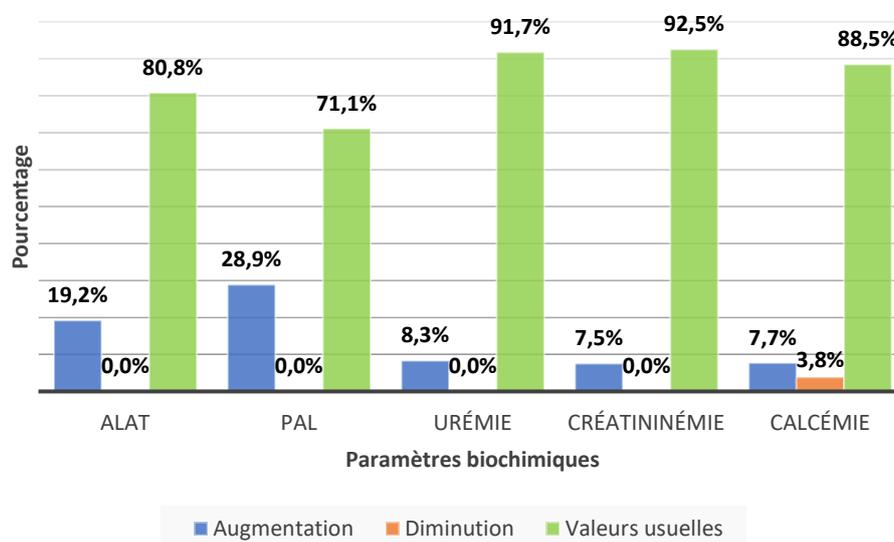


Figure 44 : Histogramme des modifications biochimiques observées au moment du diagnostic clinique

6. Stade et sous-stade clinique WHO

Selon la classification clinique WHO, le stade le plus fréquemment rencontré au moment du diagnostic clinique dans notre série est le III (**Tableau XI**) avec 178 chiens soit 57% des cas. Le stade IV vient en seconde position avec 59 cas (18,9%) puis les stades I, II et V représentant respectivement 9,9%, 8,3% et 5,8% des cas (31, 26 et 18 cas) (**Figure 45**).

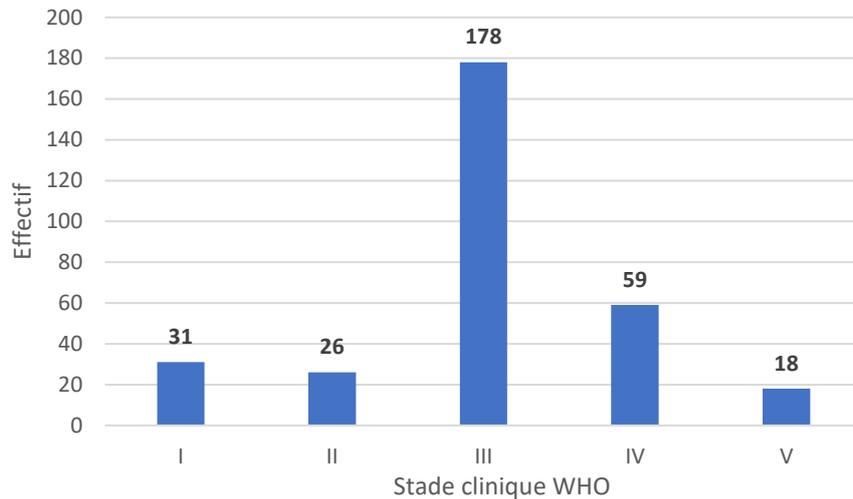


Figure 45 : Répartition du stade clinique WHO (n=312)

Le regroupement des stades cliniques en 3 groupes (I et II ensemble et IV et V ensemble) laisse encore le stade clinique III (groupe 2) majoritaire. Cette répartition en 3 groupes est plus équilibrée avec respectivement 18,3%, 57% et 24,7% des cas.

Dans notre étude, 95 cas (30,4%) présentent un sous-stade *a* contre 217 chiens (69,6%) présentant un sous-stade *b* lors du diagnostic clinique. La répartition est variable selon le stade clinique considéré : le sous-stade *b* représente 48,4% et 53,8% des cas respectivement pour les stades I et II, 64% des cas pour le stade III et 96,6% et 94,4% respectivement pour les stades IV et V (**Figure 46**). Ces différences sont significatives ($p < 0,0001$ par le test de Chi-2). On observe alors des similitudes entre les stades I et II d'une part et entre les stades IV et V d'autre part confortant leur regroupement.

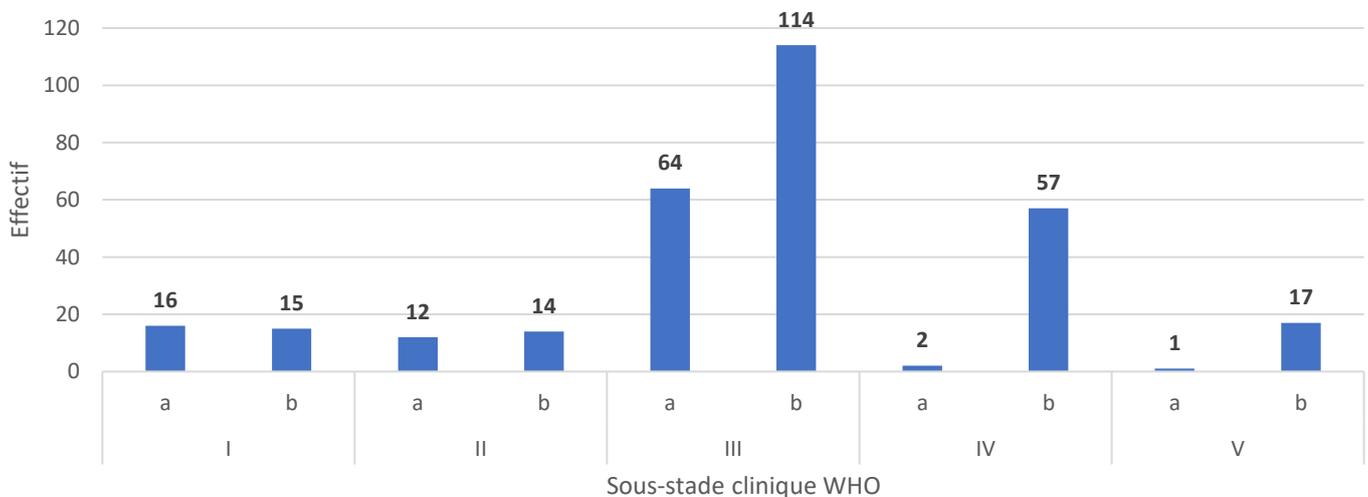


Figure 46 : Répartition du sous-stade clinique WHO (n=312)

Parmi les six groupes de sous-stades cliniques, le sous-stade clinique IIIb est le plus représenté avec 114 cas soit 36,5%, viennent ensuite les groupes IVb et Vb et IIIa avec respectivement 23,7% et 20,5% (74 et 64 cas). Les groupes les moins représentés sont ceux correspondants aux sous-stades Ib et IIb, Ia et IIa ainsi que IVa et Va avec respectivement 29, 28 et 1 cas soit 9,3%, 9% et 0,32% (**Figure 47**).

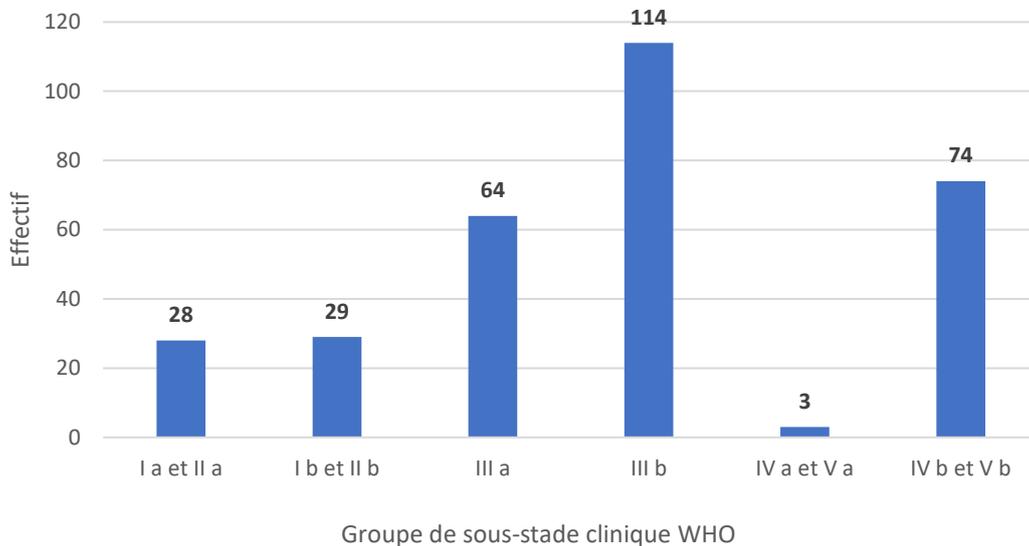


Figure 47 : Répartition des groupes de sous-stade clinique WHO (n=312)

7. Stade et sous-stade clinique Ann Arbor

Sur les 312 cas étudiés et classés selon la classification Ann Arbor, la majorité des chiens présente un lymphome de stade 3 (**Tableau XIII**) avec 184 cas soit 59% des cas. Le stade 1 est ensuite le plus courant avec 65 cas soit 21% puis viennent les stades 2 et 4 avec respectivement 36 et 27 cas soit 11,5% et 8,7% (**Figure 48**).

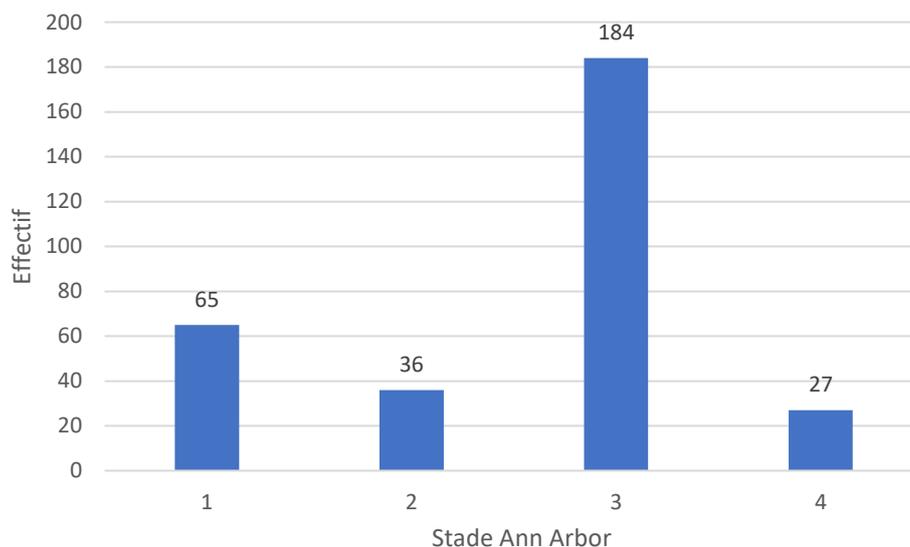


Figure 48 : Répartition du stade clinique Ann Arbor (n=312)

Selon cette classification, 115 chiens soit 36,9% présente un sous-stade clinique *a* tandis que 197 cas (63,1%) sont de sous-stade *b*. La répartition est également variable selon le stade clinique Ann Arbor considéré : le sous-stade *b* représente 64,6% des cas de stade clinique 1, 58,3% des cas de stade 2, 58,7% des stades 3 et 96,2% des stades 4 (**Figure 49**). Les différences de répartitions des sous-stades cliniques en fonction du stade clinique sont significativement significatives ($p = 0,0021$ par le test de Chi-2).

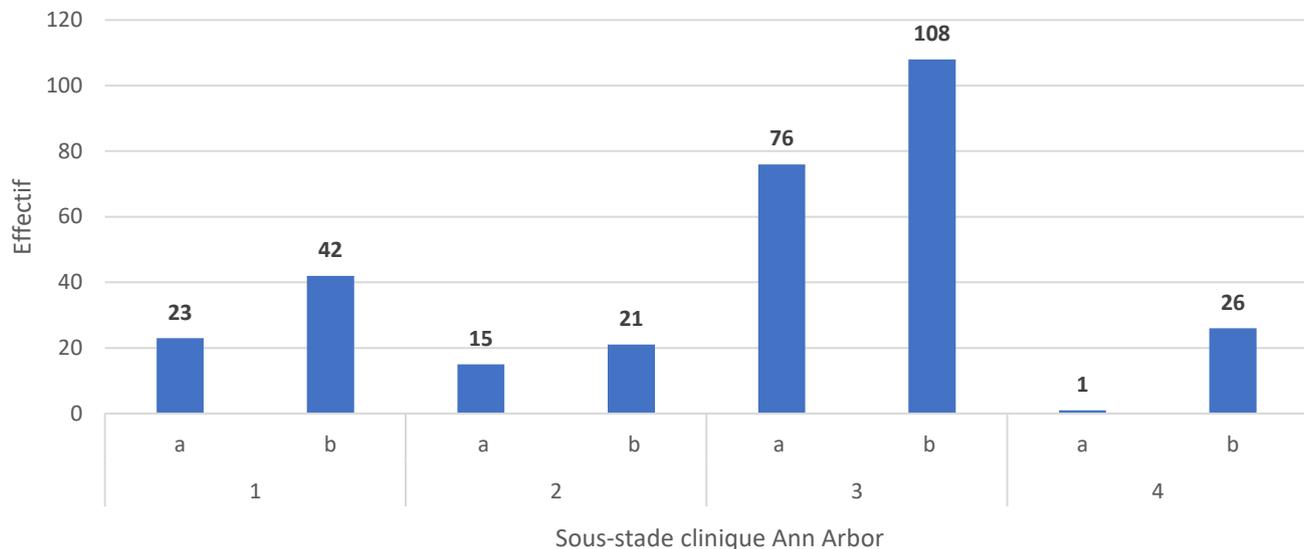


Figure 49 : Répartition du sous-stade clinique Ann Arbor (n=312)

En ce qui concerne les groupes de sous-stade Ann Arbor (**Figure 50**) :

- Le groupe 1a et 2a regroupe 38 cas soit 12,2
- Le groupe 1b et 2b compte 63 cas (20,2%)
- Le groupe 3a et 4a, 77 cas (24,7%)
- Le groupe 3b et 4b constitue la majorité avec 42,9% (134 cas)

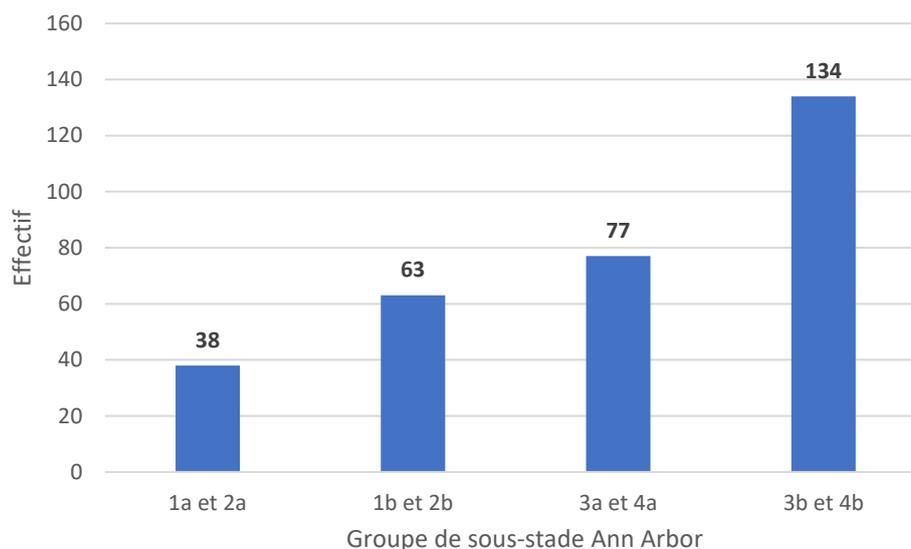


Figure 50 : Répartition des groupes de sous-stade clinique Ann Arbor (n=312)

8. Comparaison entre les stades cliniques

Si on observe une bonne corrélation entre les stades Ann Arbor 3 et WHO III ainsi que les stades Ann Arbor 4 et WHO IV et V, il n'en est pas de même pour les stades 1 et 2 de la classification Ann Arbor dont la correspondance avec la classification WHO est plus hétérogène (**Tableau XXVII**). On observe notamment que plusieurs d'entre eux sont de stade IV ou V selon la classification WHO. Ceux-ci correspondent notamment à des chiens ayant une atteinte locale (notamment digestive) en plus d'une adénomégalie ou ayant une atteinte splénique. Globalement, on observe que la classification WHO tend plutôt à surclasser par rapport à la classification Ann Arbor, très peu de cas étant considérés d'un stade plus élevé dans cette dernière que dans la classification WHO, l'inverse étant plus fréquent dans notre série.

Tableau XXVII : Répartition comparée des stades cliniques entre les classifications Ann Arbor et WHO canine (les pourcentages correspondent à la fréquence relative du stade WHO selon le stade Ann Arbor considéré)

Stade clinique selon la WHO	Stade clinique selon la classification de Ann Arbor			
	1	2	3	4
I	49,2%	0%	0%	0%
II	10,8%	56%	1,6%	0%
III	0%	19,4%	90,2%	0%
IV	29,3%	8,3%	7,6%	77,8%
V	10,8%	16,7%	0,5%	22,2%

En ce qui concerne le sous-stade clinique, tous ceux identifiés comme *a* par la classification Ann Arbor sont également *a* via la classification WHO, tandis qu'une partie des sous-stades *b* selon la classification WHO canine sont classés en sous-stade *a* pour la classification Ann Arbor dans notre étude (**Tableau XXVIII**). Ceci est une conséquence directe de notre choix de ne tenir compte que des signes généraux dans la classification Ann Arbor en sous-stade *b* à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine.

Tableau XXVIII : Répartition comparée des sous-stades cliniques entre les classifications Ann Arbor et WHO canine (les pourcentages correspondent à la fréquence relative du sous-stade WHO selon le sous-stade Ann Arbor considéré)

Sous-stade selon la WHO	Sous-stade selon la classification de Ann Arbor	
	<i>a</i>	<i>b</i>
<i>a</i>	100%	0%
<i>b</i>	9,2%	90,2%

C - Description thérapeutique de la population étudiée

1. Mise en place d'un traitement

Dans notre étude, 91% soit 284 cas ont reçu une prise en charge thérapeutique (**Figure 51**).

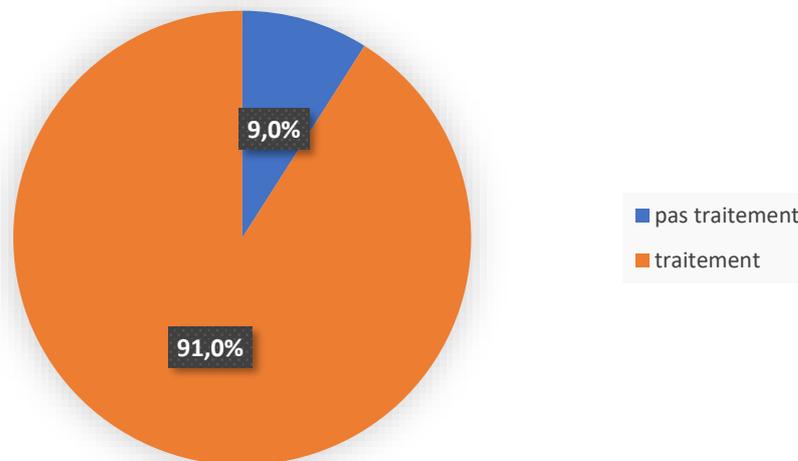


Figure 51 : Fréquence de mise en place d'un traitement (n=312)

2. Traitement mis en place

Parmi les 284 chiens ayant reçu un traitement, la corticothérapie représente le traitement majoritaire avec 176 chiens soit 62% des cas. La chimiothérapie a été utilisée sur 78 chiens (27,5%) tandis que la chirurgie représente 10,6% (30 cas) des traitements (**Figure 52**).

L'intervalle entre la mise en place du traitement et le diagnostic est de 4,8 jours. Plusieurs valeurs négatives sont présentes et correspondent à des traitements mis en place préalablement au diagnostic, notamment lors de l'examen clinique préalable au prélèvement.

Les prises en charges chirurgicales sont réparties entre des exérèses de masses (11 cas soit 36,7%) et des splénectomies (19 cas pour 63,3%).

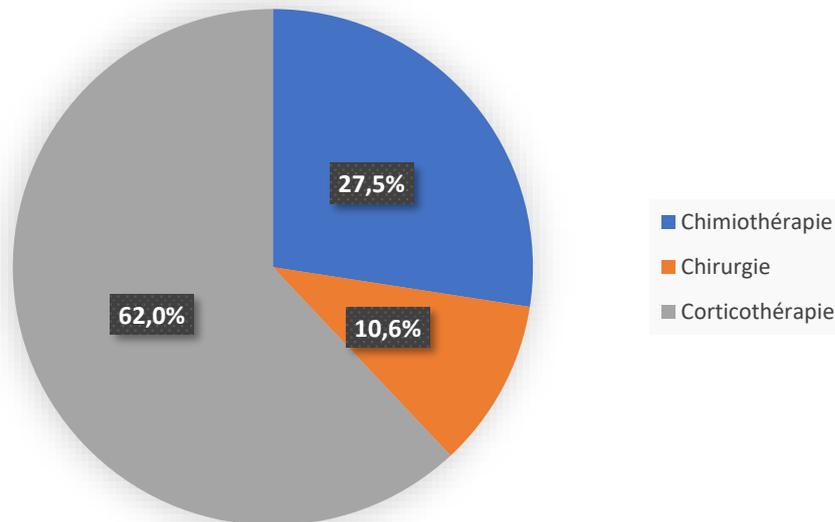


Figure 52 : Fréquence des différents traitements mis en place (n=284)

Concernant les chimiothérapies, le traitement le plus commun est le protocole COP avec 33 chiens traités (42,3%). Plusieurs chiens ont reçu des protocoles dérivés du protocole COP : 9 cas (11,5%) avec un protocole COPLA pouvant être associé à un cas (1,3%) ayant suivi le protocole Madison-Wisconsin, 6 cas (7,7%) avec un protocole CHOP, 2 cas (2,6%) avec un protocole CLOP, 1 cas avec un protocole COPA.

Les autres traitements instaurés sont plus hétéroclites et confidentiels. Un protocole à base de L-asparaginase et corticoïdes a été initié chez 9 chiens et complété par de la lomustine ou de l'ONCOVIN® chez deux chiens différents. Deux groupes de 3 individus (3,8%) ont reçu respectivement un traitement à base de cyclophosphamide et corticoïdes ou adriablastine et corticoïdes. Deux chiens ont été traités avec une combinaison de Lomustine et corticoïdes, un troisième ayant également reçu de l'ONCOVIN®. Enfin, de l'ONCOVIN® seul ou associé à des corticoïdes a été utilisé sur deux cas différents.

Le traitement de chimiothérapie de 4 chiens (5,1%) n'a pas été renseigné et a été classé comme inconnu.

D - Evolution du lymphome et mortalité

1. Réponse thérapeutique

Sur l'ensemble des 312 cas étudiés, 206 cas soit 66% ont vu leur lymphome progresser. A contrario, 58 et 48 chiens ont connu respectivement une rémission partielle ou complète soit 18,6% et 15,4% (**Tableau XXIX**). Cette différence de réponse entre l'absence de traitements et les différents types de traitements est significative statistiquement ($p < 0,0001$ par le test de Chi-2).

Tableau XXIX : Réponse thérapeutique selon le traitement instauré (n=312)

	Absence de traitement (n=28)	Corticothérapie (n=176)	Chimiothérapie (n=78)	Chirurgie (n=30)	Total
Progression	28 (100%)	144 (81,8%)	20 (25,6%)	14 (46,7%)	206 (66%)
Rémission partielle	--	27 (15,4%)	26 (33,3%)	5 (16,7%)	58 (18,6%)
Rémission complète	--	5 (2,8%)	32 (41%)	11 (36,7%)	48 (15,4%)

Dans notre étude, 62,7% (178 cas) des chiens traités présentent une progression de leur lymphome tandis que seuls 16,9% (48 chiens) présentent une rémission complète (**Figure 53**). Le taux le plus important de progression est observé chez les animaux non traités avec 100% de progression. En termes de rémission, la meilleure réponse est obtenue lors de chimiothérapie avec 74,4% de rémission (58 cas) dont 32 cas (55,2%) présentant une rémission complète.

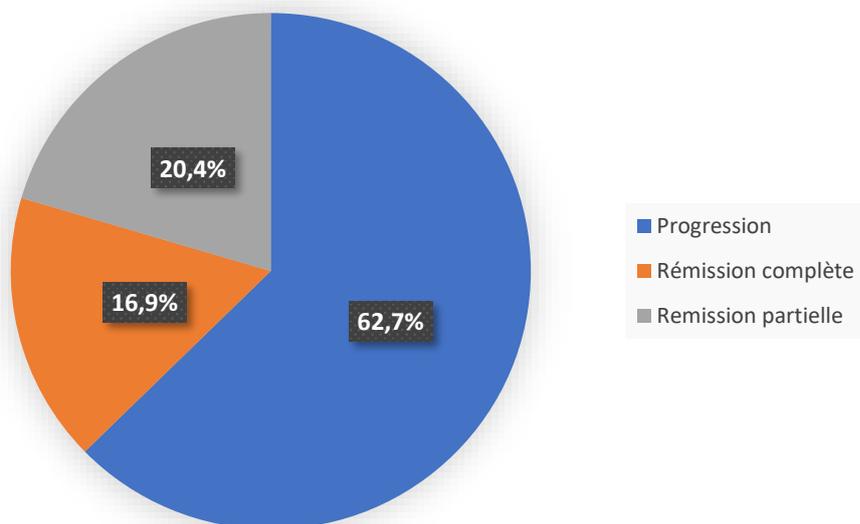


Figure 53 : Réponse thérapeutique chez les animaux traités tous traitements confondus (n=284)

2. Durée de rémission

Parmi les 106 chiens entrant en rémission, la durée globale ainsi que la médiane de rémission sont variables selon les traitements instaurés et sont développées dans le **Tableau XXX**.

Tableau XXX : Durée de rémission selon le traitement instauré (n=116)

	Tous traitement confondus (n=116)	Corticothérapie (n=32)	Chimiothérapie (n=26)	Chirurgie (n=16)
Durée de rémission	14 à 1844 jours	14 à 1844 jours	16 à 1272 jours	20 à 1764 jours
Médiane de rémission	151,5 jours	91,5 jours	161 jours	563,5 jours

3. Taux de rémission

Sur l'ensemble des 284 chiens ayant reçu un traitement, seuls 34,2% soit 96 sont toujours en rémission au bout d'1 mois, ceci est corrélé au fort nombre de chiens n'entrant pas en rémission lors de la mise en place du traitement (62,7%). Le pourcentage de chien en rémission diminue progressivement au fil des mois pour atteindre 4,6% soit 13 individus 2 ans après le début du traitement (**Figure 54**).

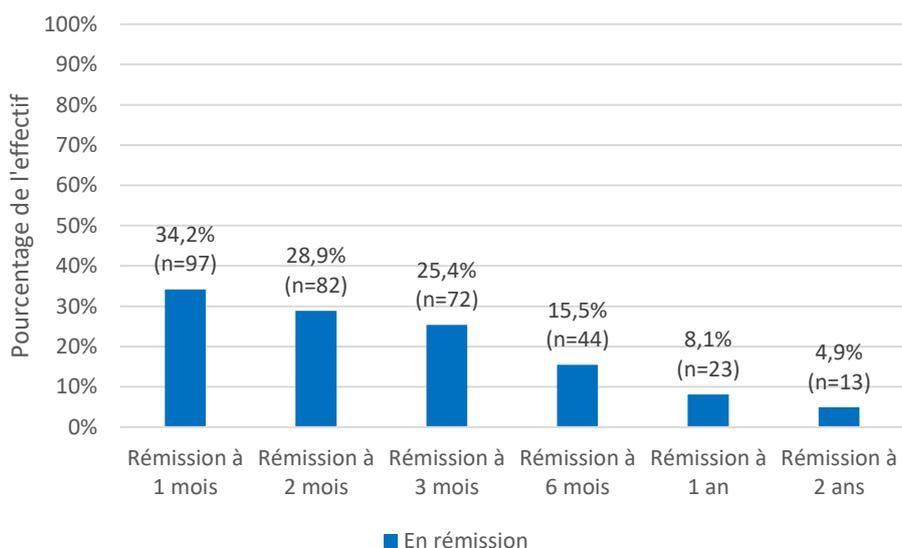


Figure 54 : Taux de rémission chez les chiens traités (n=284)

Parmi les animaux toujours en rémission après 2 ans, 6 ont subi une chirurgie (6 exérèses de masse contre 1 splénectomie), 5 ont reçu une corticothérapie tandis qu'un seul chien a eu une chimiothérapie COP.

4. Survie et cause de la mort

Comme cela a été indiqué dans la partie III /D -3, plusieurs intervalles de temps avant la mort ont été étudiés, en se basant sur la survie globale (toutes causes de mort confondues). Ces données sont reprises dans le **Tableau XXXI**, vis-à-vis de l'ensemble des cas étudiés mais aussi en fonction des traitements reçus. Pour chaque durée de survie est également indiquée la médiane de survie de la cohorte considérée.

Tableau XXXI : Durées et médianes de survie (n=312)

	Tous (n=312)	Absence de traitement (n=28)	Tous traitements confondus (n=284)	Corticothérapie (n=176)	Chimiothérapie (n=78)	Chirurgie (n=30)
Durée de survie post-symptômes (médiane)	0 à 2034 jours (85 jours)	0 à 237 jours (37,5 jours)	8 à 2034 jours (92 jours)	8 à 1876 jours (71,6 jours)	17 à 1282 jours (188 jours)	9 à 2034 jours (111 jours)
Durée de survie post-diagnostic (médiane)	0 à 1767 jours (59,5 jours)	0 à 229 jours (16,5 jours)	0 à 1767 jours (67 jours)	0 à 1767 jours (49 jours)	10 à 1281 jours (173,5 jours)	0 à 1757 jours (96,5 jours)
Durée de survie post-traitement (médiane)	0 à 1846 jours (63 jours)	--	1 à 1846 jours (68 jours)	2 à 1846 jours (54 jours)	2 à 1272 jours (160,5 jours)	1 à 1760 jours (97 jours)

Parmi les 312 cas, 11 chiens (3,53%) sont morts d'une cause non liée à leur lymphome. Huit d'entre eux sont ainsi décédés en raison d'autres maladies : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale aigue, *status epilepticus*, dilatation/torsion de l'estomac, intoxication, pneumonie et syndrome vestibulaire central. Une euthanasie a été pratiquée pour agressivité pour l'un des cas, tandis qu'un autre a été euthanasié en raison du diagnostic sur décision du propriétaire malgré le très bon état général du chien. Enfin, 2 morts sont associées à des effets secondaires dus à la L-asparaginase.

5. Taux de survie spécifique

Le taux de survie spécifique à partir du diagnostic a été calculé sur une période de deux ans à 1, 2 3 et 6 mois ainsi que 1 et 2 ans. Comme décrit précédemment, la survie spécifique ne tient compte que des décès liés directement au lymphome. On observe qu'environ la moitié des cas décèdent avant trois mois. Au bout d'un an, seuls 11% des chiens ne sont pas décédés en raison de leur lymphome et ce taux chute à 5,3% (16 chiens) à 2 ans (**Figure 55**).

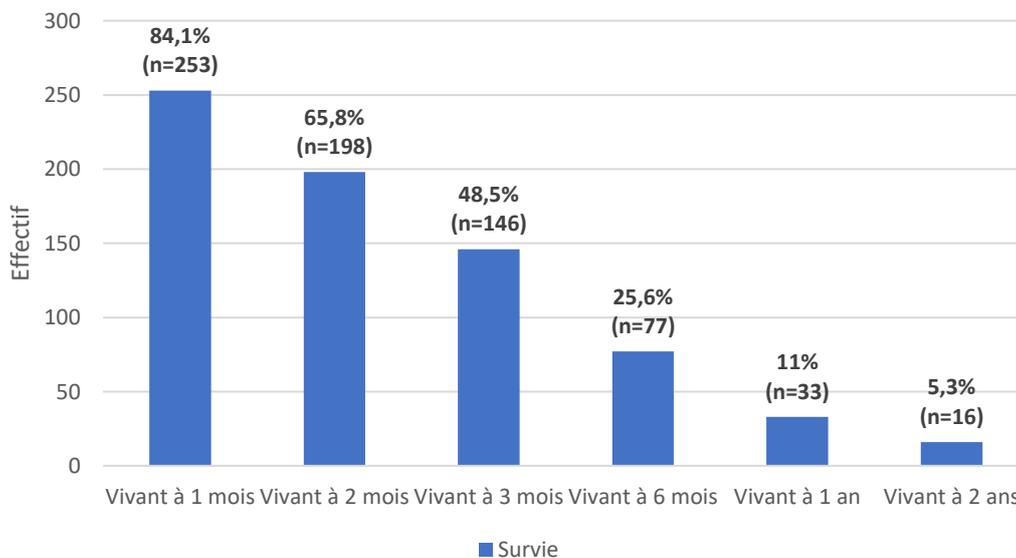


Figure 55 : Taux de survie spécifique post-diagnostic (n=301)

Parmi les 16 chiens n'étant pas mort de leur lymphome 2 ans après le diagnostic, 6 chiens ont reçu une corticothérapie, 2 chiens une chimiothérapie tandis que les 8 autres cas ont été pris en charge de manière chirurgicale (2 splénectomies et 6 exérèses de masse).

E - Description anatomopathologique de la population étudiée

Dans notre étude, une large majorité des cas de lymphomes est associée à l'immunophénotype B avec 235 cas soit 75,3% des chiens. Les lymphomes T représentent ensuite 17,6% des cas avec 55 individus tandis que 22 cas sont identifiés comme lymphomes non B non T (Figure 56).

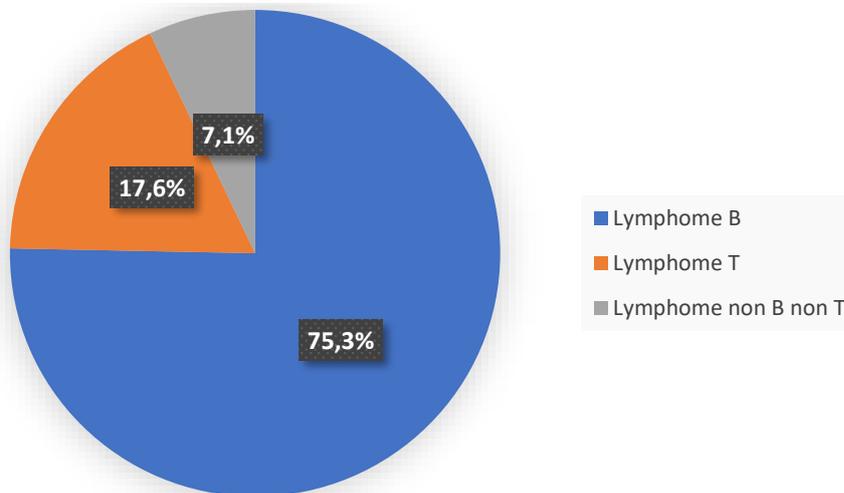


Figure 56 : Répartition phénotypique des cas étudiés (n=312)

II / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA REMISSION

Dans cette partie, nous nous intéressons aux facteurs pronostiques ayant une influence statistiquement significative sur la durée de rémission.

Pour cela, chaque facteur pronostique sera étudié à l'échelle de la population globale de l'étude (n=312), pour les chiens ayant reçu un traitement (n=284). Une significativité statistique sera considérée si la p-value est inférieure à 0,05.

Dans l'ensemble de nos cas (312), seulement 34% soit 106 des chiens sont entrés en rémission dont 58 en rémission partielle et 48 en rémission complète. Le taux de rémission à 1 an est de 7,7% pour l'ensemble des chiens étudiés et de 8,1% pour les chiens traités (n=284) (Figure 54 & Figure 57).

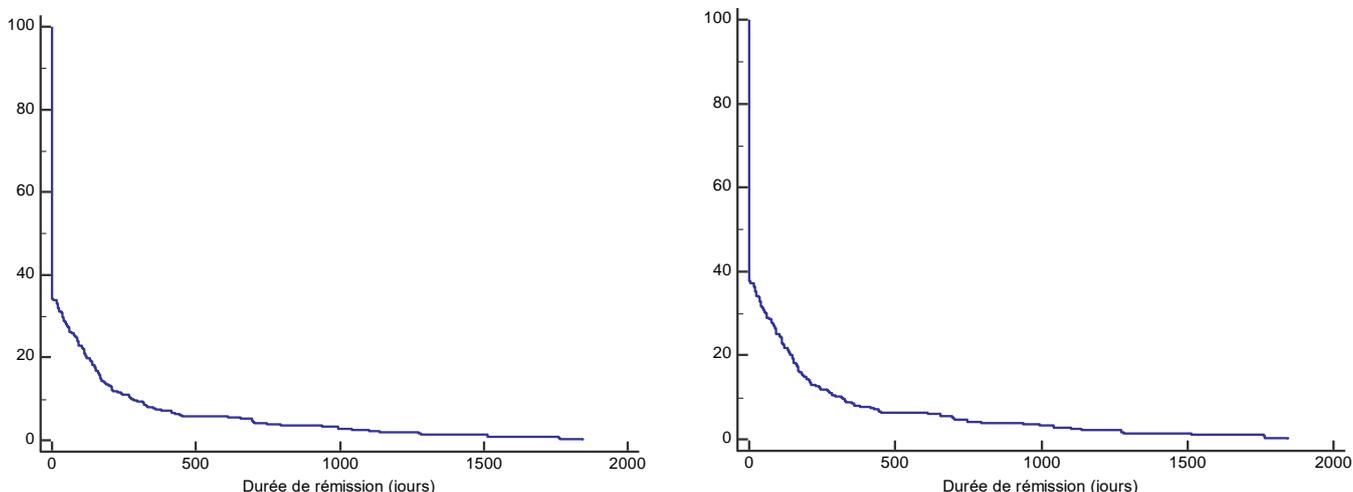


Figure 57 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) et pour les chiens traités (n=284)

A - Facteurs épidémiologiques

Dans notre étude, aucune différence significative concernant les durées de rémission n'est mise en évidence en ce qui concerne l'âge au diagnostic, le sexe, le format ainsi que la race (**Tableau XXXII**).

Tableau XXXII : Résultats des tests du log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques intervenant dans la durée de rémission (italique = valeurs obtenues par test de Cox des hasards proportionnels)

Facteurs épidémiologiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Age	0,1939	0,1892
Sexe	0,7901	0,7883
Race	0,9999	0,9995
Format	0,3858	0,5377

B - Signes cliniques

Parmi les signes cliniques, plusieurs facteurs n'ont pas d'influence significative sur la durée de rémission dans notre étude : une atteinte splénique, une atteinte médullaire, une atteinte pulmonaire, une hyperthermie, des vomissements, une diarrhée, une polyuro-polydipsie et une dyspnée. Les facteurs significatifs sont développés par la suite (**Tableau XXXIII**). Les facteurs significatifs sont développés ci-dessous.

Tableau XXXIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des signes cliniques dans la durée de rémission (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Symptômes cliniques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Adénomégalie	0,0520	0,0371
Nombres aires ganglionnaires	0,0038	0,0017
Localisation de l'adénomégalie	0,0173	0,0176
Atteinte splénique	0,9605	0,8527
Atteinte hépatique	0,0198	0,0302
Atteinte médullaire	0,6299	0,6551
Atteinte pulmonaire	0,2093	0,2707
Signes généraux	0,0004	0,0007
Apathie/abattement	0,3585	0,5923
Anorexie/dysorexie	0,0191	0,0291
Amaigrissement	0,0042	0,0030
Hyperthermie	0,0667	0,0645
Vomissements	0,1451	0,1480
Diarrhée	0,1125	0,1213
Polyuro-polydipsie	0,9440	0,9062
Dyspnée	0,7707	0,6798

1. Adénomégalie

Le diagnostic d'un lymphome extra-ganglionnaire, c'est-à-dire sans adénomégalie, est significativement de meilleur pronostic en ce qui concerne la durée de rémission des chiens traités (p-value = 0,0371). Au regard de l'ensemble des cas étudiés, ce facteur n'est cependant pas significatif avec une p-value de 0,0520 (**Figure 58**).

Si la médiane de rémission est de 0 jours en absence ou présence d'une adénomégalie (en raison du faible taux de chiens entrant en rémission), on observe cependant de meilleurs taux de rémission chez les chiens ne présentant pas d'adénomégalie (**Tableau XXXIV**).

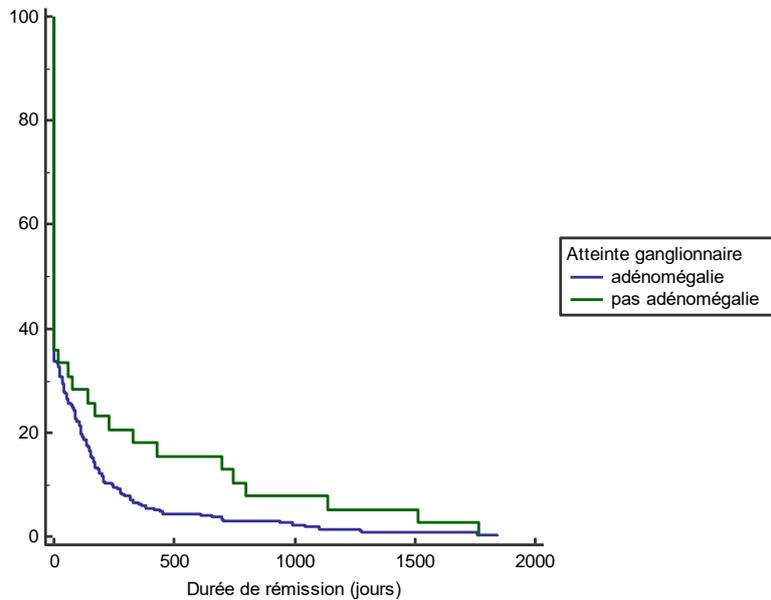


Figure 58 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence d'une atteinte ganglionnaire ou non pour les chiens traités (n=284)

Tableau XXXIV : Taux et médiane de rémission en fonction de la présence ou non d'une adénomégalie chez les chiens traités (n=284)

	Présence d'une adénomégalie (n=250)	Absence d'une adénomégalie (n=34)
Taux de rémission à 1 mois	29,6%	38,2%
Taux de rémission à 6 mois	12,3%	26,5%
Taux de rémission à 1 an	5,6%	20,6%
Taux de rémission à 2 ans	2,8%	14,8%
Médiane de rémission	0 jours	0 jours

De manière similaire, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes est également pronostique que ce soit pour l'ensemble des chiens étudiés ou pour les chiens traités avec des p-values respectives de 0,0038 et 0,0017. On observe notamment un taux de rémission bien moins important lors d'atteintes multiples ainsi qu'une moyenne de rémission de 66,5 jours dans ce cas contre 207,8 et 220,8 jours si respectivement 0 ou 1 aire sont atteintes (**Figure 59**).

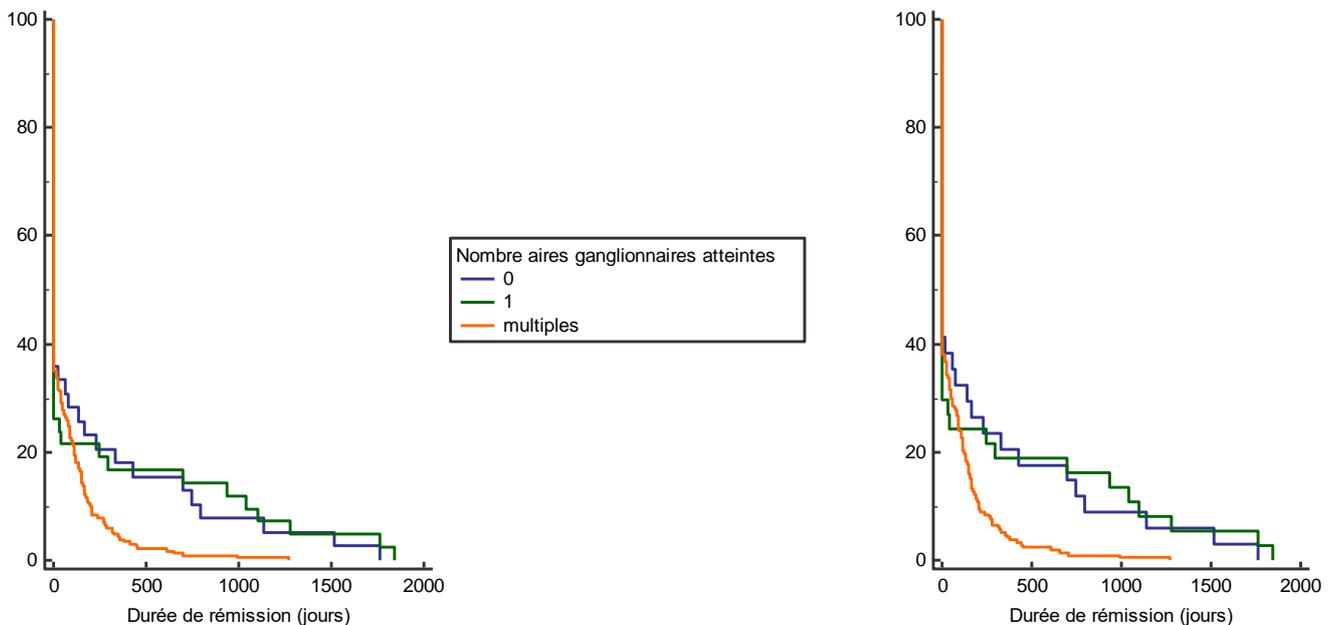


Figure 59 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

La localisation de l'adénomégalie est également un facteur pronostique de rémission avec des p-values par le test de Log-rank de 0,0173 et 0,0176 pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) et l'ensemble des chiens traités (n=284). En cas d'atteinte mixte, le taux de rémission à 1 an est seulement de 2% contre 15,4% et 19,6% respectivement en cas d'adénomégalie caudale et crâniale pour l'ensemble de la population étudiée (**Figure 60**).

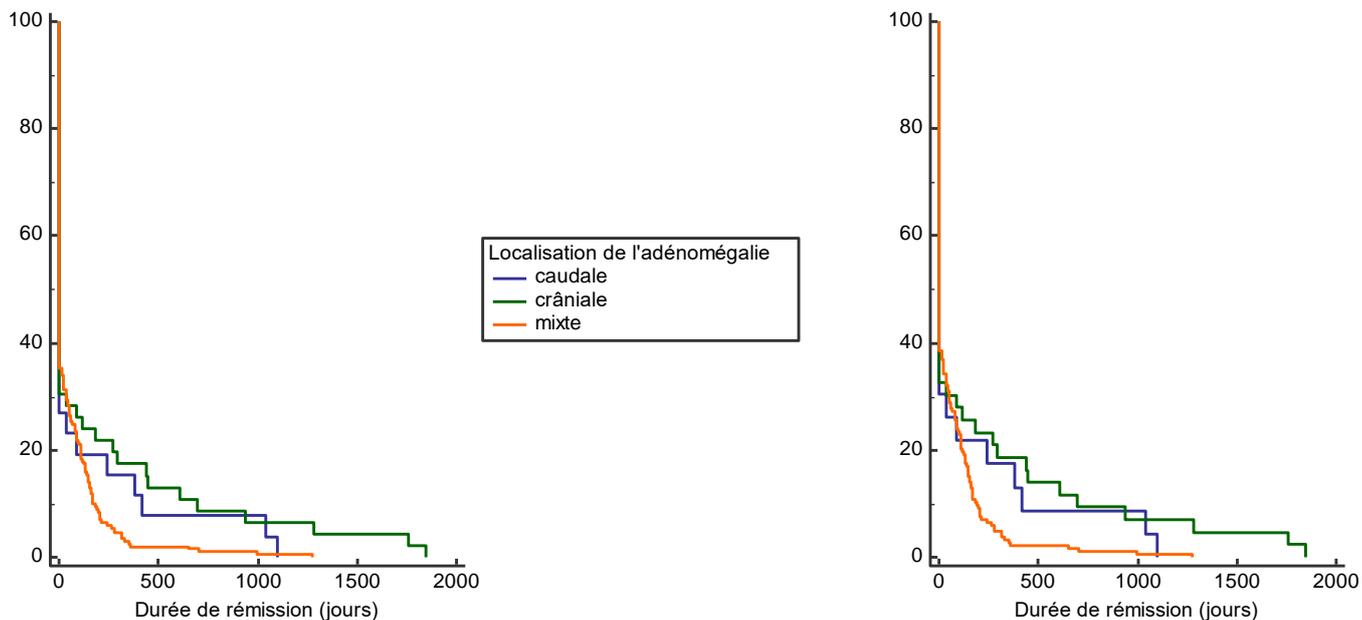


Figure 60 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la localisation de l'adénomégalie
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

2. Atteinte organique

Parmi les quatre organes étudiés dans notre étude, seule l'atteinte hépatique a une influence pronostique significative sur la durée de rémission avec une p-value de 0,0198 pour l'ensemble des chiens et de 0,0302 pour les chiens traités. La durée maximale de rémission en cas d'atteinte hépatique est de 330 jours pour les deux cohortes (**Figure 61**). Il s'agit d'un chien ayant eu un lymphome hépatosplénique traité par chimiothérapie.

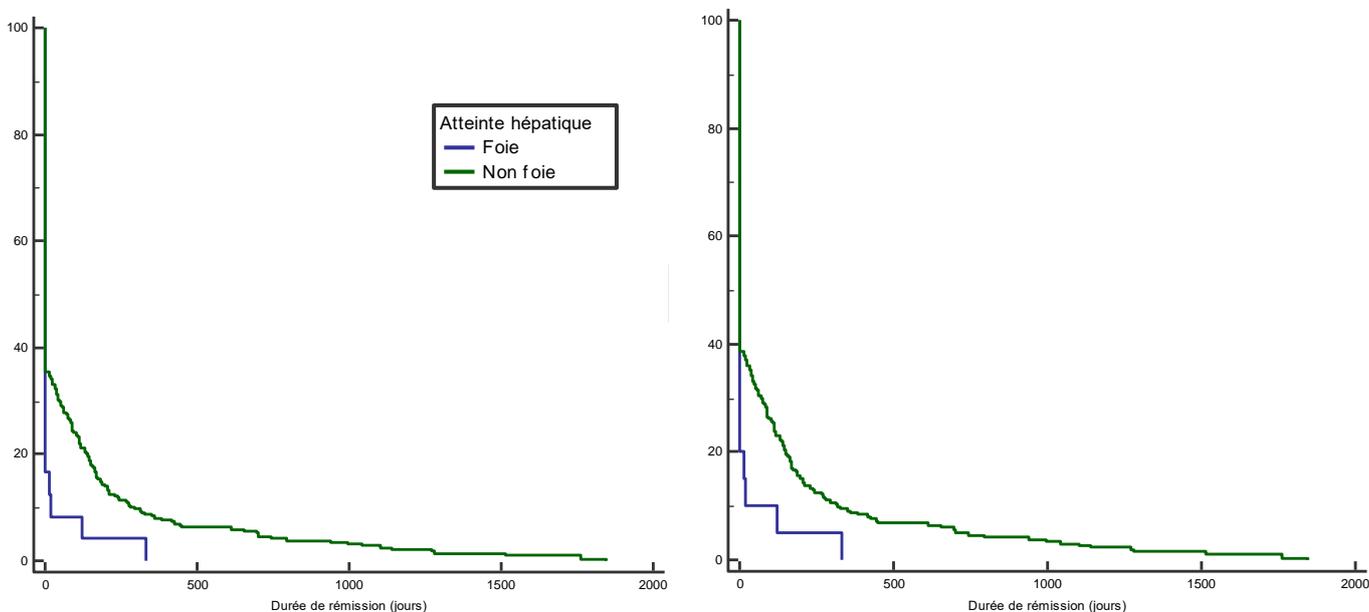


Figure 61 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une atteinte hépatique
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

3. Signes généraux

En termes de durée de rémission, la présence de signes généraux est un facteur significativement pronostique pour l'ensemble des chiens de l'étude et pour les chiens traités avec des p-values respectives de 0,0004 et 0,0007. On observe notamment une durée de rémission toujours supérieure pour les chiens ne présentant pas de signes généraux (**Figure 62**).

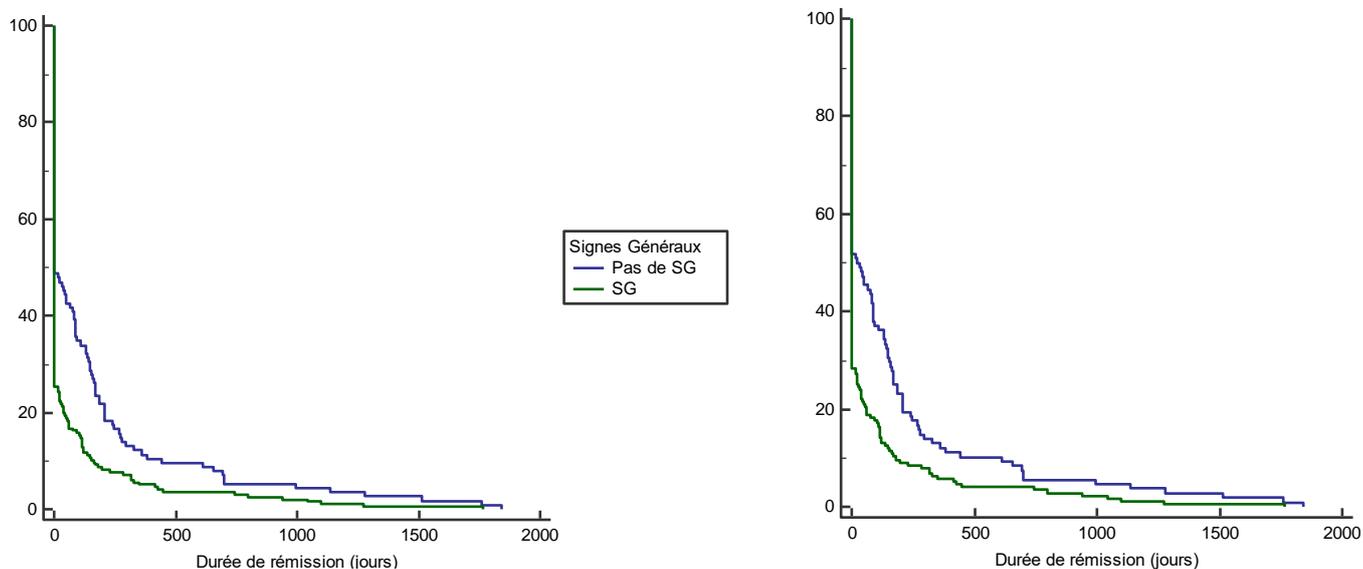


Figure 62 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non de signes généraux
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284), SG = signes généraux

La médiane de rémission est de 0 jours en présence ou en absence de signes cliniques pour les deux groupes. Cependant, on observe que le taux de rémission est globalement deux fois plus élevé en l'absence de signes généraux (**Tableau XXXV**).

Tableau XXXV : Taux et médianes de rémission selon la présence ou non de signes généraux
SG = signes généraux

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Présence de SG	Absence de SG	Présence de SG	Absence de SG
Taux de rémission à 1 mois	24,4%	46,3%	27,3%	48,9%
Taux de rémission à 6 mois	10,1%	23,2%	11,3%	24,4%
Taux de rémission à 1 an	5,5%	11,6%	6,2%	12,2%
Taux de rémission à 2 ans	3,2%	6,3%	3,6%	6,7%
Médiane de rémission	0 jours	0 jours	0 jours	0 jours

Si l'on prend chaque signe général séparément, seule la présence d'une anorexie ou une dysorexie ainsi que la présence d'un amaigrissement sont des facteurs significatifs en ce qui concerne la durée de rémission que ce soit pour l'ensemble des chiens étudiés (p-values respectives de 0,0191 et 0,0291) ou seulement pour les chiens traités (p-values respectives de 0,0042 et 0,0030) (**Figure 63 & Figure 64**).

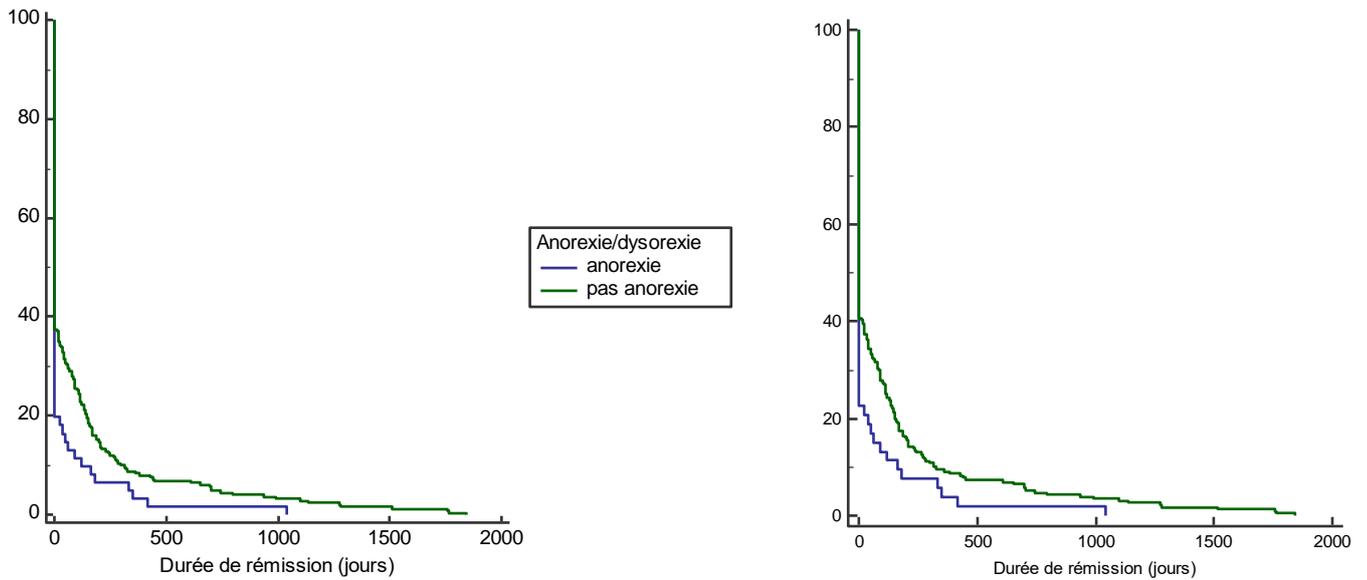


Figure 63 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

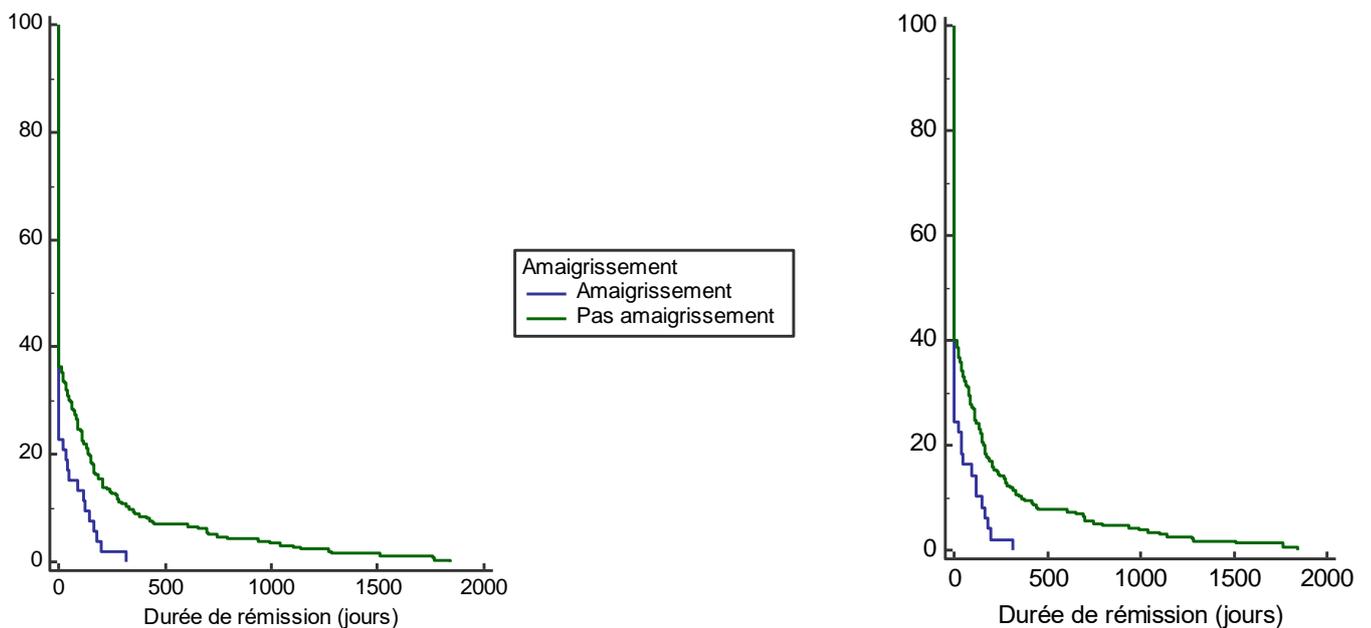


Figure 64 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'un amaigrissement
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Pour les deux cohortes, les taux de rémission à 6 mois en cas d'anorexie ou d'amaigrissement sont respectivement de 6,6% et 3,6% et respectivement de 3,2% et 0% à 1 an.

C - Modifications hématologiques et biochimiques

Parmi toutes les modifications hématologiques et biochimiques, seule la présence d'une thrombopénie est significative en termes de durée de rémission, avec une p-value de 0,0034 pour l'ensemble des chiens étudiés et de 0,0155 pour les chiens traités (**Tableau XXXVI**). Ceci est notamment expliqué par le fait qu'aucun des chiens présentant une thrombocytopénie n'a présenté une rémission (**Figure 65**).

Tableau XXXVI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines intervenant dans la durée de rémission (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Modifications sanguines	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Modifications hématologiques	0,5944	0,6648
Leucocytes	0,7645	0,8689
Lymphocytes	0,4538	0,4210
Erythrocytes	0,5370	0,5664
Thrombocytes	0,0034	0,0155
Modifications biochimiques	0,5610	0,5750
ALAT	0,6256	0,6624
PAL	0,7483	0,7989
Urée	0,7088	0,8849
Créatinine	0,6593	0,6087
Calcémie	0,9543	0,9550

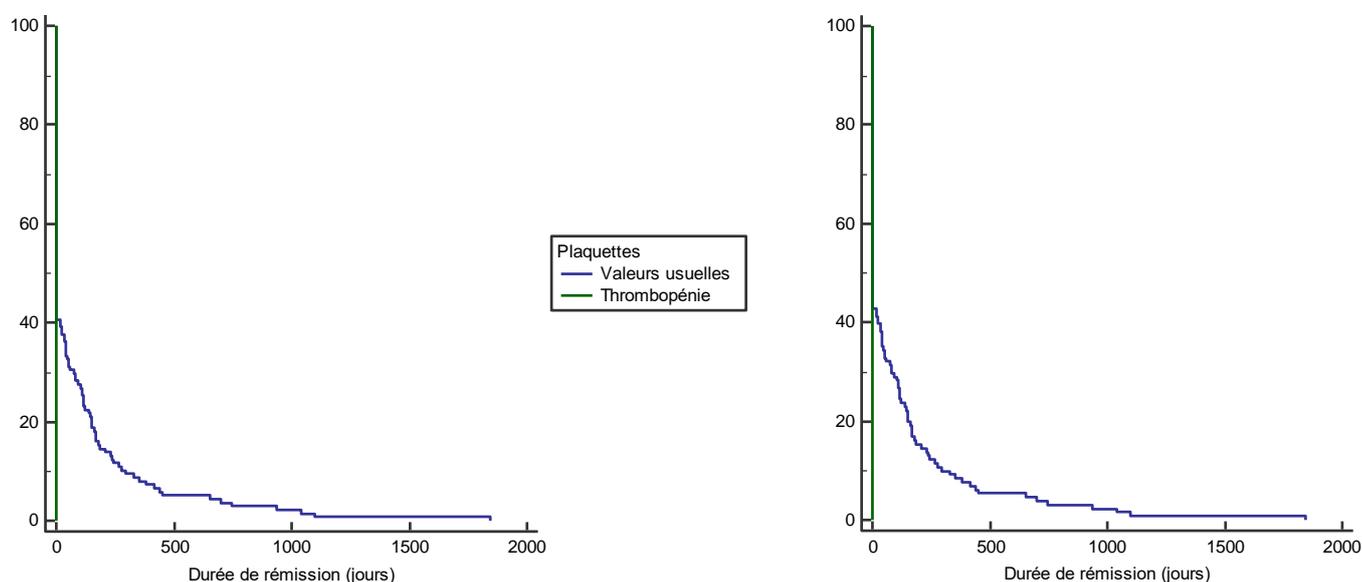


Figure 65 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la présence ou non d'une thrombopénie A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

D - Classification WHO canine

Dans notre étude, la classification WHO canine représente un facteur pronostique significatif tant chez l'ensemble des animaux étudiés que chez les seuls chiens traités et ce pour tous les critères étudiés : stade clinique, groupe de stade, sous-stade clinique et groupe de sous-stade (**Tableau XXXVII**).

Tableau XXXVII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de rémission (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Classification WHO canine	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade WHO	0,0001	0,0001
Groupe de stade WHO	0,0001	0,0001
Sous-stade WHO	0,0017	0,0033
Groupe de sous-stade WHO	0,0001	0,0003

1. Stade clinique

En ce qui concerne le stade clinique, les p-values des tests de Log-rank sont de 0,0001 à la fois pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités montrant une influence statistique significative de ce paramètre en termes de durée de rémission (**Figure 66**).

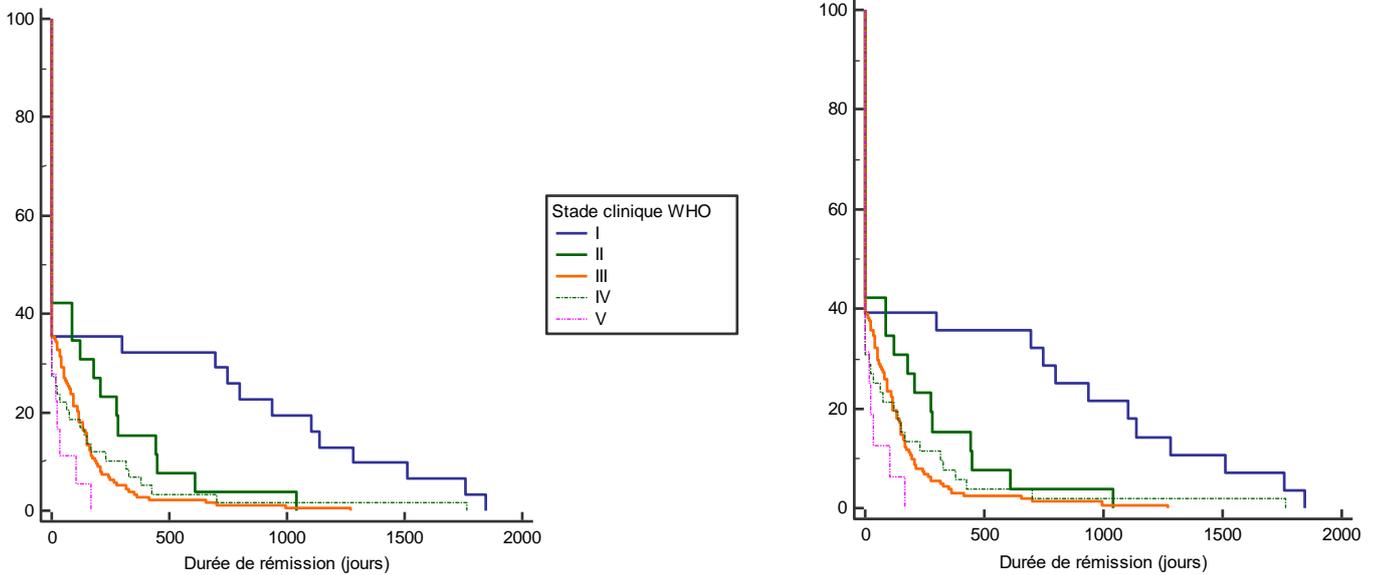


Figure 66 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique WHO canine
 A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

2. Groupe de stade

De manière similaire, les groupes de stade clinique que nous avons créés présentent une durée de rémission significativement différente (p-values 0,0001). On observe notamment que le groupe comprenant les cas I et II présente une moyenne de durée de rémission nettement supérieure à celle des groupes III & IV et V que ce soit avec ou sans traitement (**Figure 67 & Tableau XXXVIII**). Ceci pourrait indiquer un meilleur pronostic des lymphomes de stade clinique WHO I et II comparés aux autres.

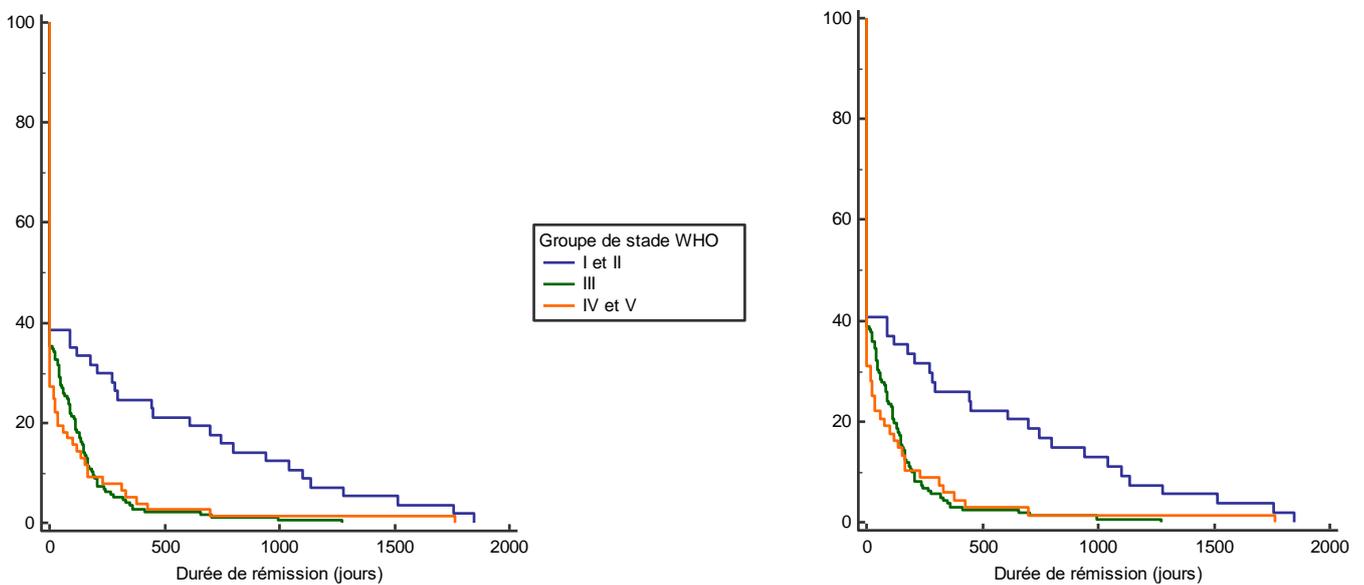


Figure 67 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de stade WHO canine
 A gauche pour chez l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XXXVIII : Moyenne des durées de rémission en fonction du groupe de stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)			Chiens traités (n=284)		
	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V
Moyenne de durée de rémission	278,8 jours	65 jours	68,7 jours	294,3 jours	71,4 jours	77,8 jours

3. Sous-stade clinique

Le sous-stade clinique est également un facteur pronostique en ce qui concerne la durée de rémission avec des p-values des tests de log-rank de 0,0017 en ce qui concerne tous les chiens de l'étude et 0,0033 pour les chiens traités. Les courbes de Kaplan-Meier montrent également que les durées de rémission sont toujours supérieures chez les chiens en sous-stade clinique *a*. Ceci est également le cas pour les taux de rémissions avec un taux globalement deux fois plus élevés pour ces chiens. Seuls les chiens traités de sous-stade clinique *a* présentent cependant une médiane de rémission non-nulle (**Figure 68 & Tableau XXXIX**).

Tableau XXXIX : Taux et médianes de rémission selon le sous-stade clinique WHO

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>
Taux de rémission à 1 mois	46,3%	24,4%	48,4%	27,3%
Taux de rémission à 6 mois	23,2%	10,1%	24,2%	11,3%
Taux de rémission à 1 an	11,6%	5,5%	12,1%	6,2%
Taux de rémission à 2 ans	6,3%	3,2%	6,6%	3,6%
Médiane de rémission	0 jours	0 jours	14 jours	0 jours

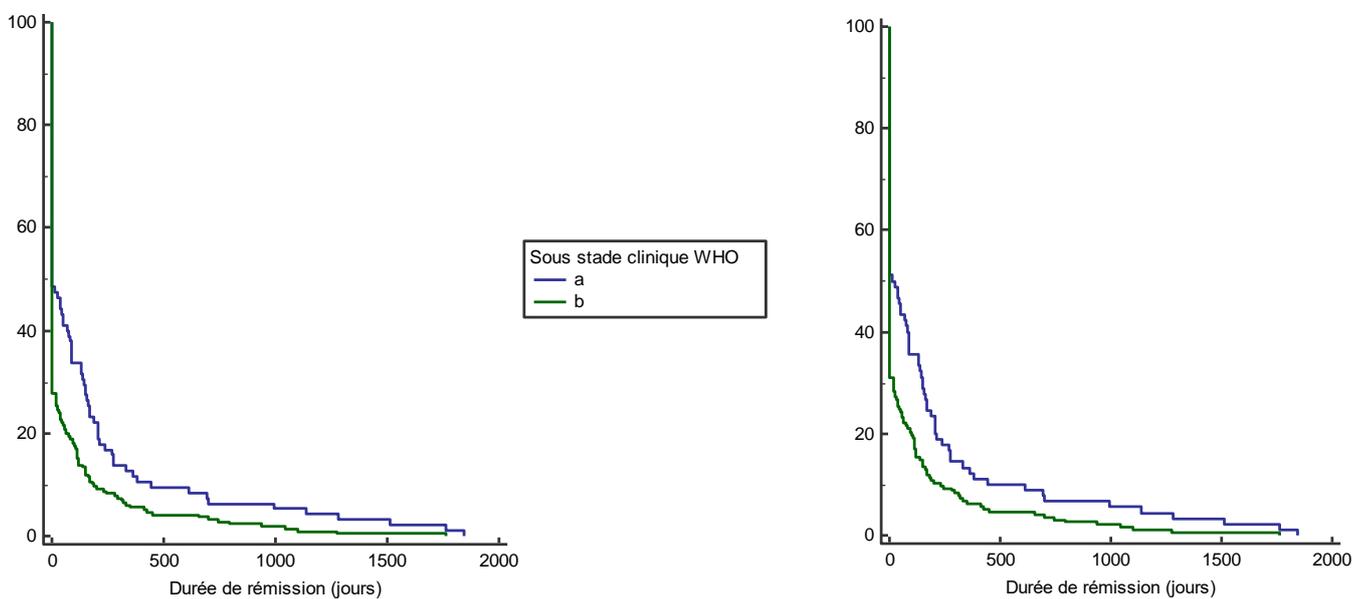


Figure 68 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le sous-stade clinique WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

4. Groupe de sous-stade

Enfin, les groupes de sous-stade confirment cette importance pronostique significative avec des p-values de 0,0001 pour l'ensemble des chiens et 0,0003 pour les chiens traités. Exception faite du groupe IVa-Va (constitué de seulement 3 chiens donc peu interprétable), on observe sur les courbes de Kaplan-Meier deux comportements de cinétiques de rémission : d'un côté les groupes Ia-IIa et Ib-IIb à rémissions prolongées et de l'autre les groupes IIIa, IIIb et IVb-Vb avec une durée de rémission plus courte. Ceci s'illustre notamment par le taux de rémission à 1 an bien plus faible pour les seconds que l'on considère les chiens traités ou tous les chiens (**Figure 69 & Tableau XL**).

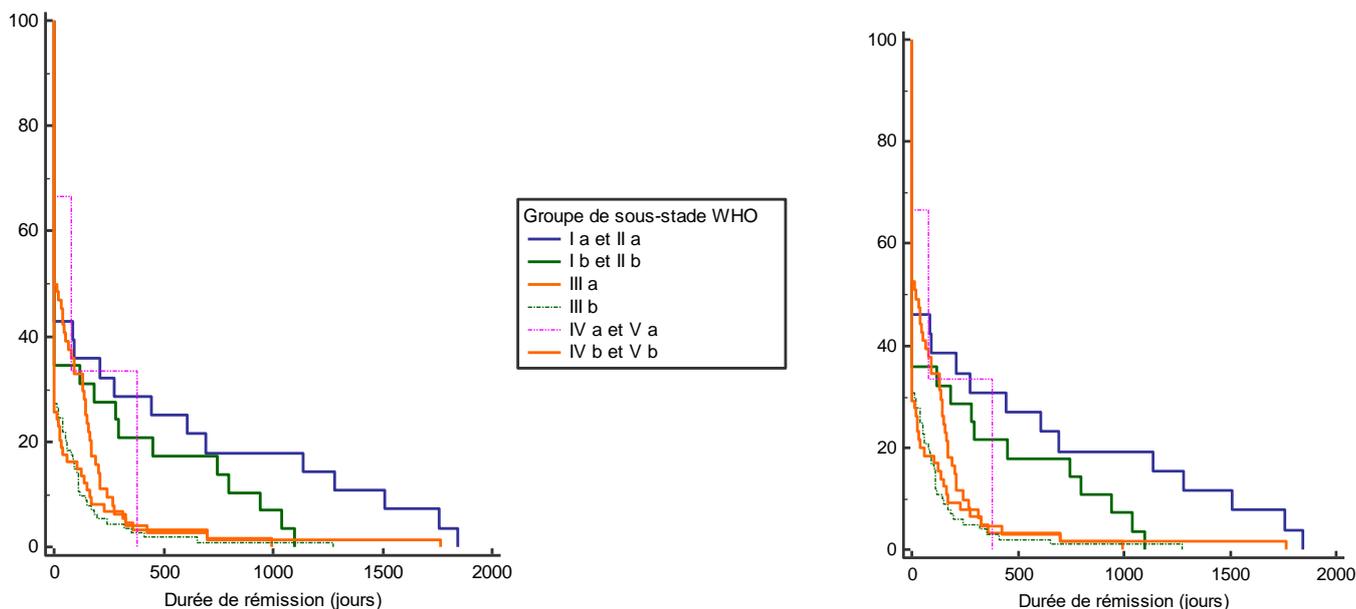


Figure 69 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de sous-stade WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XL : Taux de rémission à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)						Chiens traités (n=284)					
	Ia-IIa	Ib- IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb	Ia-IIa	Ib- IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb
Taux de rémission à 1 an	28,6%	20,7%	3,1%	2,6%	33,3%	4,1%	30,8%	21,4%	3,3%	3,0%	33,3%	4,6%

E - Classification Ann Arbor

La classification Ann Arbor a pu être appliquée à tous les chiens de l'étude et apparaît significativement reliée à la durée de rémission (**Tableau XLI**).

Tableau XLI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de rémission
(les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Classification Ann Arbor	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade Ann Arbor	0,0004	0,0002
Groupe stade Ann Arbor	0,0002	0,0001
Sous-stade Ann Arbor	0,0004	0,0007
Groupe sous-stade Ann Arbor	<0,0001	<0,0001

1. Stade clinique

Tout d'abord le stade clinique Ann Arbor est un facteur pronostique significatif comme l'illustre les p-values des tests de Log-rank avec 0,0004 pour l'ensemble des chiens étudiés et 0,0002 pour les chiens traités. On observe notamment sur les courbes de Kaplan-Meier que les durées de rémission semblent bien distinctes entre les quatre stades de cette classification (**Figure 70**). Cette distinction se retrouve notamment dans les moyennes de durée de rémission (**Tableau XLII**).

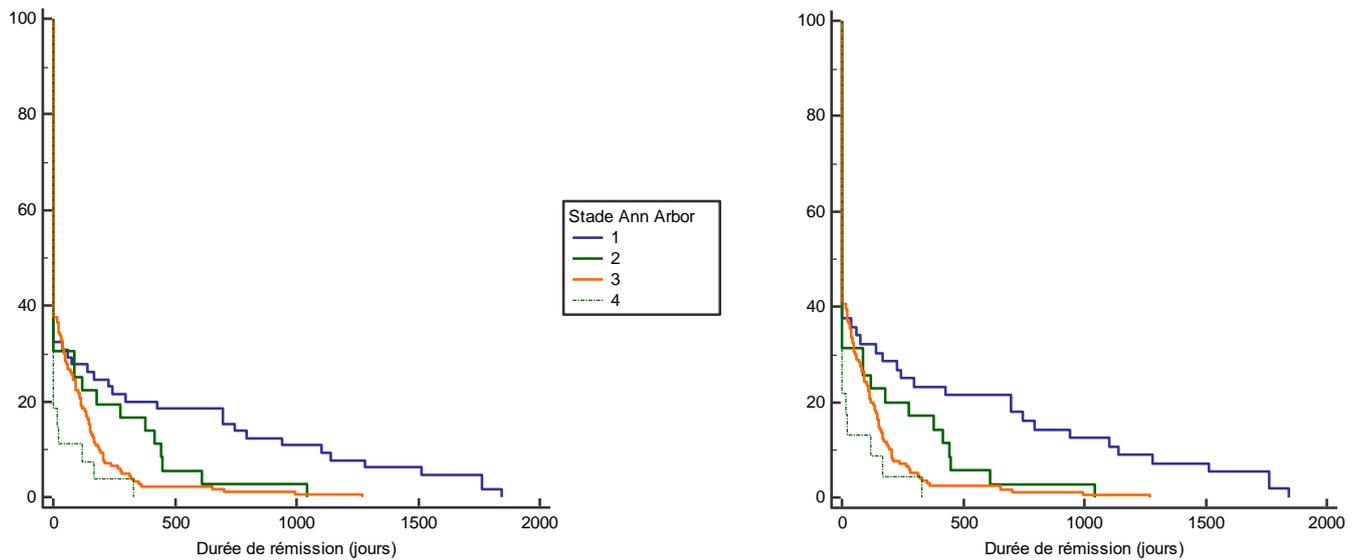


Figure 70 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XLII : Moyenne des durées de rémission selon le stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Moyenne de durée de rémission	245,4 jours	113,6 jours	65,5 jours	24,3 jours	284,9 jours	116,8 jours	70,9 jours	28,5 jours

2. Groupe de stade

Les groupes de stade clinique Ann Arbor créés (« 1 et 2 » et « 3 et 4 ») montrent aussi une influence significative (p-values de 0,0002 et 0,0001) avec des courbes de Kaplan-Meier mettant en évidence des durées de rémissions supérieures pour les groupes de stade 1 et 2 (**Figure 71**).

Bien que seuls les chiens traités de groupe de stade « 1 et 2 » présentent une médiane de rémission non-nulle, on observe des taux de rémissions supérieurs chez les chiens du groupe « 1 et 2 » avec des différences plus marquées avec le temps (**Tableau XLIII**).

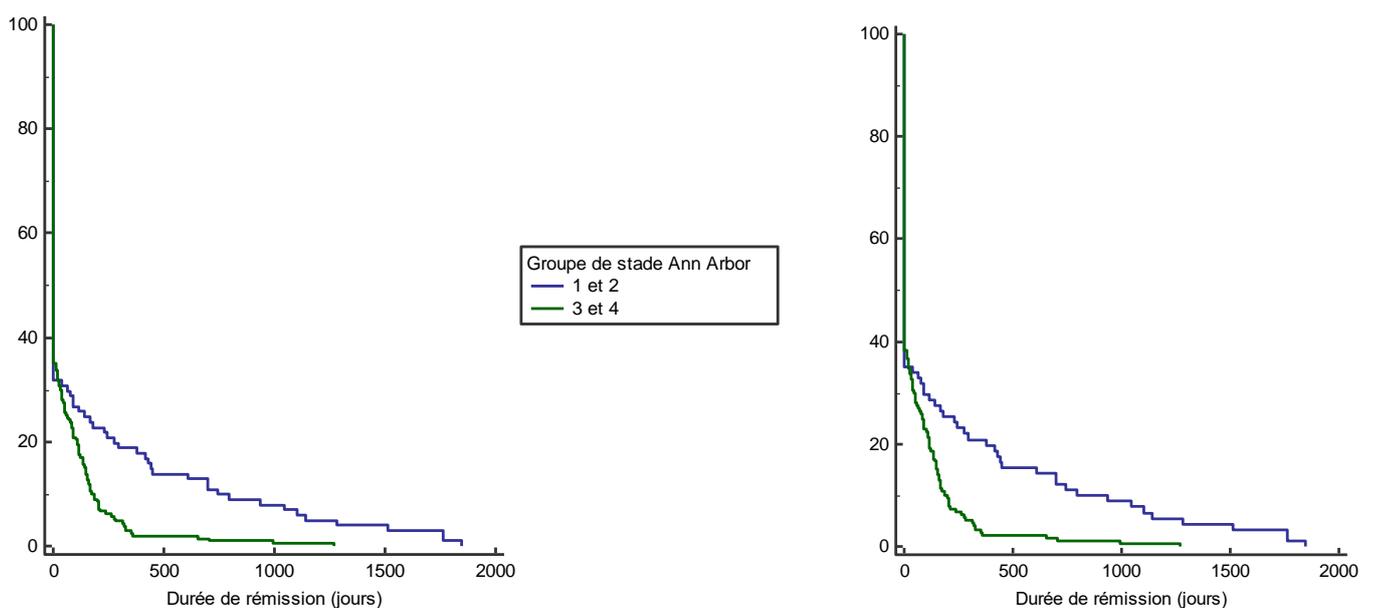


Figure 71 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de stade Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XLIII : Taux et médianes de rémission selon le groupe de stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	1 et 2	3 et 4	1 et 2	3 et 4
Taux de rémission à 1 mois	31,7%	30,8%	35,6%	33,7%
Taux de rémission à 6 mois	22,8%	10,0%	25,6%	10,9%
Taux de rémission à 1 an	18,8%	1,9%	21,1%	2,1%
Taux de rémission à 2 ans	10,9%	0,9%	12,2%	1,0%
Médiane de rémission	0 jours	0 jours	22 jours	0 jours

3. Sous-stade clinique

Le sous-stade clinique est également discriminant en ce qui concerne la durée de rémission et ce de manière significative pour l'ensemble des chiens étudiés (p-value de 0,0004) et pour les chiens traités (p-value de 0,0007). On remarque notamment une rémission environ deux fois plus importante pour les individus de sous-stade *a* (**Figure 72 & Tableau XLIV**).

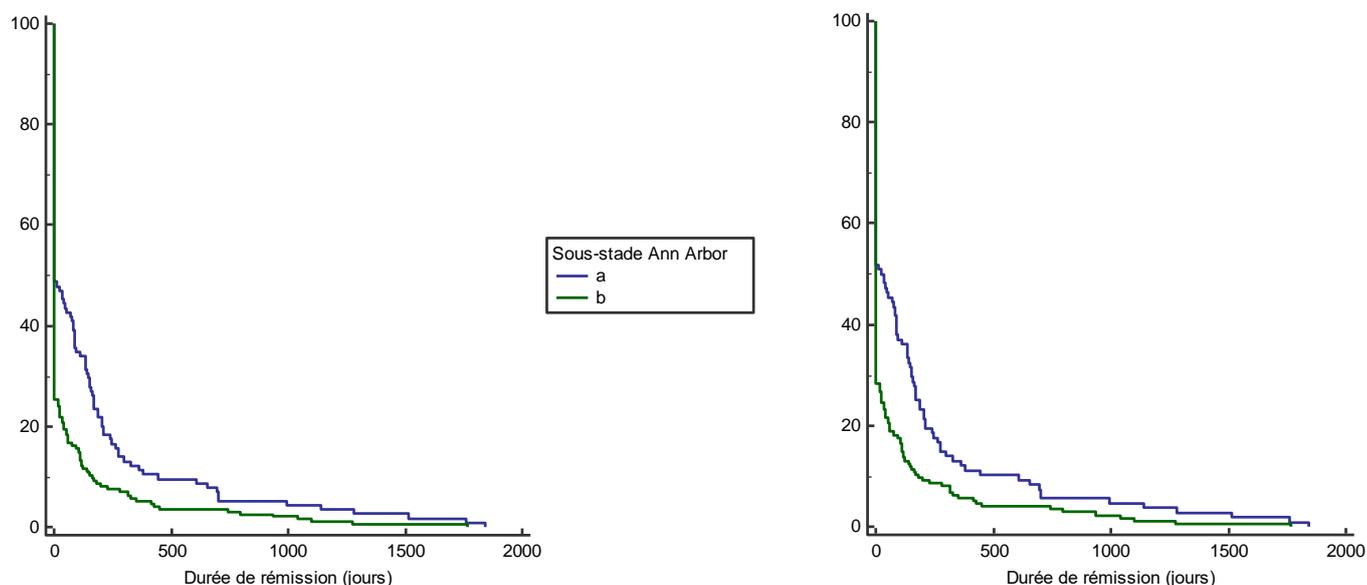


Figure 72 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le stade clinique Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XLIV : Taux et médianes de rémission selon le sous-stade clinique Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>
Taux de rémission à 1 mois	24,4%	46,3%	27,3%	48,9%
Taux de rémission à 6 mois	10,1%	23,2%	11,3%	24,4%
Taux de rémission à 1 an	5,5%	11,6%	6,2%	12,2%
Taux de rémission à 2 ans	3,2%	6,3%	3,6%	6,7%
Médiane de rémission	0 jours	0 jours	0 jours	0 jours

4. Groupe de sous-stade

Les tendances précédentes se retrouvent dans les courbes Kaplan-Meier des groupes de sous-stade Ann Arbor avec une influence pronostique significative (p-values <0,0001). Cependant, contrairement aux groupes de sous-stade WHO canine, ici chaque groupe semble se distinguer des autres en termes de durée de rémission (**Figure 73 & Tableau XLV**).

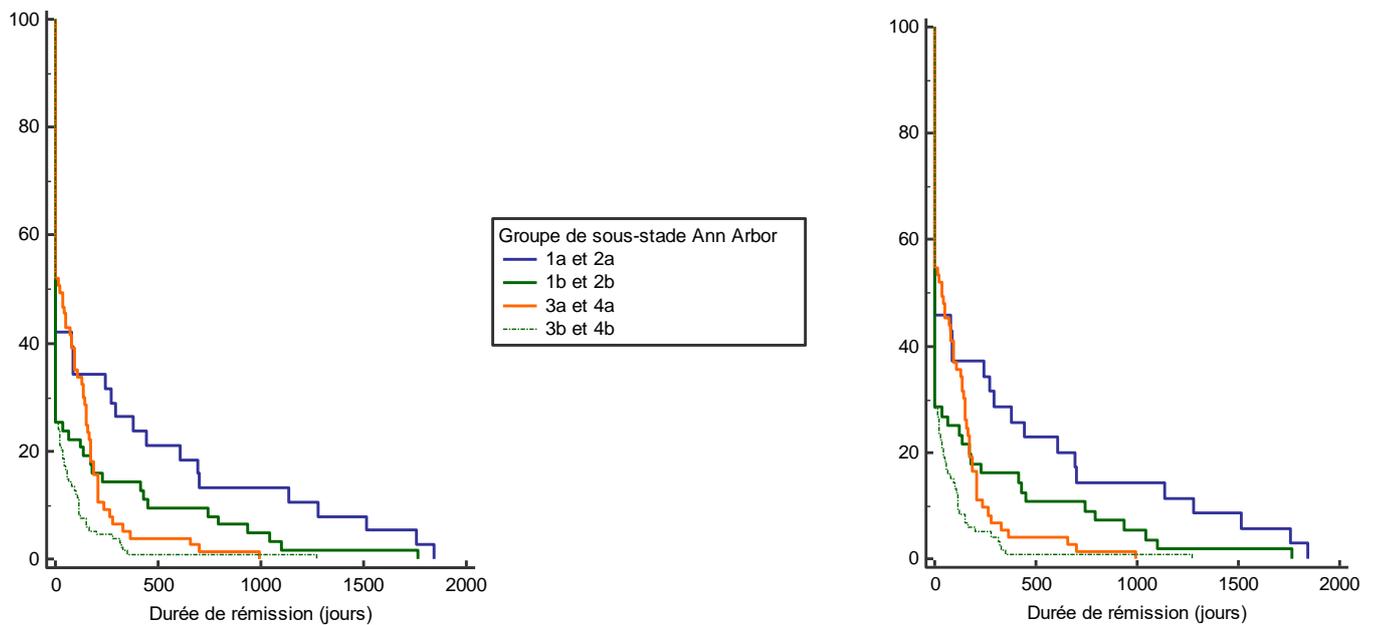


Figure 73 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le groupe de sous-stade Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau XLV : Moyennes de durée de rémission selon le groupe de sous-stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b
Moyenne de durée de rémission	300,9 jours	136,7 jours	100 jours	37,3 jours	326,7 jours	153,7 jours	105,5 jours	41,7 jours

F - Thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique, on observe que tous les facteurs évalués sont significativement pronostiques.

Tableau XLVI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du traitement dans la durée de rémission
(les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Facteurs thérapeutiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Traitement ou non	0,0001	--
Type de traitement	--	<0,0001
Réponse thérapeutique	--	<0,0001

1. Traitement

La mise en place d'un traitement joue un rôle significativement dans la rémission avec une p-value du test de log-rank de 0,0001 sur la cohorte étudiée (**Figure 74**). Cela vient notamment du fait que, comme mentionné à la partie I /D -1, aucun chien n'a connu de rémission de son lymphome en l'absence de traitement.

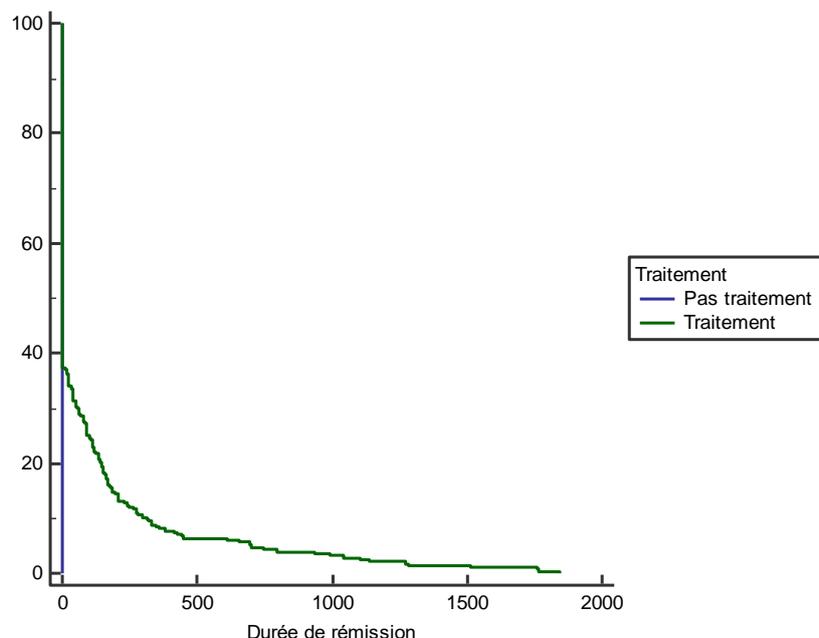


Figure 74 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la mise en place ou non d'un traitement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

2. Type de traitement

Le choix de la thérapie mise en place avec une p-value inférieure à 0,0001 représente également un critère pronostique significatif. Les courbes de Kaplan-Meier indiquent un meilleur taux de rémission des chiens traités par chirurgie avec une médiane de rémission de 132 jours. On observe également une meilleure réponse thérapeutique des chiens lorsqu'une chimiothérapie est mise en place (**Figure 75 & Tableau XLVII**).

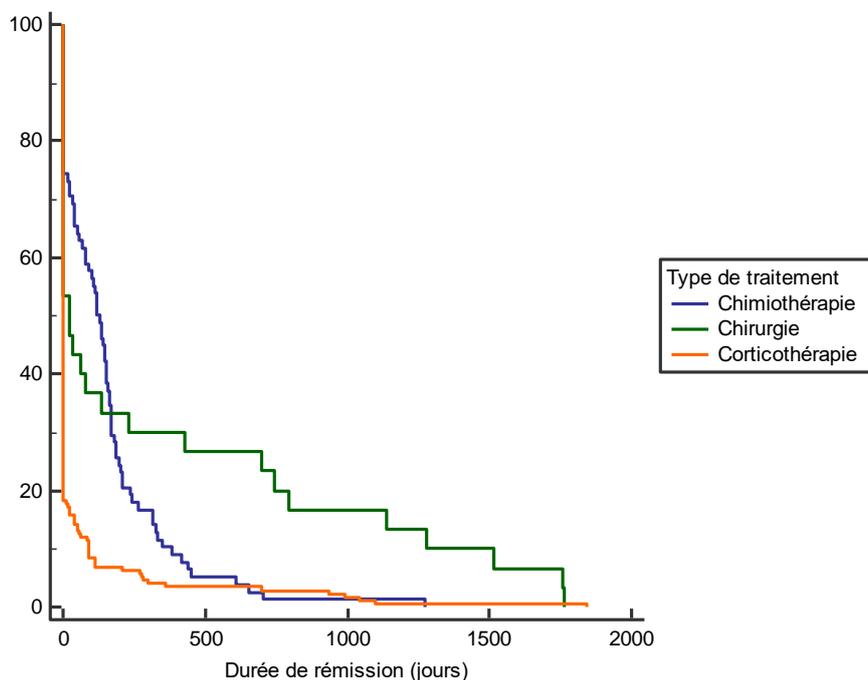


Figure 75 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon le type de traitement instauré chez les chiens traités (n=284)

Tableau XLVII : Taux et médianes de rémission selon le type de traitement mis en place

	Chirurgie	Chimiothérapie	Corticothérapie
Taux de rémission à 1 mois	46,7%	72,4%	15,9%
Taux de rémission à 6 mois	33,3%	28,9%	6,8%
Taux de rémission à 1 an	30%	10,5%	3,4%
Taux de rémission à 2 ans	23,3%	1,3%	2,8%
Médiane de rémission	132 jours	20 jours	0 jours

3. Réponse thérapeutique

La réponse thérapeutique initiale a également une influence pronostique significative sur la durée de rémission avec une p-value inférieure à 0,0001. Une réponse complète est la plus favorable et est associée à des taux de rémission bien supérieurs à ceux d'une réponse partielle (**Tableau XLVIII & Figure 76**).

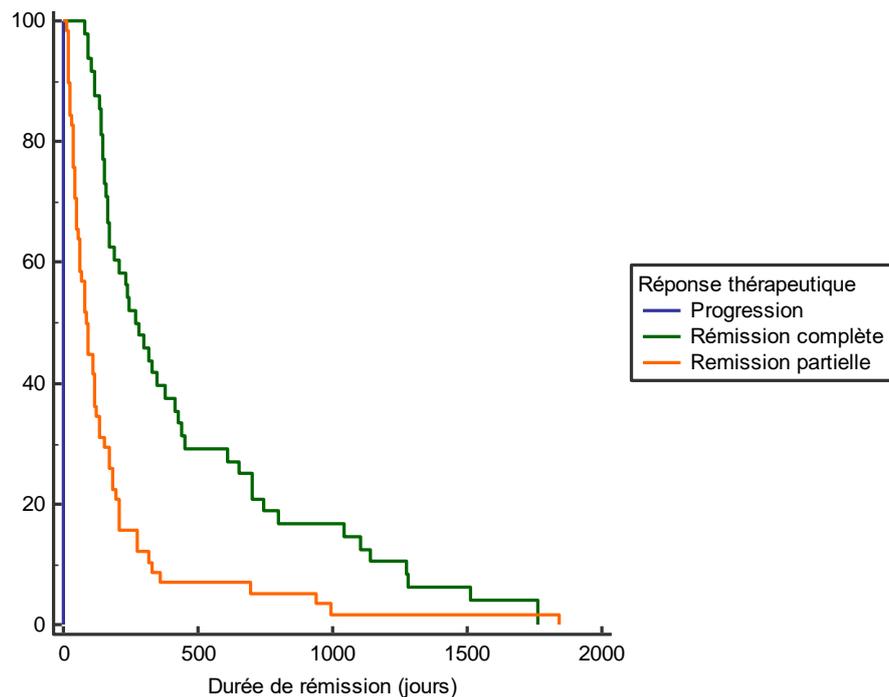


Figure 76 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission selon la réponse thérapeutique chez les chiens traités (n=284)

Tableau XLVIII : Taux et médianes de rémission selon la réponse thérapeutique observée

	Progression	Rémission partielle	Rémission complète
Taux de rémission à 1 mois	0%	84,5%	100%
Taux de rémission à 6 mois	0%	24,1%	62,5%
Taux de rémission à 1 an	0%	6,9%	39,6%
Taux de rémission à 2 ans	0%	5,2%	20,8%
Médiane de rémission	0 jours	88 jours	266 jours

G - Immunophénotype

Comme cela a été mentionné dans la partie I /E -, notre série contient 235 lymphomes de phénotype B, 55 lymphomes T et 22 lymphomes non-B non-T. On observe que le phénotype B ou T ou non-B non-T du lymphome ne semble pas avoir une influence pronostique significative sur la durée de rémission dans notre série (**Tableau XLIX**).

Tableau XLIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de rémission

	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Phénotype	0,3199	0,1725

III / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA SURVIE GLOBALE

Pour l'ensemble des chiens étudiés, la médiane de survie globale est de 59 jours. Cette médiane monte à 66 jours pour les animaux traités (**Figure 77**). Les critères pronostiques concernant la survie globale sont développés ci-dessous.

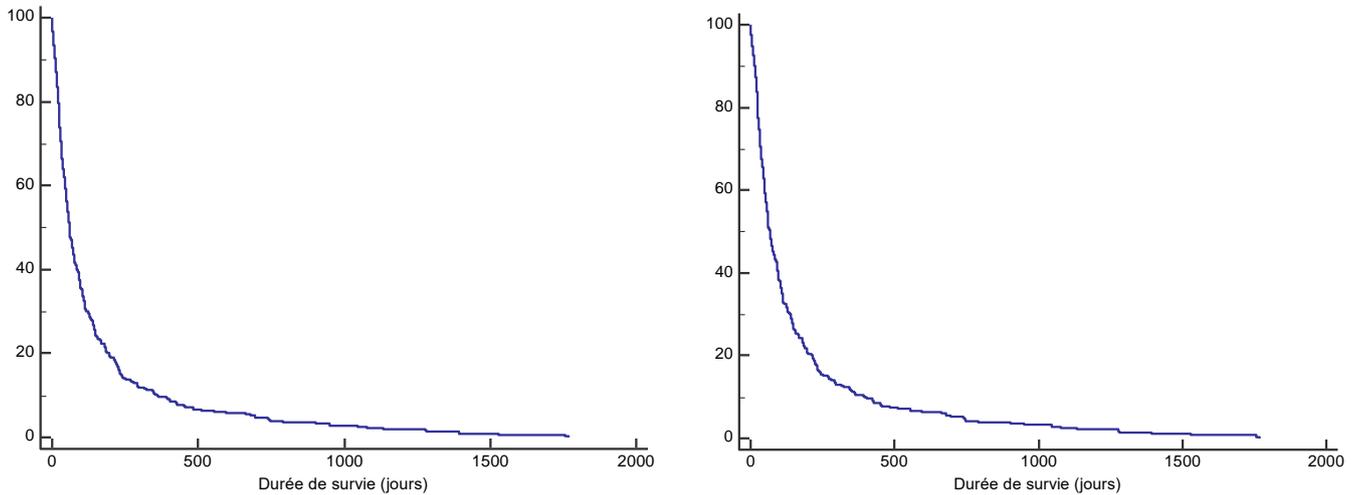


Figure 77 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) et pour les chiens traités (n=284)

A - Facteurs épidémiologiques

Dans notre étude, aucun facteur épidémiologique ne semble avoir une influence pronostique significative sur la durée de survie globale (**Tableau L**).

Tableau L : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques dans la durée de survie globale (italique = valeurs obtenues par test de Cox des hasards proportionnels)

Facteurs épidémiologiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Age	0,1365	0,1341
Sexe	0,9453	0,9955
Race	<i>0,1367</i>	<i>0,0930</i>
Format	0,3271	0,4652

B - Symptômes cliniques

Parmi les signes cliniques présents au diagnostic, plusieurs facteurs n'ont pas d'influence significative sur la durée de survie globale dans notre étude : la présence d'une adénomégalie, une atteinte splénique, une atteinte médullaire, une polyuro-polydipsie et une dyspnée (**Tableau LI**). Les facteurs significatifs sont développés ci-dessous.

Tableau LI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des symptômes cliniques présents au diagnostic dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Symptômes cliniques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Adénomégalie	0,1213	0,0725
Nombres d'aires ganglionnaires	0,0020	0,0007
Localisation adénomégalie	0,0033	0,0036
Atteinte splénique	0,4715	0,7319
Atteinte hépatique	0,0225	0,0838
Atteinte médullaire	0,5720	0,6035
Atteinte pulmonaire	0,0111	0,0898
Signes généraux	<0,0001	<0,0001
Apathie/abattement	0,0206	0,1363
Anorexie/dysorexie	<0,0001	<0,0001
Amaigrissement	0,0080	0,0061
Hyperthermie	0,0271	0,0193
Vomissements	0,0527	0,0497
Diarrhée	0,0007	0,0020
Polyuro-polydipsie	0,3164	0,4486
Dyspnée	0,9071	0,8140

1. Adénomégalie

Si la présence d'une adénomégalie n'a pas d'influence sur la survie globale, le nombre d'aires ganglionnaires constitue un facteur pronostique significatif avec des p-values de 0,0020 pour l'ensemble des chiens et 0,0007 pour les chiens traités. Pour les animaux traités, la présence d'une atteinte multiple est associée à une médiane de survie globale plus faible (57 jours) face à une atteinte nulle ou unique (respectivement 77 et 83 jours), le même constat étant possible sur l'ensemble de la cohorte (**Figure 78**).

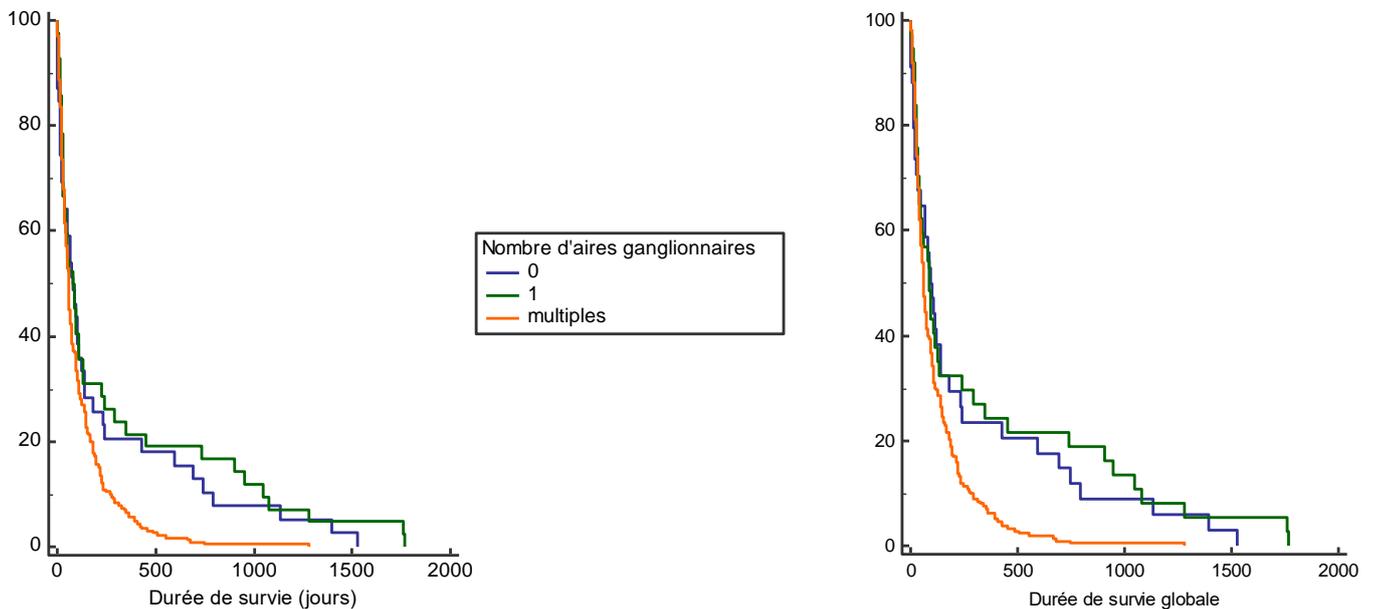


Figure 78 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Lorsqu'une adénomégalie est présente, sa localisation est significative en termes de pronostic (p-values du test de log-rank de 0,0033 et 0,0036). Les courbes de Kaplan-Meier montrent une survie globale moins bonne lors d'atteinte mixte avec, pour l'ensemble de la cohorte, un taux de rémission à 1 an de 2% contre 19,6% et 18,5% respectivement en cas d'atteinte crâniale ou caudale.

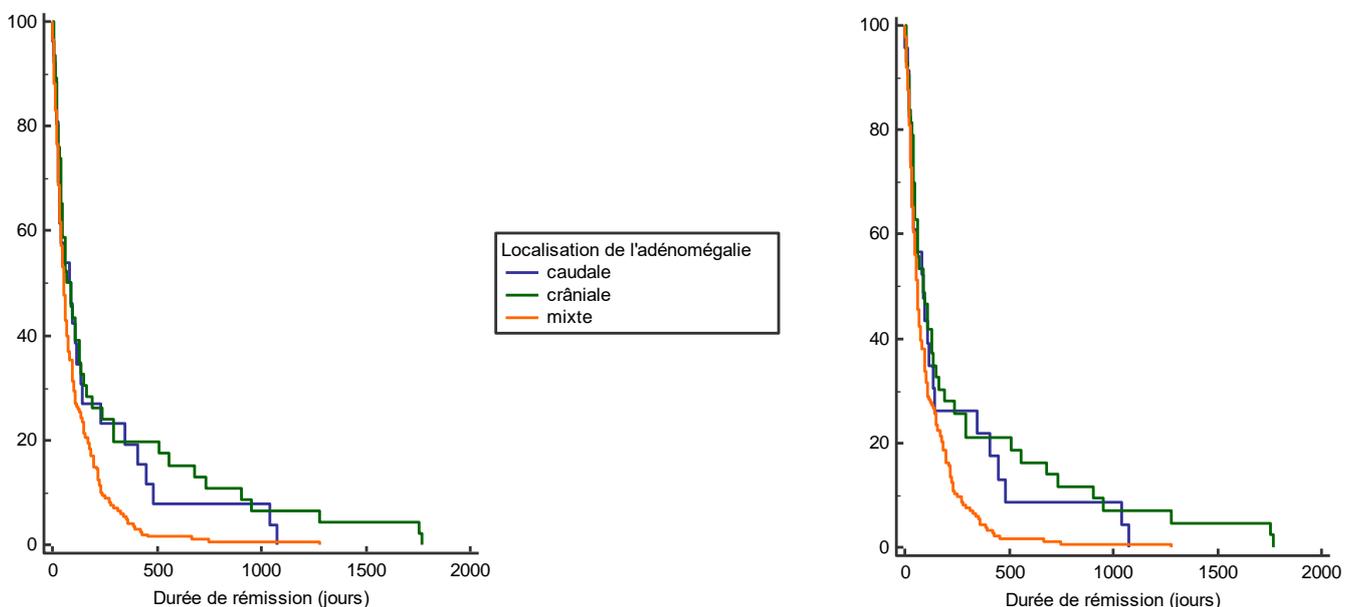


Figure 79 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de rémission globale selon la localisation de l'adénomégalie. A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés présentant une adénomégalie (n=273), à droite pour les chiens traités présentant une adénomégalie (n=250)

2. Atteinte organique

En termes de survie globale, seule une atteinte hépatique ou pulmonaire semble avoir, parmi les quatre organes étudiés, une influence pronostique significative avec respectivement une p-value de 0,0225 et de 0,0111 pour l'ensemble des chiens étudiés. Dans notre étude, ces critères ne sont pas significativement pronostiques quand

on s'intéresse aux seuls chiens traités (p-values de 0,0838 et 0,0898) (**Figure 80 & Figure 81**). La médiane de survie est environ deux fois supérieure en l'absence d'une de ces atteintes et les taux de survie globale aux différents temps étudiés sont également bien plus favorables (**Tableau LII**).

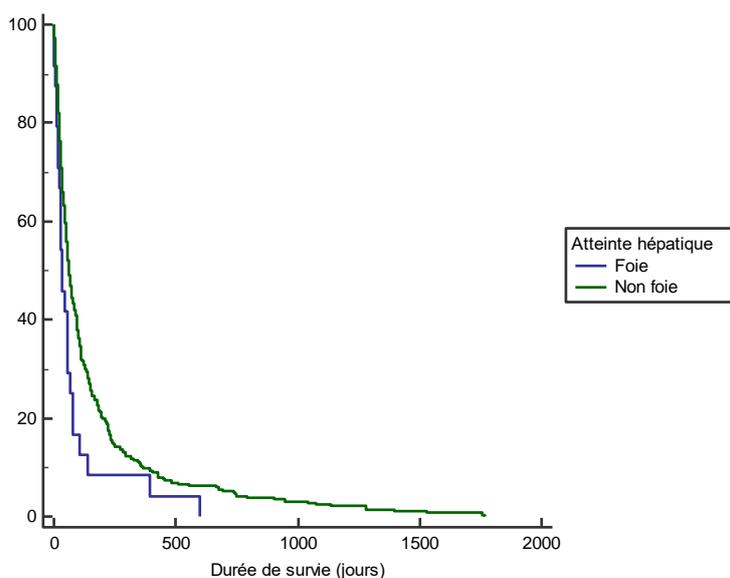


Figure 80 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte hépatique pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

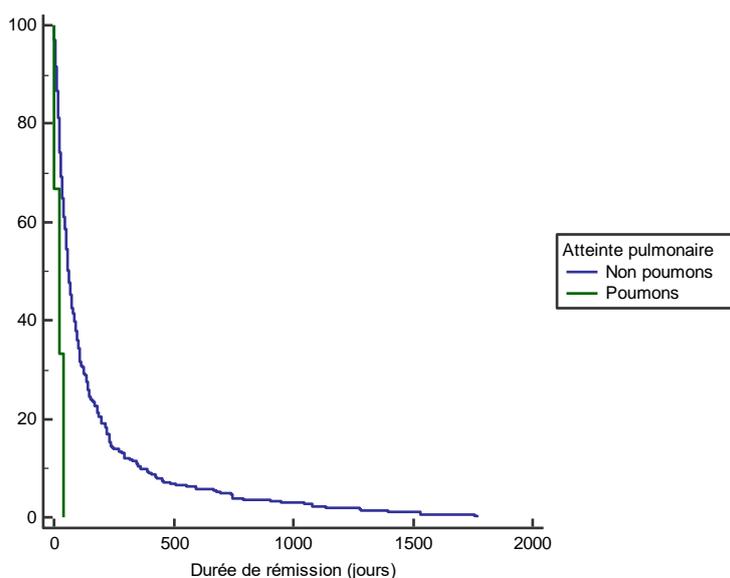


Figure 81 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte pulmonaire pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Tableau LII : Taux et médianes de survie globale selon la présence ou non d'une atteinte hépatique ou d'une atteinte pulmonaire chez l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

	Atteinte hépatique		Atteinte pulmonaire	
	Atteinte	Pas d'atteinte	Atteinte	Pas d'atteinte
Taux de survie à 1 mois	54,2%	70,5%	33,3%	69,9%
Taux de survie à 6 mois	8,3%	22,6%	0%	21,7%
Taux de survie à 1 an	8,3%	9,7%	0%	9,7%
Taux de survie à 2 ans	0%	5,2%	0%	4,9%
Médiane de survie	33 jours	61 jours	24 jours	60 jours

3. Signes généraux

La présence de signes généraux au diagnostic constitue un facteur pronostique négatif significatif avec des valeurs des tests de log-rank inférieures à 0,0001. Les courbes de Kaplan-Meier soulignent notamment des taux de survie à 3 mois et 1 an toujours supérieurs lors d'absence de signes généraux (**Figure 82**).

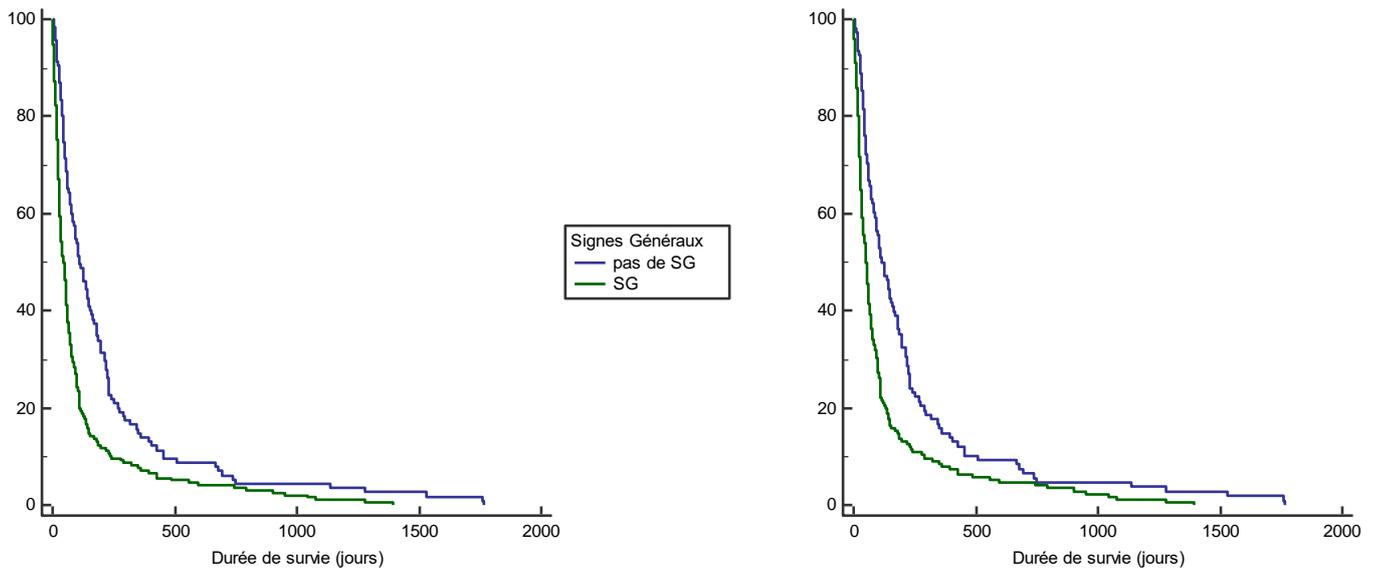


Figure 82 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non de signes généraux
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Parmi les signes généraux étudiés, la présence d'une polyuro-polydipsie et d'une dyspnée n'influence pas significativement la durée de survie aussi bien pour tous les chiens étudiés que pour les seuls animaux traités. Les facteurs statistiquement significatifs sont développés ci-dessous.

Parmi les symptômes au diagnostic influençant significativement la survie, quatre d'entre eux le sont tout autant pour l'ensemble des cas que pour les chiens traités : la présence d'une anorexie/dysorexie, la présence d'un amaigrissement, la présence d'une hyperthermie ainsi que la présence de diarrhée. Les p-values associées sont respectivement de 0,0001, 0,0080, 0,0271 et 0,0007 pour l'ensemble des chiens, et respectivement de 0,0001, 0,0061, 0,0193 et 0,0020 pour les chiens traités. Les courbes de Kaplan-Meier montrent pour chacun de meilleurs taux de survie globale lorsque ces signes sont absents (**Figure 83, Figure 84, Figure 85, Figure 86 & Tableau LIII**).

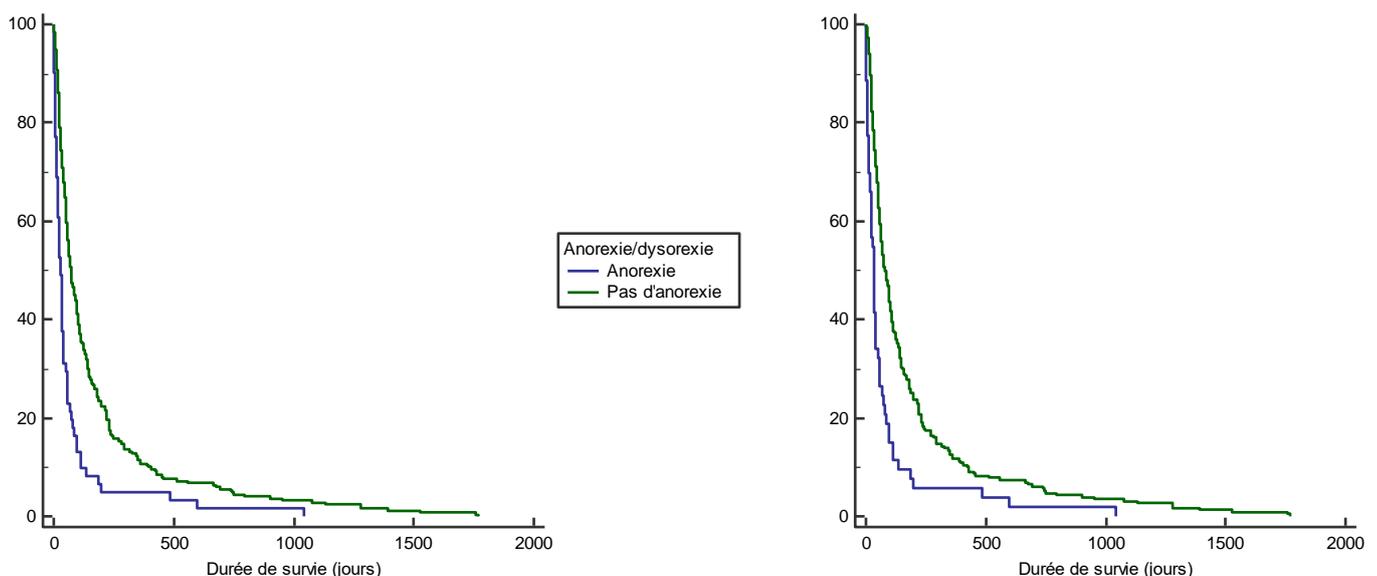


Figure 83 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexia
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

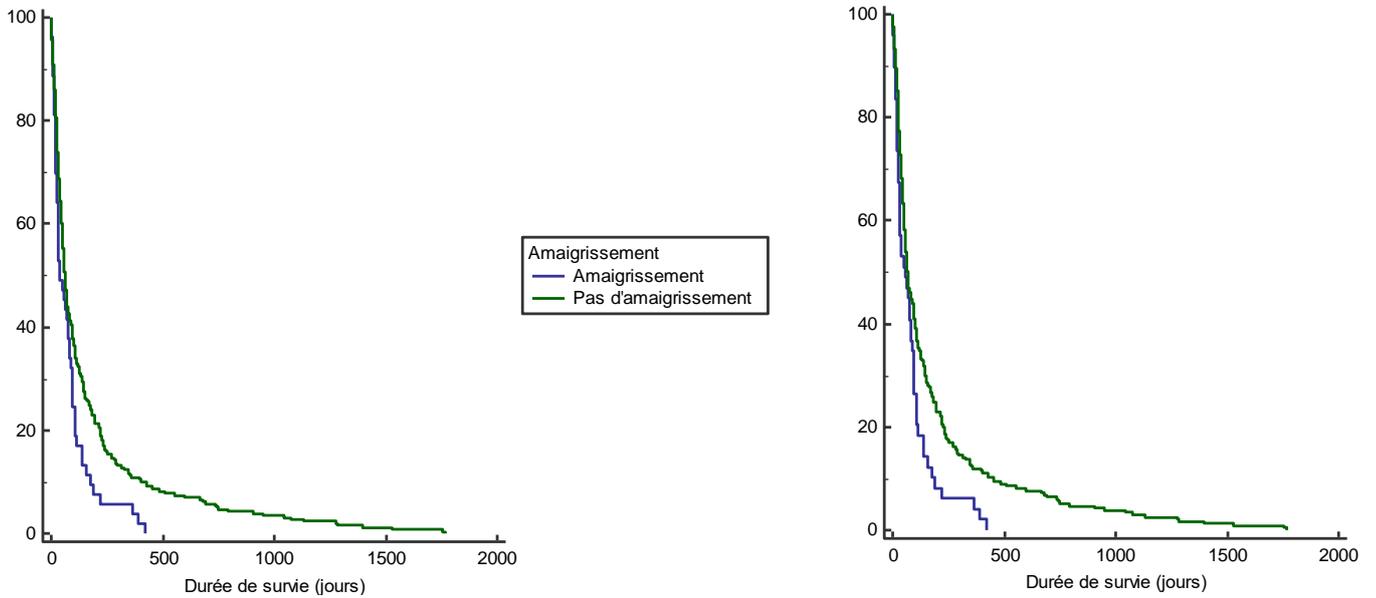


Figure 84 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'un amaigrissement
 A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

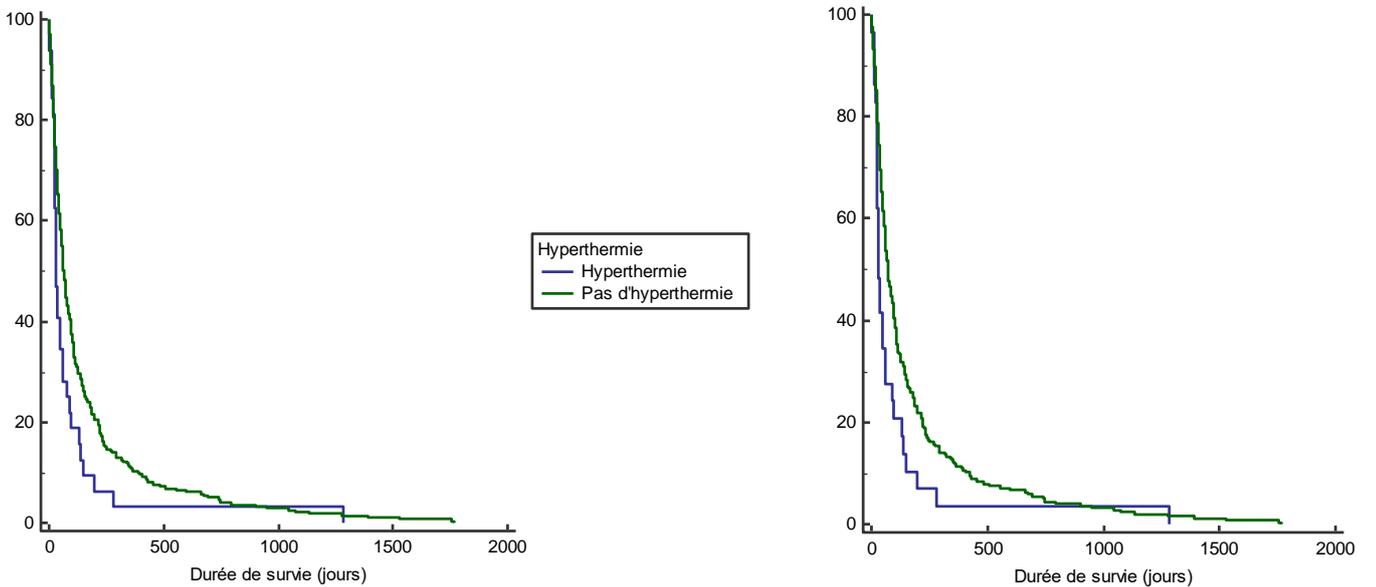


Figure 85 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une hyperthermie
 A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

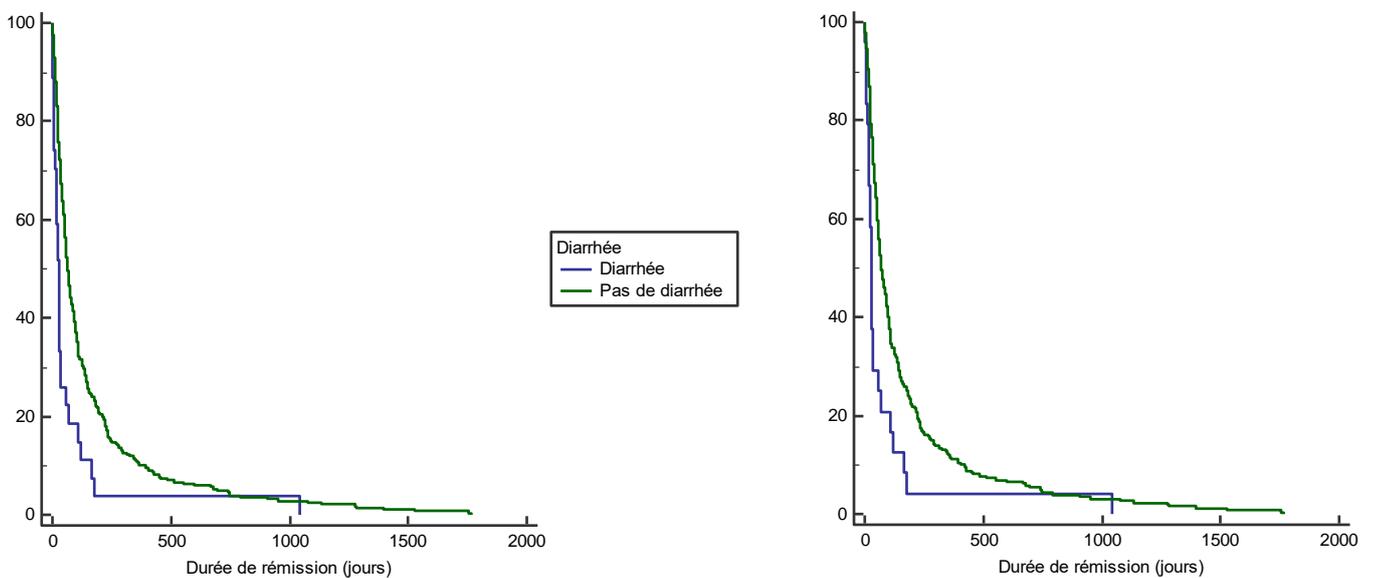


Figure 86 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une diarrhée
 A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LIII : Taux de survie globale selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie, d'un amaigrissement, d'une hyperthermie ou d'une diarrhée au diagnostic

		Anorexie/dysorexie		Amaigrissement		Hyperthermie		Diarrhée	
		Présence	Absence	Présence	Absence	Présence	Absence	Présence	Absence
Tous les chiens (n=312)	Taux de survie à 3 mois	16,4%	43,8%	32,1%	39,8%	21,9%	40,4%	18,5%	40,6%
	Taux de survie à 1 an	4,9%	10,8%	3,8%	11,2%	3,1%	10,4%	3,7%	10,2%
Chiens traités (n=284)	Taux de survie à 3 mois	18,9%	46,8%	34,7%	43,0%	24,1%	43,5%	20,8%	43,5%
	Taux de survie à 1 an	5,7%	11,7%	4,1%	11,9%	3,4%	11,4%	4,2%	11,2%

La présence de vomissements au diagnostic constitue un critère pronostique significatif pour les chiens traités (n=284) (p-value de 0,0497) tandis que la présence d'une apathie ou d'un abattement l'est pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312) (p-value de 0,0206). On observe notamment des médianes de survie différentes avec respectivement 36 jours en cas de vomissements contre 70 jours et 47 jours en cas d'abattement contre 69 jours (Figure 87 & Figure 88).

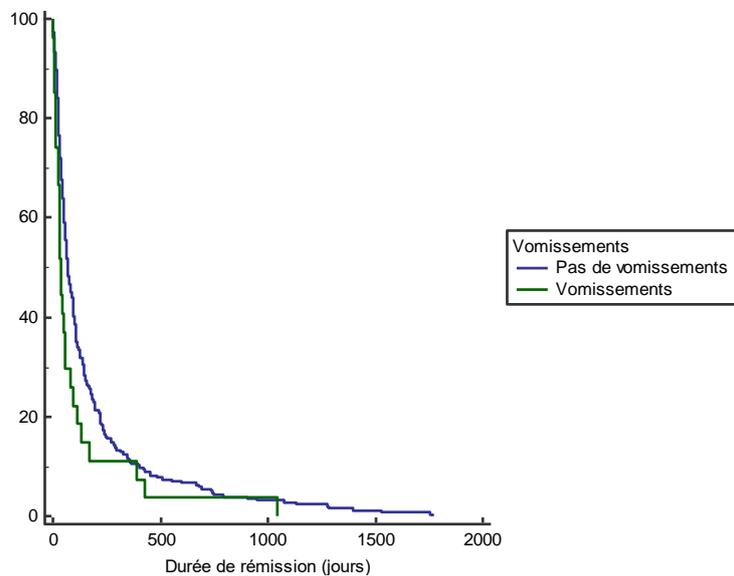


Figure 87 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non de vomissements pour les chiens traités (n=284)

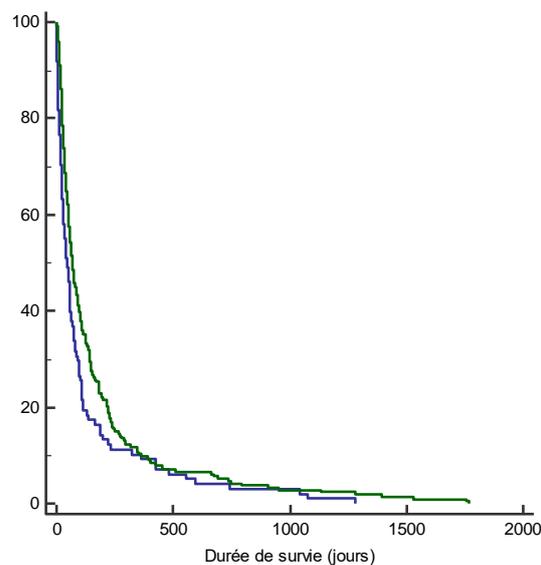


Figure 88 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une apathie ou d'un abattement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

C - Modifications hématologiques et biochimiques

En termes de survie globale, seule la présence d'une thrombopénie est significative parmi toutes les modifications hématologiques et biochimiques au diagnostic, avec un p-value de 0,0007 pour l'ensemble des chiens étudiés et de 0,0184 pour les chiens traités (**Tableau LIV**). On observe notamment des médianes de survie différentes : 25 jours contre 69 jours sur l'ensemble de la cohorte, 42 jours contre 76 jours pour les animaux traités et surtout davantage de longs survivants parmi les chiens sans modification hémato-biochimique au diagnostic (**Figure 89**).

Tableau LIV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Modifications sanguines	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Modifications hématologiques	0,9954	0,9727
Leucocytes	0,5885	0,5869
Lymphocytes	0,1276	0,1485
Erythrocytes	0,7320	0,7109
Thrombocytes	0,0007	0,0184
Modifications biochimiques	0,4961	0,5780
ALAT	0,4587	0,4652
PAL	0,5623	0,7490
Urée	0,1544	0,4002
Créatinine	0,9522	0,8899
Calcémie	0,7230	0,7486

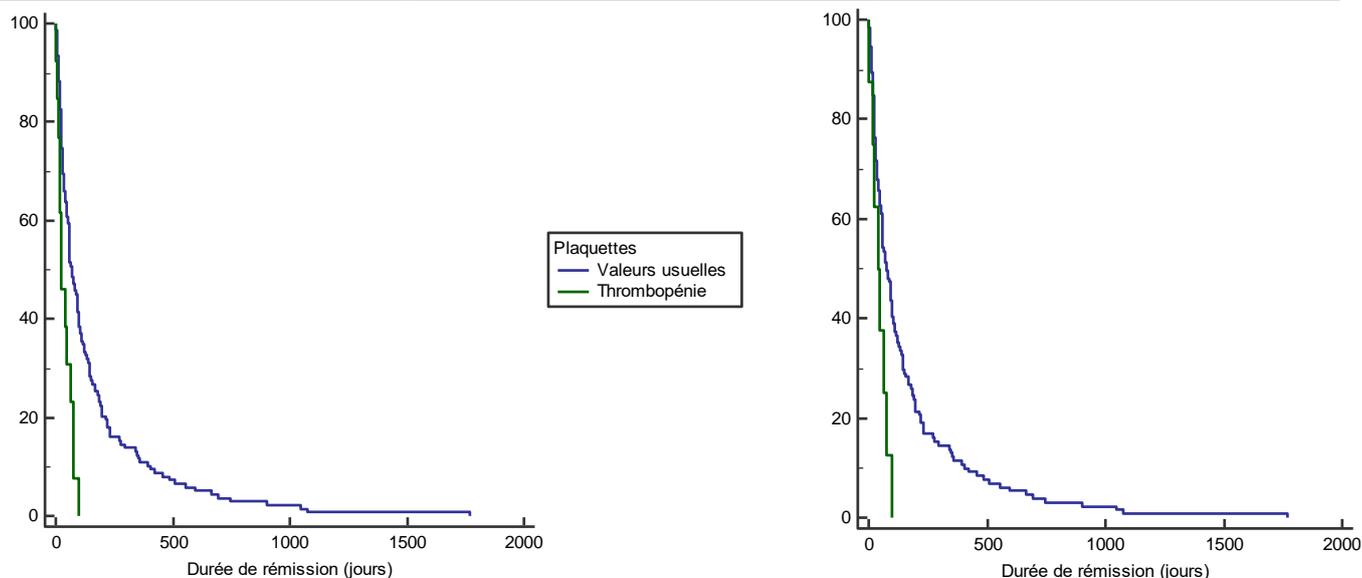


Figure 89 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la présence ou non d'une thrombopénie A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés dont les plaquettes ont été évaluées (n=151), à droite pour les chiens traités dont les plaquettes ont été évaluées (n=139)

D - Classification WHO canine

En ce qui concerne la durée de survie globale, la classification WHO canine constitue un critère pronostique significatif tant chez l'ensemble des animaux étudiés que chez les seuls chiens traités et ce pour tous les critères étudiés : stade clinique, groupe de stade, sous-stade clinique et groupe de sous-stade (**Tableau LV**).

Tableau LV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Classification WHO canine	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade clinique WHO	<0,0001	<0,0001
Groupe de stade WHO	<0,0001	<0,0001
Sous-stade clinique WHO	0,0001	0,0004
Groupe de sous-stade clinique WHO	<0,0001	<0,0001

1. Stade

Le stade clinique est le premier critère montrant une influence statistique significative avec des p-values des tests de Log-rank sont inférieures à 0,0001 à la fois pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités. On observe notamment par les courbes de Kaplan-Meier que le stade clinique I se détache notablement des autres avec de meilleurs taux de survie globale (**Figure 90**).

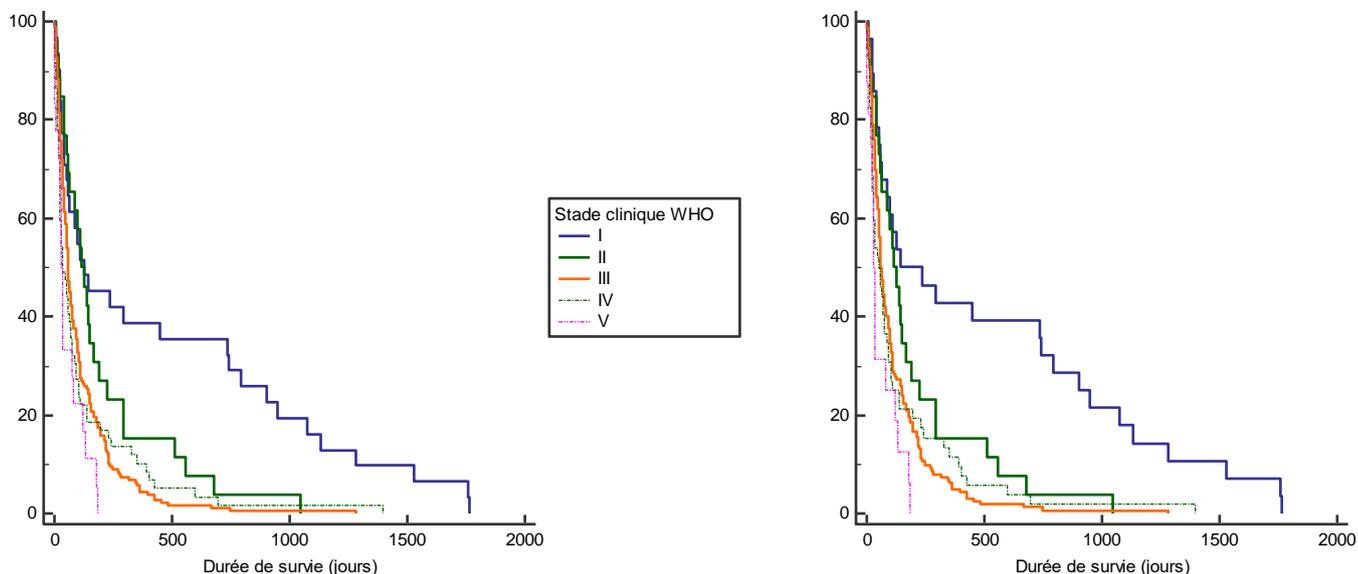


Figure 90 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le stade clinique WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

2. Groupe de stade

Les groupes de stade clinique que nous avons créés présentent également une durée de survie globale significativement différente (p-values inférieurs à 0,0001). Les courbes de Kaplan-Meier montrent notamment que le groupe comprenant les cas I et II présente une médiane de survie globale nettement supérieure à celle des groupes III & IV et V que ce soit avec ou sans traitement (**Figure 91 & Tableau LVI**).

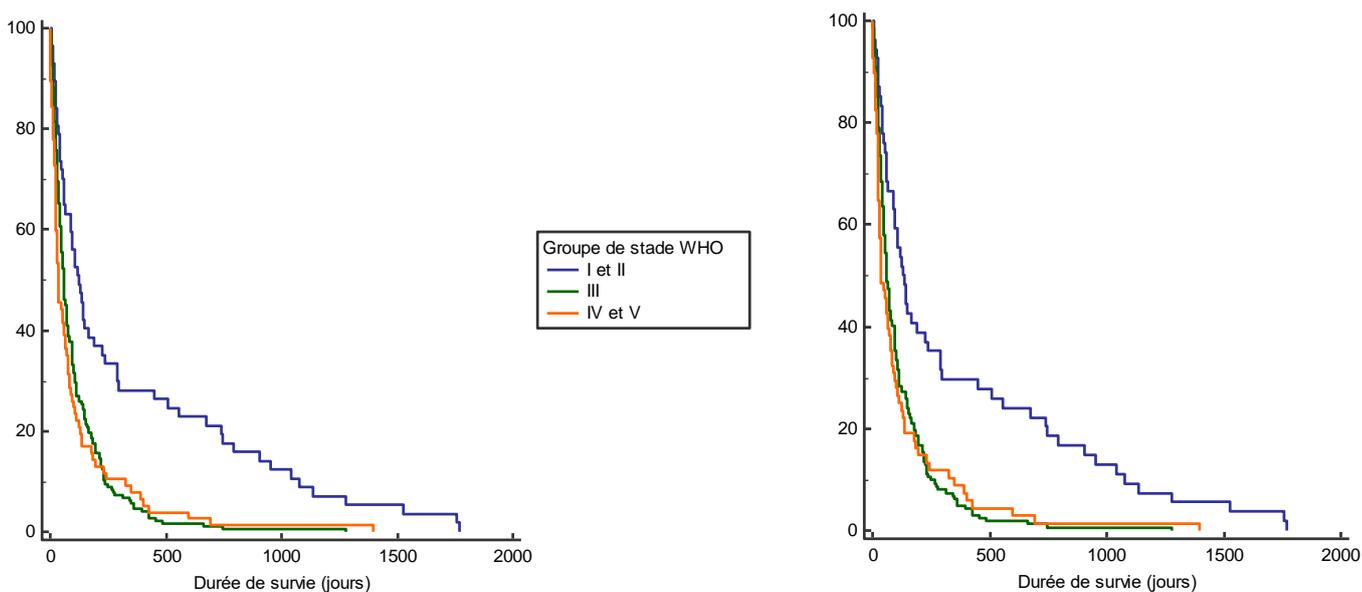


Figure 91 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de stade WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LVI : Médianes de survie globale en fonction du groupe de stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)			Chiens traités (n=284)		
	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V
Médiane de survie globale	126 jours	57 jours	35 jours	138 jours	60 jours	36 jours

3. Sous-stade clinique

En ce qui concerne le sous-stade clinique, les p-values des tests de log-rank de 0,0001 en ce qui concerne tous les chiens de l'étude et 0,0004 pour les chiens traités montrent que ce critère est significativement statistique en termes de durée de survie globale. Les courbes de Kaplan-Meier montrent également que les taux de survie globale sont toujours supérieurs chez les chiens en sous-stade clinique *a*, qui ont une médiane de survie doublée par rapport aux *b* (Figure 92 & Tableau LVII).

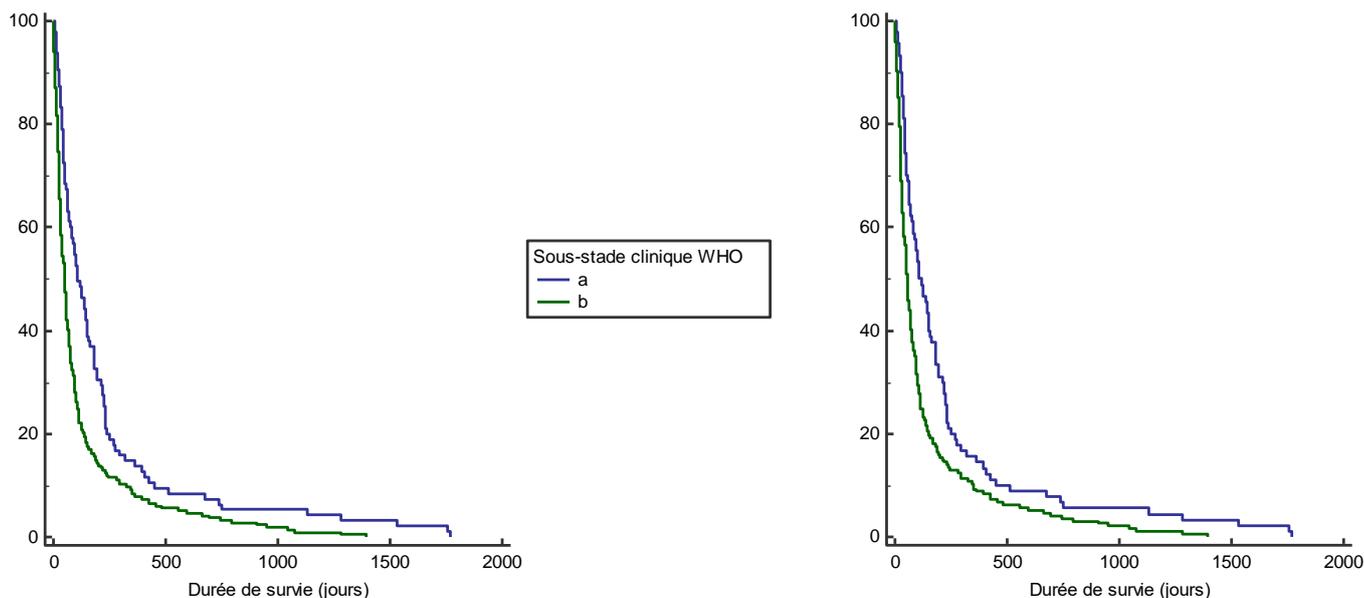


Figure 92 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-stade clinique WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LVII : Taux et médiane de survie globale selon le sous-stade clinique WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>
Taux de survie à 1 mois	86,3%	62,2%	88,9%	67,0%
Taux de survie à 6 mois	34,7%	15,7%	35,6%	17,5%
Taux de survie à 1 an	13,7%	7,8%	14,4%	8,7%
Taux de survie à 2 ans	7,4%	3,7%	7,8%	4,1%
Médiane de survie globale	109 jours	51 jours	116 jours	57 jours

4. Groupe de sous-stade

Les groupes de sous-stade WHO canine présentent également une importance pronostique significative avec des p-values inférieures à 0,0001. On observe ici aussi deux tendances si l'on exclut le groupe IVa-Va (de faible effectif : 3 chiens) : d'un côté les groupes Ia-IIa et Ib-IIb et de l'autre les groupes IIIa, IIIb et IVb-Vb avec une durée de survie globale plus courte. Ceci s'illustre notamment par le taux de survie globale à 1 an bien plus faible pour les seconds que l'on considère uniquement les chiens traités ou tous les chiens (Figure 93 & Tableau LVIII).

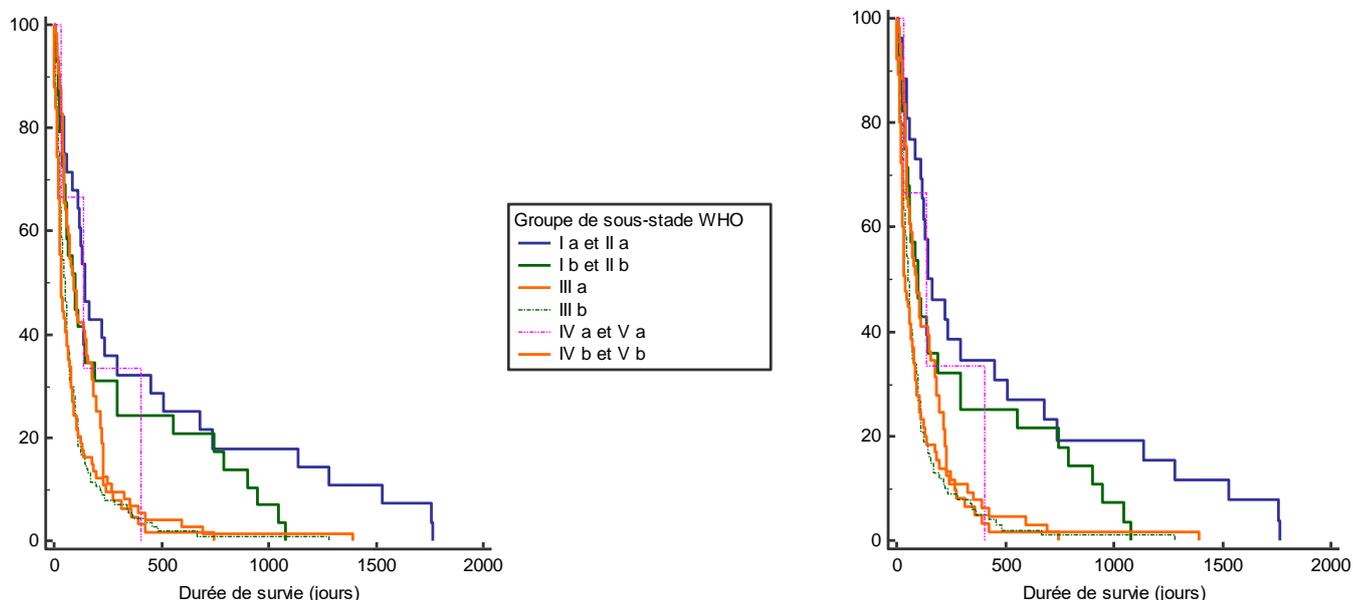


Figure 93 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de sous-stade WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LVIII : Taux de survie globale à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)						Chiens traités (n=284)					
	Ia-IIa	Ib- IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb	Ia-IIa	Ib- IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb
Taux de survie globale à 1 an	32,1%	24,1%	4,7%	4,4%	33,3%	6,8%	34,6%	32,1%	11,5%	3,0%	33,3%	7,7%

E - Classification Ann Arbor

Dans notre étude, la classification Ann Arbor constitue un critère significativement pronostique concernant la survie globale des chiens atteints de lymphome (**Tableau LIX**).

Tableau LIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Classification Ann Arbor	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade clinique Ann Arbor	0,0001	0,0001
Groupe de stade Ann Arbor	<0,0001	0,0001
Sous-stade clinique Ann Arbor	<0,0001	<0,0001
Groupe de sous-stade Ann Arbor	<0,0001	<0,0001

1. Stade clinique

Les p-values des tests de Log-rank (0,0001 pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités) montrent que le stade clinique Ann Arbor constitue un facteur pronostique significatif dans notre étude. Les durées de survie globale semblent notamment bien distinctes entre les quatre stades de cette classification (**Figure 94 & Tableau LX**).

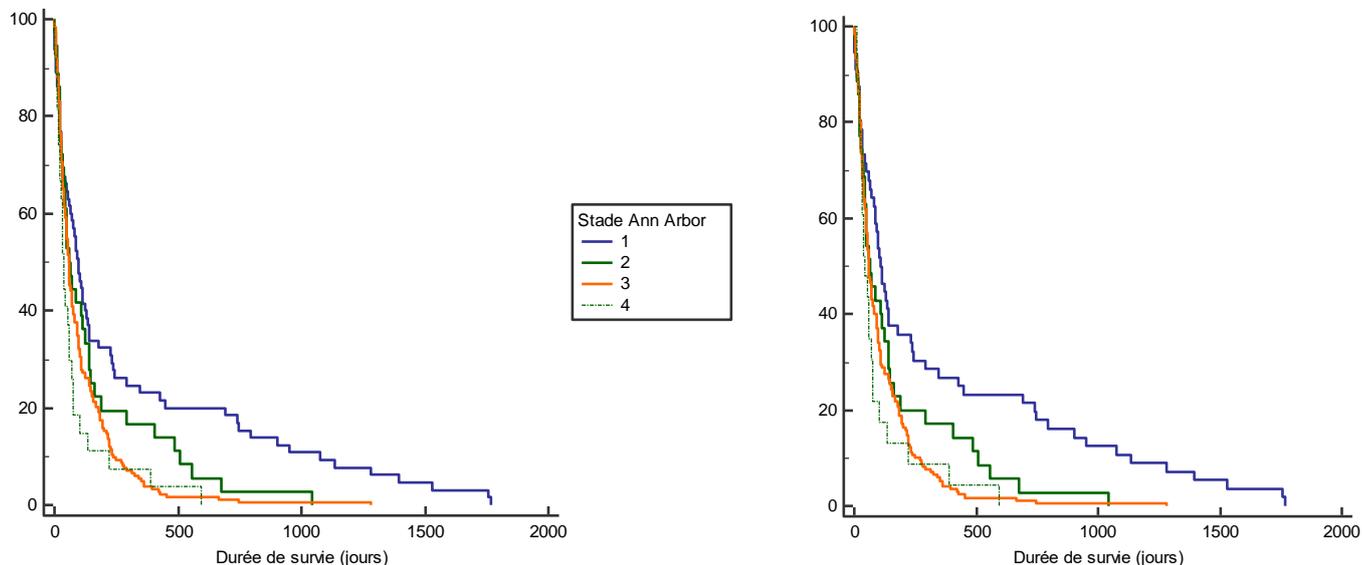


Figure 94 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le stade clinique Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LX : Moyennes de durée de survie globale selon le stade clinique Ann Arbor

Moyenne de durée de survie globale	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
	304,6 jours	162 jours	106,5 jours	81 jours	345,6 jours	166,1 jours	112,6 jours	94,1 jours

2. Groupe de stade

Un rôle pronostique significatif est également mis en évidence pour les groupes de stade clinique Ann Arbor créés (p -values inférieures à 0,0001) avec des courbes de Kaplan-Meier mettant en évidence des taux de survie globale nettement supérieurs pour les groupes de stade 1 et 2 (**Figure 95**).

Une différence notable est observable entre les médianes de survie globale des deux groupes, que l'on s'intéresse aux seuls chiens traités ou à la cohorte complète de l'étude. De plus, bien que les taux de survie à 1 mois soient similaires, une différence marquée apparaît rapidement (**Tableau LXI**).

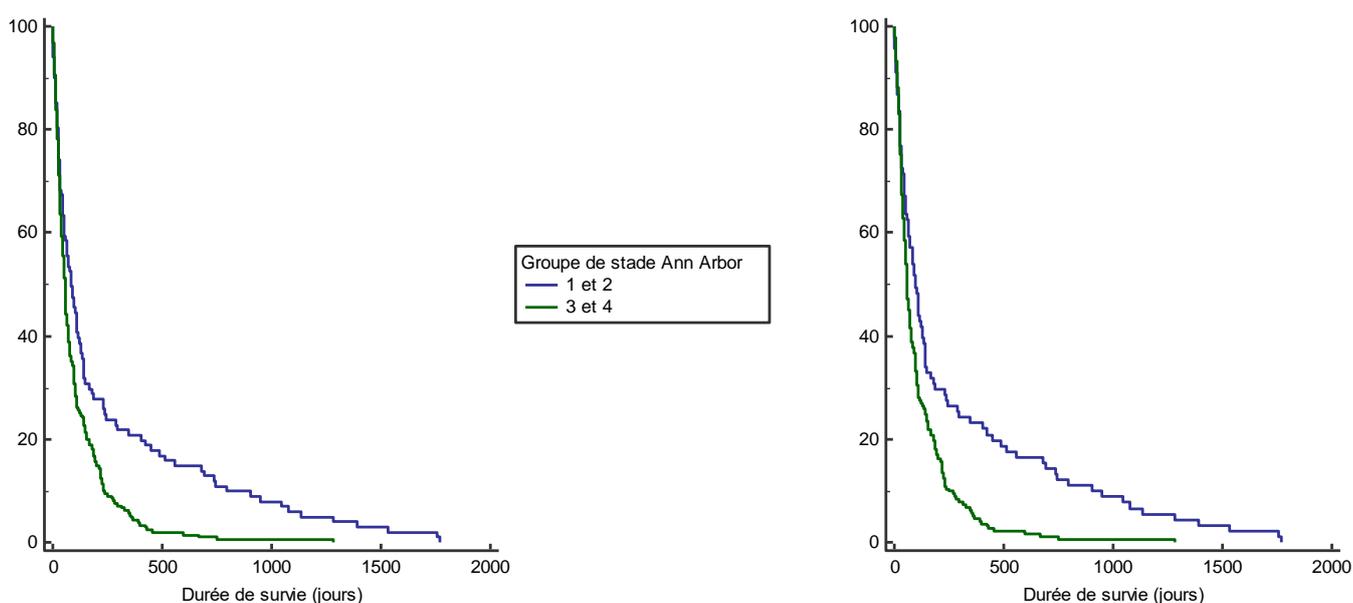


Figure 95 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de stade Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXI : Taux et médianes de survie globale selon le groupe de stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	1 et 2	3 et 4	1 et 2	3 et 4
Taux de survie à 1 mois	72,3%	68,2%	76,9%	72,5%
Taux de survie à 6 mois	28,7%	18,0%	30,8%	19,7%
Taux de survie à 1 an	20,8%	4,3%	23,1%	4,7%
Taux de survie à 2 ans	12,9%	0,9%	14,3%	1,0%
Médiane de survie globale	86 jours	56 jours	96 jours	58 jours

3. Sous-stade clinique

En ce qui concerne le sous-stade clinique Ann Arbor, il apparaît lui aussi comme un critère statistiquement significatif quand on s'intéresse à la survie globale (p-values des tests de Log-rank inférieures à 0,0001). On observe notamment une médiane de rémission plus de deux fois plus faible lors d'un sous-stade clinique *b* (Figure 96 & Tableau LXII).

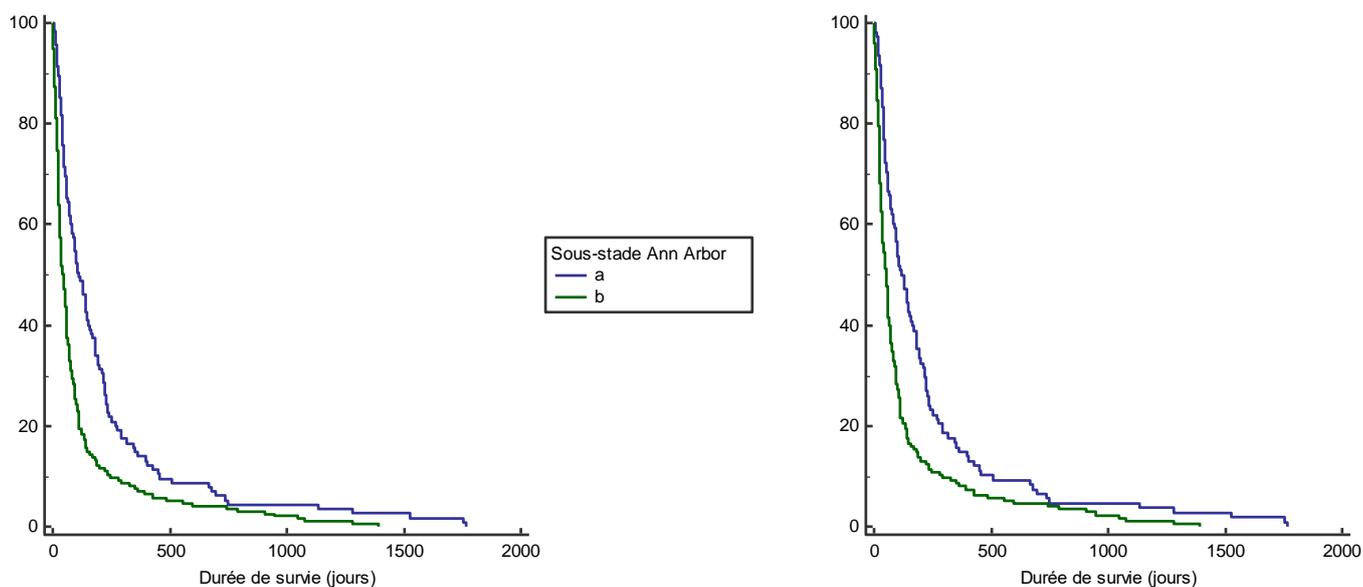


Figure 96 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le sous-stade clinique Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXII : Taux et médianes de survie globale selon le sous-stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>	Sous-stade <i>a</i>	Sous-stade <i>b</i>
Taux de survie à 1 mois	86,7%	59,4%	88,9%	64,8%
Taux de survie à 6 mois	35,7%	13,2%	37,0%	14,8%
Taux de survie à 1 an	13,9%	7,1%	14,8%	8,0%
Taux de survie à 2 ans	6,1%	4,1%	6,5%	4,5%
Médiane de survie globale	109 jours	44 jours	116 jours	51 jours

4. Groupe de sous-stade

Une influence pronostique significative (p-values <0,0001) est aussi trouvée pour les groupes de sous-stade créés. Cependant, contrairement aux groupes de sous-stade WHO canine, ici chaque groupe semble se distinguer des autres. Ici encore, chaque groupe semble se démarquer des autres par observation des courbes de Kaplan-Meier et au vu des moyennes de durée de survie globale différentes (Figure 97 & Tableau LXIII).

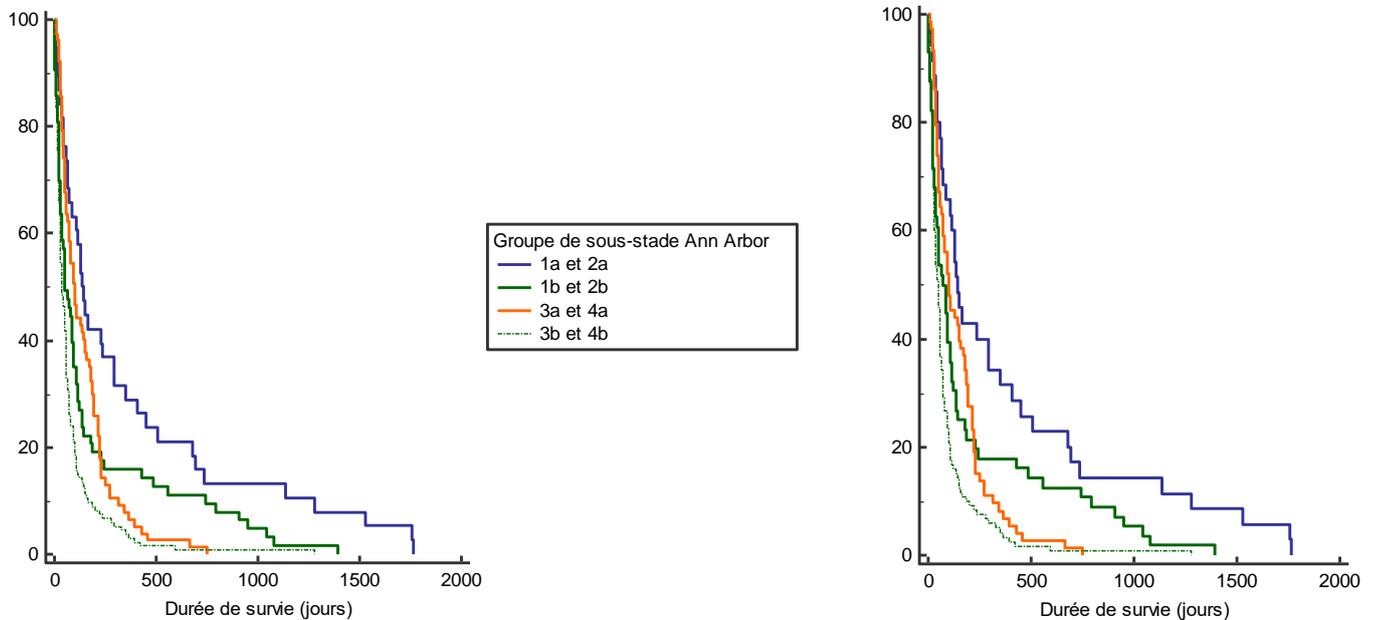


Figure 97 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le groupe de sous-stade Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXIII : Moyenne de durée de survie globale selon le groupe de sous-stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b
Moyenne de durée de survie globale	367,6 jours	185,2 jours	145,1 jours	79,1 jours	391,8 jours	204,5 jours	149,2 jours	86,7 jours

F - Thérapeutique

En termes de survie globale, tous les critères thérapeutiques étudiés sont statistiquement significatifs (**Tableau LXIV**).

Tableau LXIV : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs thérapeutiques dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Facteurs thérapeutiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Traitement ou non	<0,0001	--
Type de traitement	--	<0,0001
Réponse thérapeutique	--	<0,0001

1. Traitement

La mise en place d'un traitement contribue de manière statistiquement significative (p-value inférieure à 0,0001) dans la durée de survie globale (**Figure 98**). En l'absence de traitement, on observe notamment une durée maximale de survie globale faible de 237 jours post-diagnostic avec une médiane de survie bien plus courte (16 jours) contre 66 jours de médiane lorsqu'un traitement est mis en place avec une survie globale maximale d'au moins 1767 jours (**Tableau LXV**).

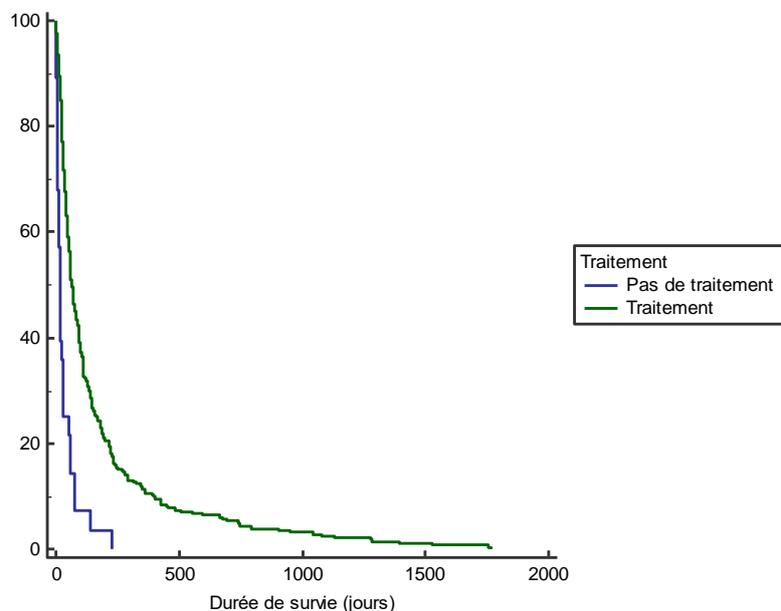


Figure 98 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la mise en place d'un traitement ou non pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Tableau LXV : Taux et médianes de survie globale selon la mise en place ou non d'un traitement parmi les chiens étudiés (n=312)

	Traitement	Absence de traitement
Taux de survie à 1 mois	73,9%	25%
Taux de survie à 6 mois	23,2%	3,6%
Taux de survie à 1 an	10,6%	0%
Taux de survie à 2 ans	5,3%	0%
Médiane de survie globale	66 jours	16 jours

2. Type de traitement

Dans notre étude, le type de traitement instauré constitue un facteur pronostique significatif en termes de survie globale avec une p-value des tests de log-rank inférieure à 0,0001. Nous pouvons noter que si le fait d'avoir pu bénéficier d'une chirurgie détermine les meilleurs taux de survie à long terme, ce sont les animaux traités par chimiothérapie qui possèdent la meilleure médiane de survie globale (**Figure 99 & Tableau LXVI**).

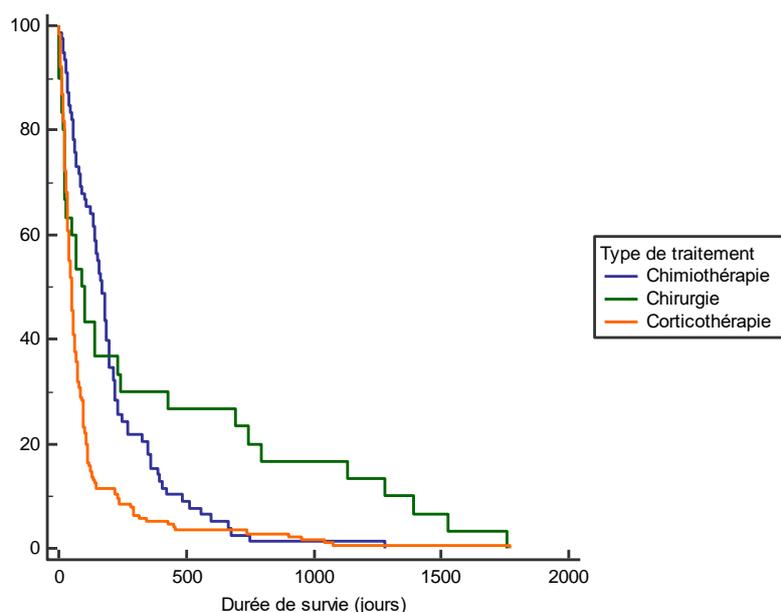


Figure 99 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon le type de traitement instauré pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXVI : Taux et médianes de survie globale selon le type de traitement instauré chez les chiens traités (n=284)

	Chirurgie	Chimiothérapie	Corticothérapie
Taux de survie à 1 mois	67,9%	93,4%	57,7%
Taux de survie à 6 mois	39,3%	46,1%	9,6%
Taux de survie à 1 an	32,1%	15,8%	4,3%
Taux de survie à 2 ans	25%	2,6%	2,9%
Médiane de survie globale	90 jours	168 jours	49 jours

3. Réponse thérapeutique

En ce qui concerne la réponse thérapeutique, une significativité statistique a également été mise en évidence (p-value inférieure à 0,0001). Les courbes de Kaplan-Meier montrent notamment une durée de survie bien supérieure en cas de rémission complète avec une médiane de survie de 294 jours (**Figure 100 & Tableau LXVII**).

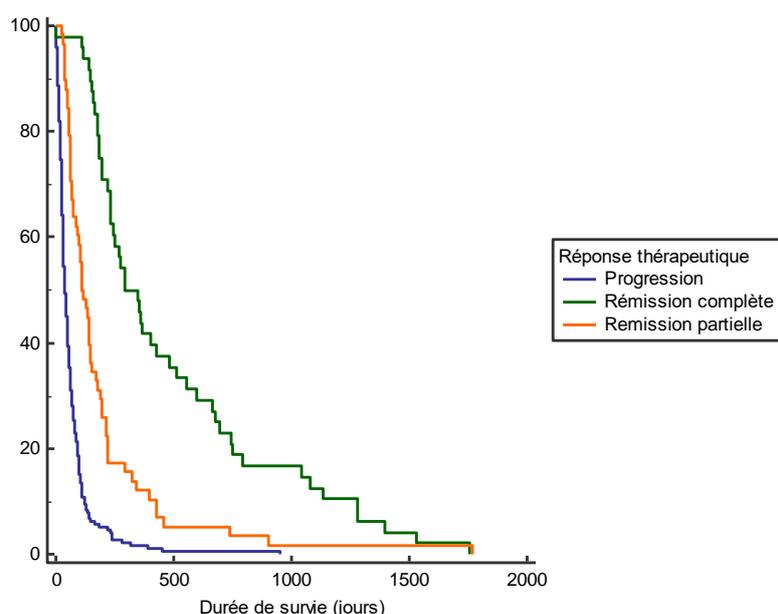


Figure 100 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie globale selon la réponse thérapeutique pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXVII : Taux et médianes de survie globale selon la réponse thérapeutique observée

	Progression	Rémission partielle	Rémission complète
Taux de survie à 1 mois	55,3%	96,6%	97,9%
Taux de survie à 6 mois	5,3%	31,0%	79,2%
Taux de survie à 1 an	1,5%	12,1%	41,7%
Taux de survie à 2 ans	0,5%	5,2%	22,9%
Médiane de survie globale	38 jours	110 jours	294 jours

G - Immunophénotype

Le phénotype B ou T des lymphomes étudiés n'a pas d'influence pronostique significative sur la durée de survie globale dans cette série, avec des p-values de 0,1645 et 0,0813 respectivement pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités (**Tableau LXVIII**).

Tableau LXVIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de survie globale (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Phénotype	0,1645	0,0813

IV / FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA SURVIE SPECIFIQUE

Pour rappel, le terme de survie spécifique reprend la survie globale en lui retirant les décès non liés à la maladie (ici le lymphome). Dans notre étude, cette exclusion concerne les 11 chiens qui ne sont pas morts de leur lymphome (partie I /D -4).

Dans notre étude, la médiane de survie spécifique est de 60 jours globalement et de 68 jours si l'on ne considère que les animaux traités (**Figure 101**). Les facteurs pronostiques statistiquement significatifs sont développés ci-après.

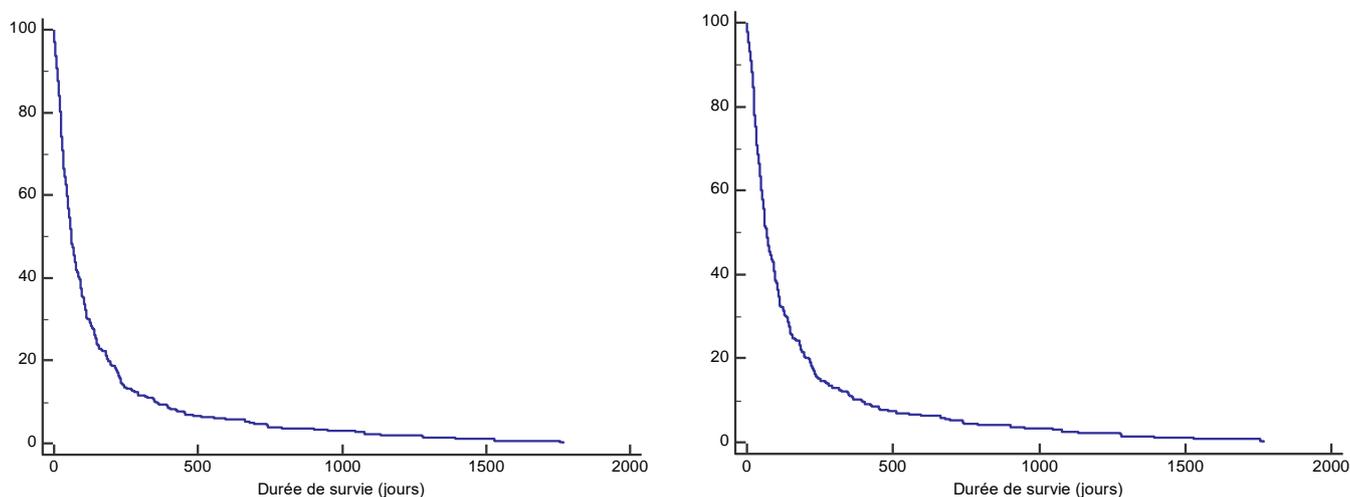


Figure 101 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

A - Facteurs épidémiologiques

En ce qui concerne les facteurs épidémiologiques, aucun ne se montre significatif dans notre étude en termes de survie spécifique (**Tableau LXIX**).

Tableau LXIX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs épidémiologiques dans la durée de survie spécifique (italique = valeurs obtenues par test de Cox des hasards proportionnels)

Facteurs épidémiologiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Age	0,0531	0,0520
Sexe	0,5527	0,7105
Race	<i>0,2293</i>	<i>0,1392</i>
Format	0,6909	0,8086

B - Symptômes cliniques

Parmi les signes cliniques présents au diagnostic, plusieurs facteurs n'ont pas d'influence significative sur la durée de survie globale dans notre étude : la présence d'une adénomégalie, une atteinte splénique, une atteinte médullaire, une polyuro-polydipsie et une dyspnée. Les facteurs significatifs sont développés par la suite (**Tableau LXX**). Les facteurs significatifs sont développés ci-dessous.

Tableau LXX : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des symptômes cliniques dans la durée de survie spécifique (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Symptômes cliniques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Adénomégalie	0,1814	0,1123
Nombres aires ganglionnaires	0,0051	0,0021
Localisation adénomégalie	0,0034	0,0036
Atteinte splénique	0,2566	0,4659
Atteinte hépatique	0,0213	0,0780
Atteinte médullaire	0,4954	0,5226
Atteinte pulmonaire	0,0096	0,0803
Signes généraux	<0,0001	0,0002
Apathie/abattement	0,0274	0,1750
Anorexie/dysorexie	<0,0001	<0,0001
Amaigrissement	0,0253	0,0212
Hyperthermie	0,0519	0,0395
Vomissements	0,0029	0,0019
Diarrhée	<0,0001	<0,0001
PuPd	0,3059	0,4421
Dyspnée	0,6829	0,4569

1. Adénomégalie

La présence d'une adénomégalie n'a pas d'influence sur la survie spécifique (p-values de 0,1814 et 0,1123 respectivement pour l'ensemble des chiens et pour les chiens traités) au contraire du nombre d'aires ganglionnaires qui constitue un facteur pronostique significatif avec des p-values de 0,0051 pour l'ensemble des chiens et 0,0021 pour les chiens traités. La présence d'une atteinte multiple est associée à une médiane de survie spécifique plus faible que lors d'atteinte nulle ou unique (**Figure 102 & Tableau LXXI**).

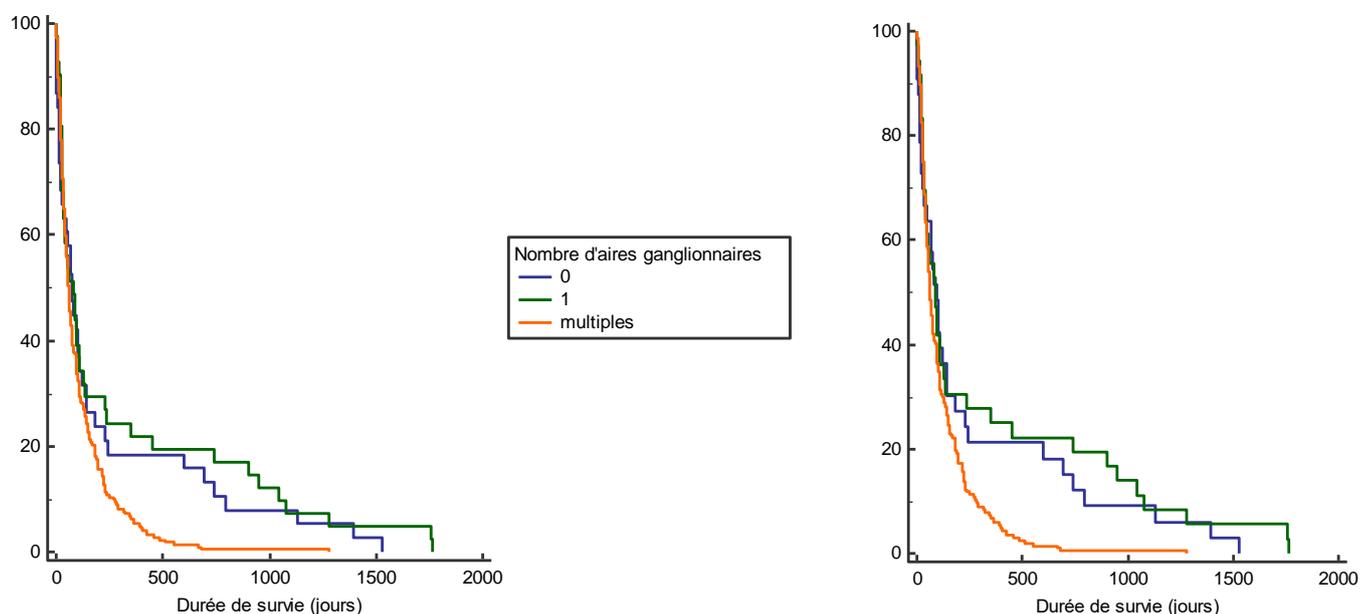


Figure 102 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXI : Médianes de survie spécifique selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Médiane de survie spécifique	Chiens étudiés (n=312)			Chiens traités (n=284)		
	0	1	Multiples	0	1	Multiples
	77 jours	83 jours	58 jours	92 jours	87 jours	61 jours

De manière similaire, la localisation de l'adénomégalie vis-à-vis du diaphragme est significative en termes de pronostic (p-values du test de log-rank de 0,0034 et 0,0036). Les courbes de Kaplan-Meier montrent une survie globale moins bonne lors d'atteinte mixte. Par exemple pour l'ensemble de la cohorte, on observe avec un taux de rémission à 1 an de 3,6% contre 19,2% et 20,5% respectivement en cas d'atteinte caudale ou crâniale (**Figure 103**).

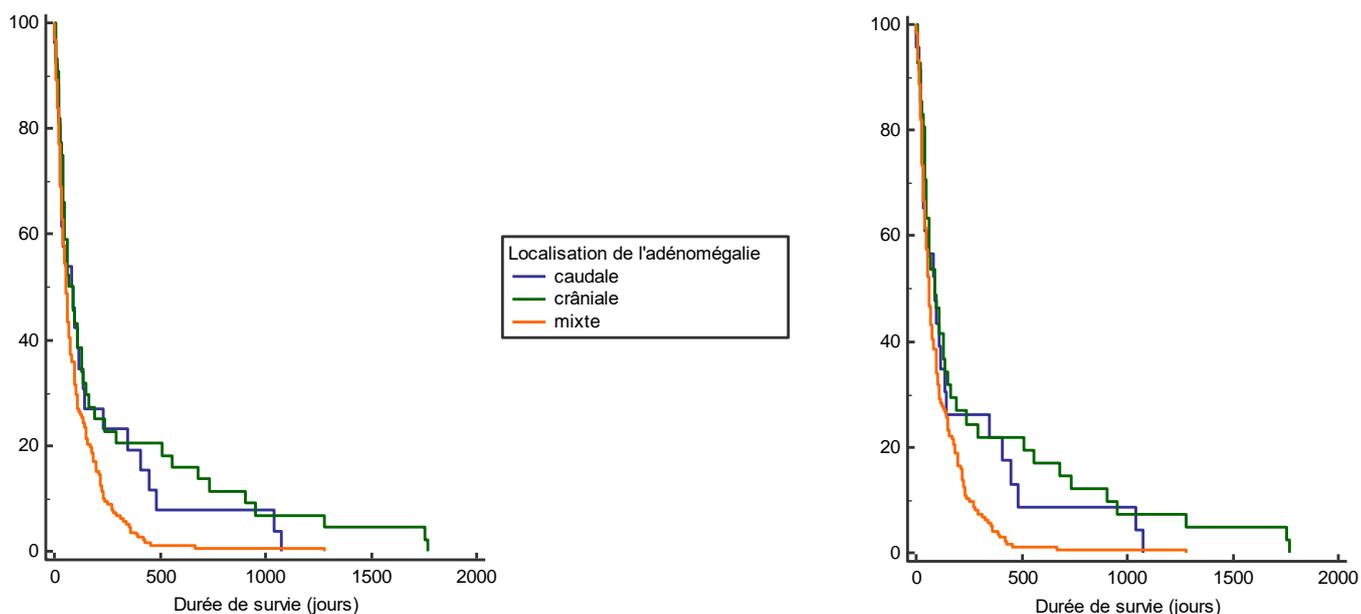


Figure 103 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la localisation de l'adénomégalie
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés présentant une adénomégalie (n=273), à droite pour les chiens traités présentant une adénomégalie (n=250)

2. Atteinte organique

Parmi les quatre organes étudiés, seules les atteintes hépatiques ou pulmonaires semblent avoir une influence pronostique significative en termes de survie spécifique pour l'ensemble des chiens étudiés (p-values de 0,0225 et de 0,0111). Dans notre étude, ces critères ne sont pas significativement pronostiques quand on s'intéresse aux seuls chiens traités (p-values de 0,0213 et 0,0096) (**Figure 104 & Figure 105**). La médiane de survie est environ deux fois supérieure en l'absence d'une de ces atteintes et les taux de survie spécifique sont également bien plus favorables notamment en l'absence d'atteinte pulmonaire (**Tableau LXXII**).

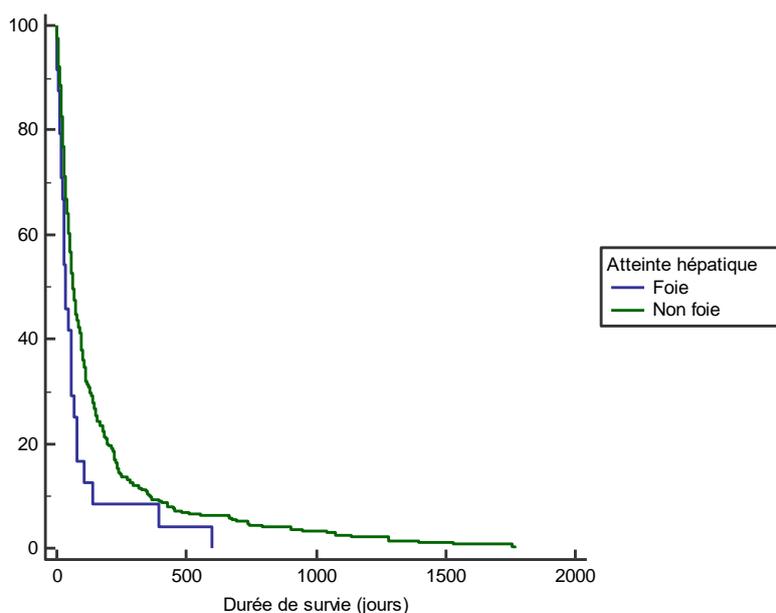


Figure 104 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une atteinte hépatique pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

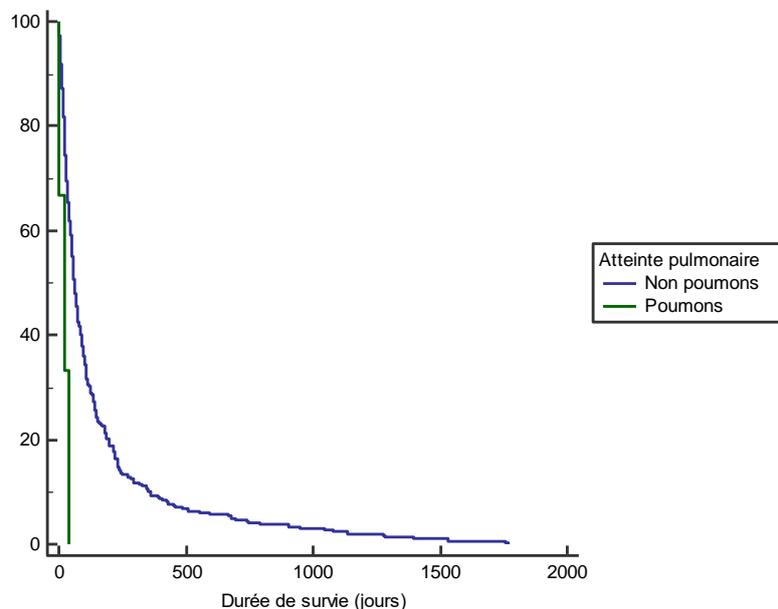


Figure 105 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence d'une atteinte pulmonaire pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Tableau LXXII : Taux et médianes de survie spécifique selon la présence ou non d'une atteinte hépatique ou d'une atteinte pulmonaire chez l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

	Atteinte hépatique		Atteinte pulmonaire	
	Atteinte	Pas d'atteinte	Atteinte	Pas d'atteinte
Taux de survie à 1 mois	54,2%	68,4%	33,3%	69,9%
Taux de survie à 6 mois	8,3%	21,5%	0%	21,4%
Taux de survie à 1 an	8,3%	9,0%	0%	9,4%
Taux de survie à 2 ans	0%	4,9%	0%	4,7%
Médiane de survie	33 jours	61 jours	24 jours	60 jours

3. Signes généraux

La présence de signes généraux constitue un critère pronostique significatif en termes de survie spécifique avec des valeurs des tests de log-rank inférieure à 0,0001 pour l'ensemble des chiens et de 0,0002 pour les chiens traités. On observe notamment de moins bonne médiane de survie spécifique en présence de signes généraux avec 42 contre 102 jours pour l'ensemble des chiens et 51 contre 105 jours pour les chiens traités (**Figure 106**).

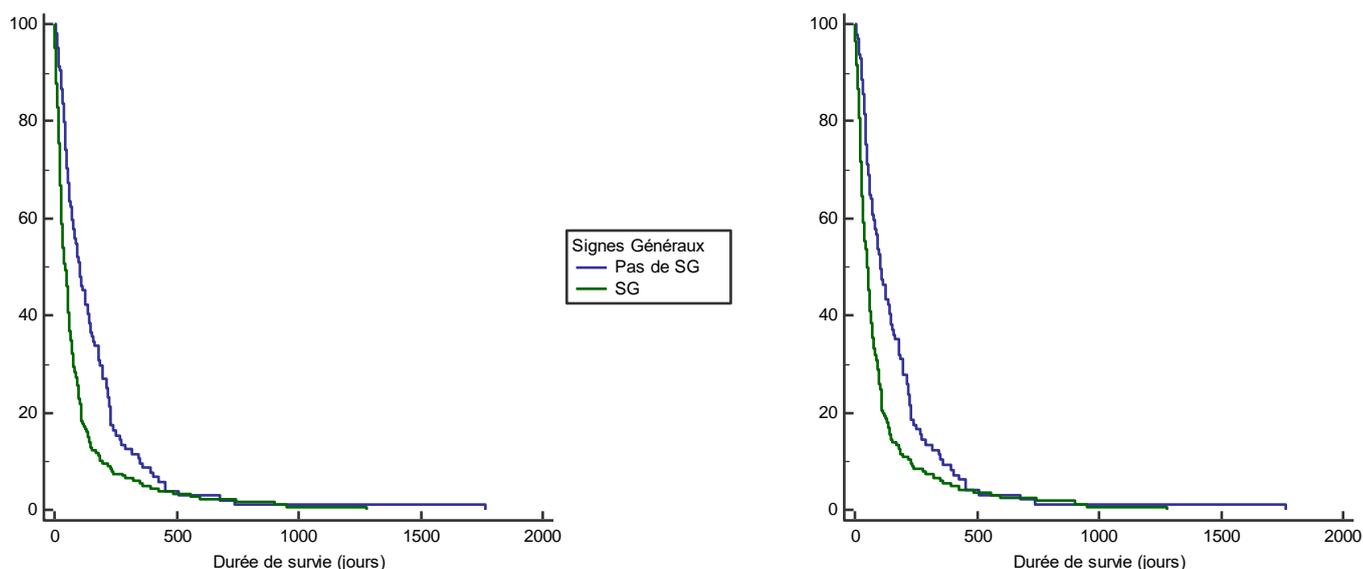


Figure 106 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de signes généraux A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Parmi les signes généraux étudiés, la polyuro-polydipsie ou la dyspnée n'influencent pas significativement la survie spécifique dans notre étude, aussi bien pour tous les chiens étudiés que pour les seuls animaux traités. Les facteurs significatifs sont développés ci-après.

Parmi les critères significatifs, quatre d'entre eux le sont tout autant pour l'ensemble des cas que pour les chiens traités : la présence d'une anorexie/dysorexie, d'un amaigrissement, de vomissements ou de diarrhée. Les courbes de Kaplan-Meier montrent pour chacun de meilleurs taux de survie spécifique lorsque ces signes sont absents (**Figure 107, Figure 108, Figure 109, Figure 110 & Tableau LXXIII**).

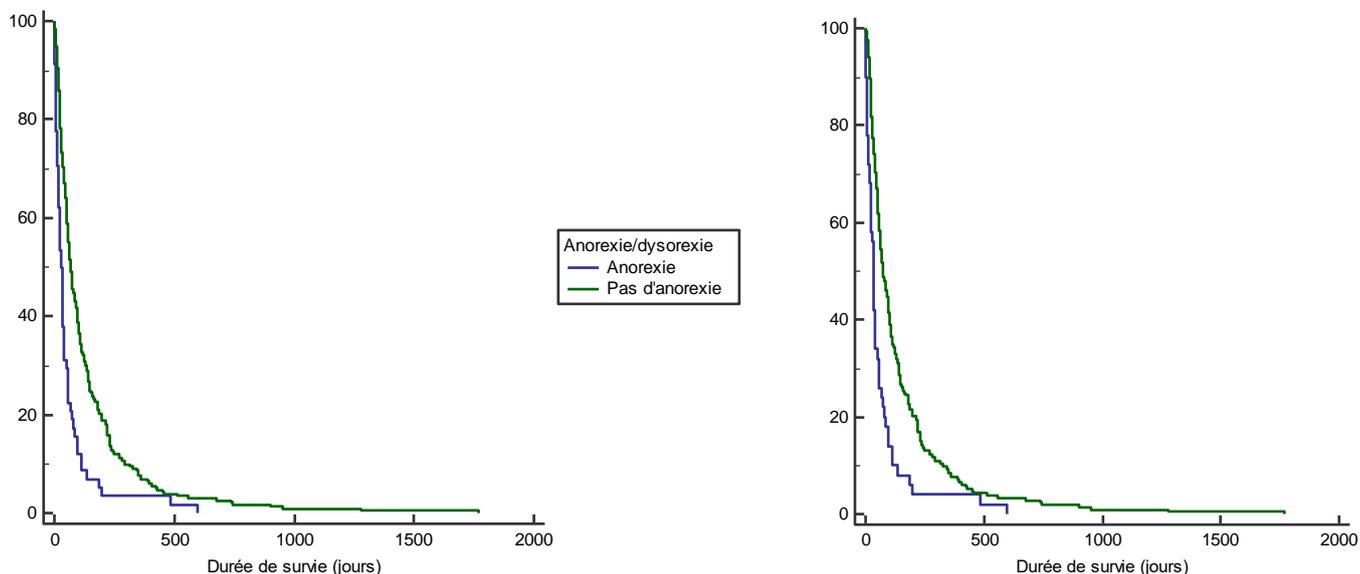


Figure 107 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

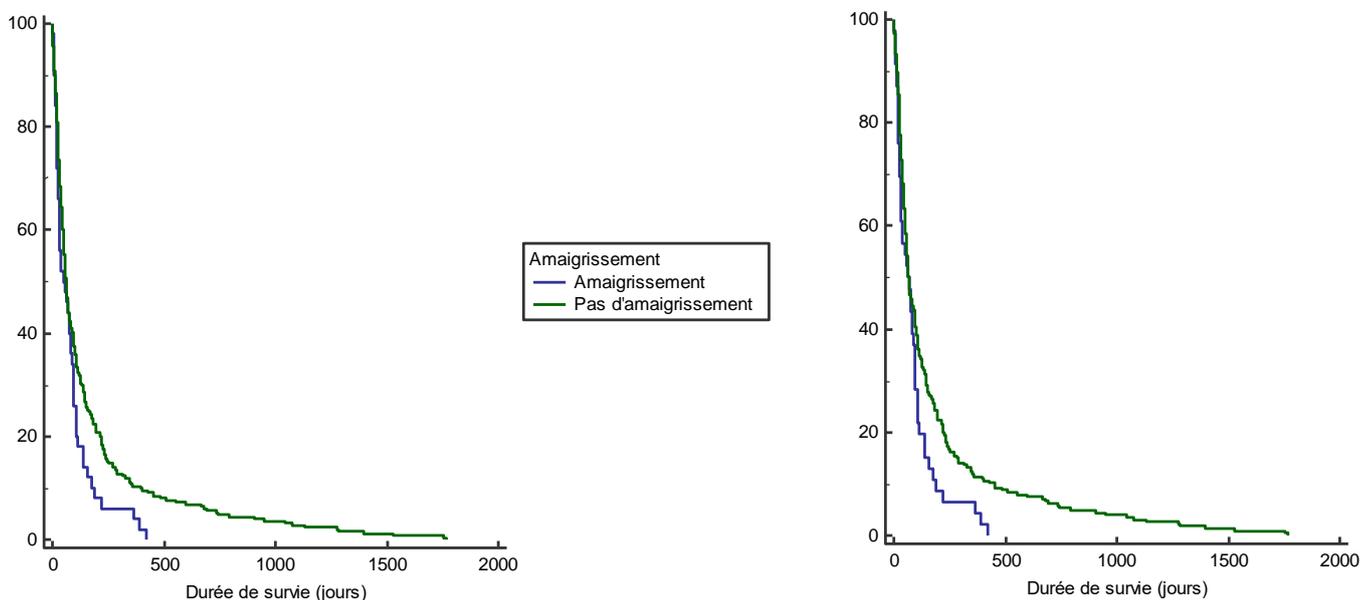


Figure 108 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'un amaigrissement
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

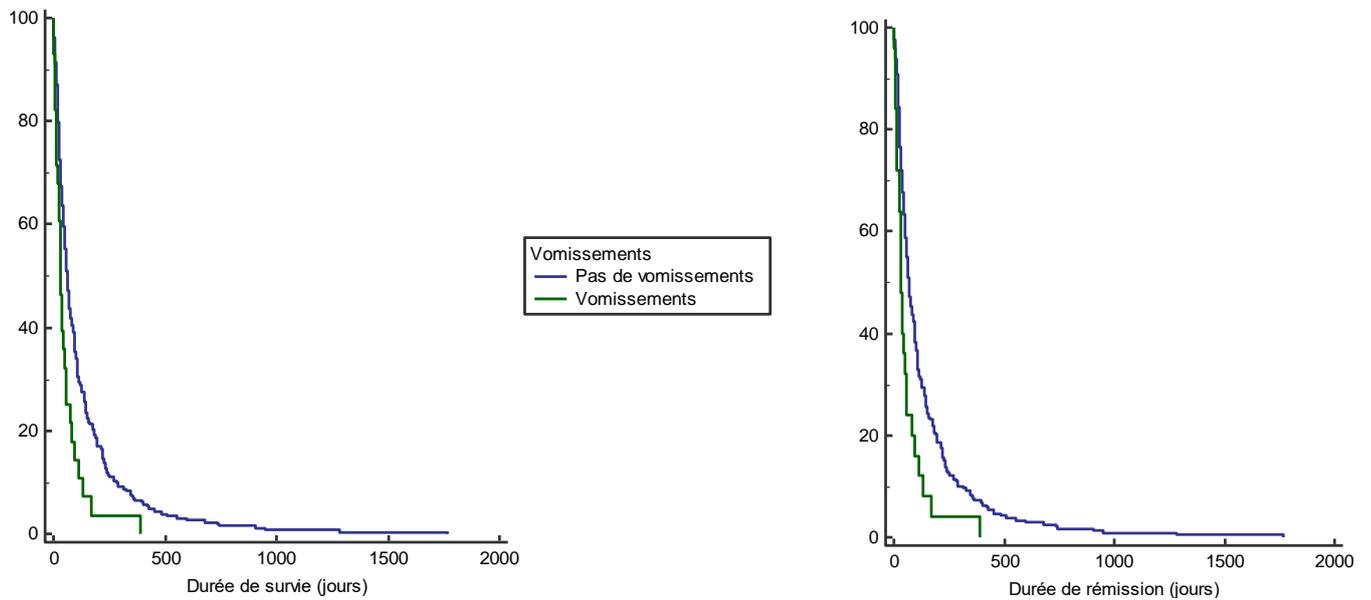


Figure 109 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de vomissements
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

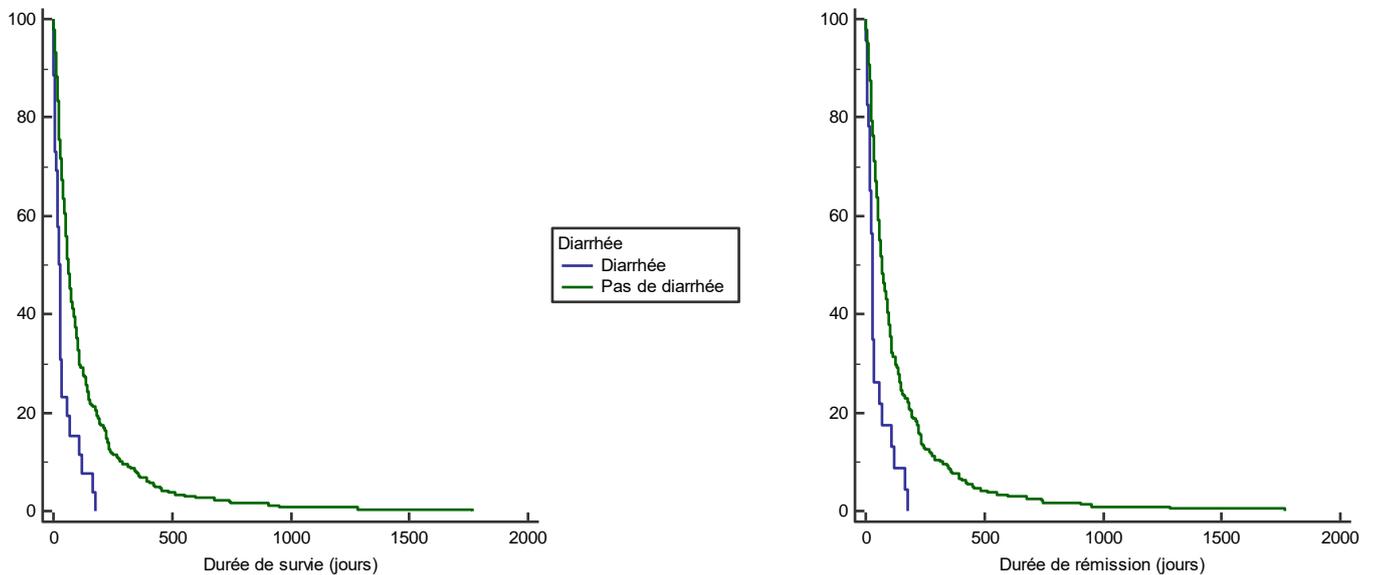


Figure 110 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non de diarrhée
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXIII : Taux de survie spécifique selon la présence ou non d'une anorexie/dysorexie, d'un amaigrissement, de vomissements ou d'une diarrhée

		Anorexie/dysorexie		Amaigrissement		Vomissements		Diarrhée	
		Présence	Absence	Présence	Absence	Présence	Absence	Présence	Absence
Tous les chiens (n=312)	Taux de survie à 3 mois	16,9%	44,4%	33,3%	40,7%	20,0%	41,2%	18,5%	41,1%
	Taux de survie à 1 an	5,1%	10,3%	6,7%	8,0%	6,7%	9,6%	3,7%	9,8%
Chiens traités (n=284)	Taux de survie à 3 mois	19,6%	47,7%	37,0%	43,6%	23,1%	44,5%	20,8%	44,8%
	Taux de survie à 1 an	5,9%	11,3%	4,3%	11,5%	7,7%	10,5%	4,2%	10,8%

Deux autres facteurs sont statistiquement pronostiques en termes de survie spécifique : la présence d'une apathie ou d'un abattement pour l'ensemble des chiens étudiés (p-value de 0,0274) tandis que la présence d'une hyperthermie l'est pour les chiens traités (p-value de 0,0395). On observe notamment des médianes de survie différentes avec respectivement 52 jours en cas d'apathie/abattement contre 69 jours et 32 jours en cas d'hyperthermie contre 71 jours (**Figure 111 & Figure 112**).

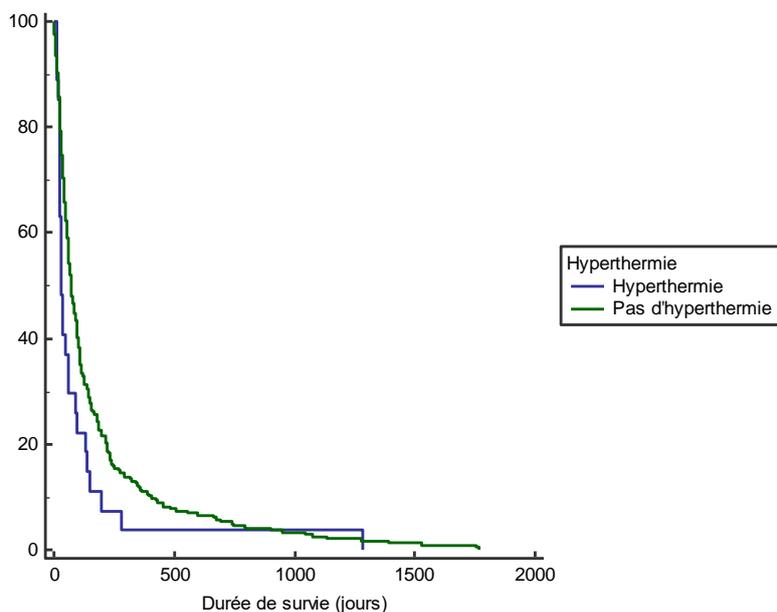


Figure 111 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une hyperthermie pour les chiens traités (n=284)

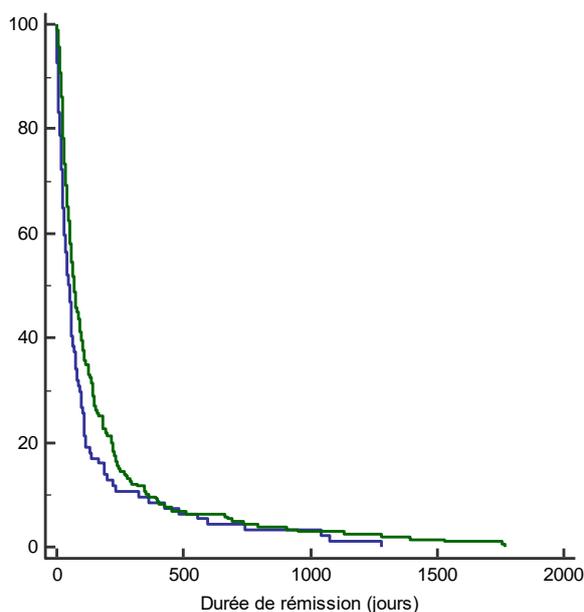


Figure 112 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une apathie ou d'un abattement pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

C - Modifications hématologiques et biochimiques

Seule la présence d'une thrombopénie parmi toutes les modifications hématologiques et biochimiques a un impact significatif sur la survie spécifique dans notre étude avec une p-value de 0,0022 pour l'ensemble des chiens étudiés. Cependant, on ne note pas de significativité statistique concernant les chiens traités (**Tableau LXXIV**). Les courbes de Kaplan-Meier montrent des médianes de survie nettement différentes : 25 jours contre 69 jours sur l'ensemble de la cohorte, 42 jours contre 76 jours pour les animaux traités (**Figure 113**).

Tableau LXXIV: Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des modifications sanguines dans la durée de survie spécifique (les résultats significatifs (p -value $<0,05$) sont surlignés en gris)

Modifications sanguines	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Modifications hématologiques	0,7078	0,5982
Leucocytes	0,5686	0,5717
Lymphocytes	0,2126	0,2163
Erythrocytes	0,5202	0,5012
Thrombocytes	0,0022	0,0541
Modifications biochimiques	0,3473	0,4240
ALAT	0,3396	0,4652
PAL	0,4553	0,6402
Urée	0,1397	0,3682
Créatinine	0,9048	0,9075
Calcémie	0,7575	0,7835

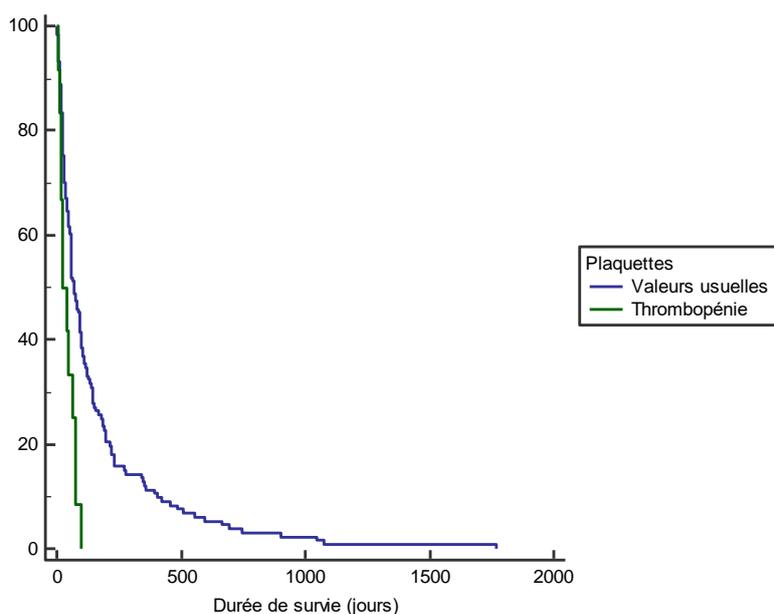


Figure 113 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la présence ou non d'une thrombopénie pour les chiens étudiés dont les plaquettes ont été évaluées (n=151)

D - Classification WHO canine

La classification WHO canine constitue un critère pronostique significatif en ce qui concerne la survie spécifique de notre étude tant chez l'ensemble des animaux étudiés que chez les seuls chiens traités et ce pour tous les critères étudiés : stade clinique, groupe de stade, sous-stade clinique et groupe de sous-stade (**Tableau LXXV**).

Tableau LXXV: Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification WHO canine dans la durée de survie spécifique (les résultats significatifs (p -value $<0,05$) sont surlignés en gris)

Classification WHO canine	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade clinique WHO	$<0,0001$	$<0,0001$
Groupe de stade WHO	$<0,0001$	$<0,0001$
Sous-stade clinique WHO	0,0001	0,0004
Groupe de sous-stade WHO	$<0,0001$	$<0,0001$

1. Stade clinique

Le stade clinique WHO canine est statistiquement significatif en ce qui concerne la survie spécifique avec des p -values des tests de Log-rank sont inférieures à 0,0001 à la fois pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités. Les courbes de Kaplan-Meier illustrent que la courbe de survie spécifique des chiens de stade clinique I se détache des autres avec de meilleurs taux de survie spécifique (**Figure 114**).

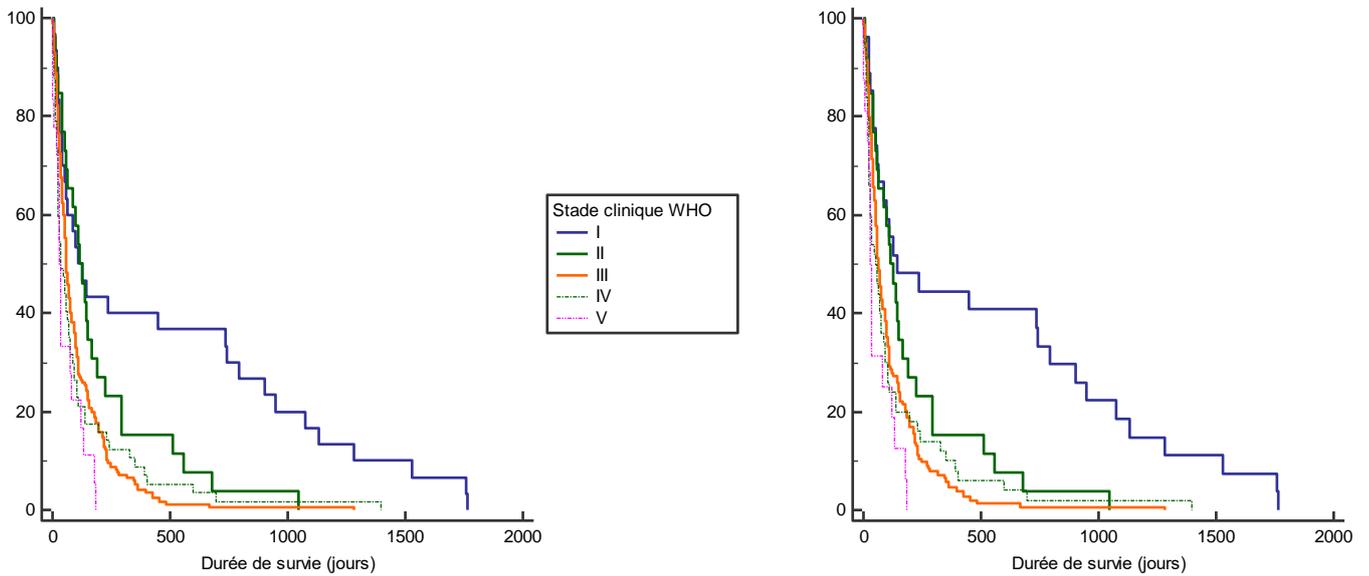


Figure 114 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le stade clinique WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

La comparaison statistique deux à deux des courbes de survie spécifique selon le stade WHO (**Tableau LXXVI**) montre en effet que seul le stade I est significativement différent des autres excepté du stade II.

Tableau LXXVI : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade clinique WHO canine pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Stade WHO	I	II	III	IV	V
I		0,0903	<0,0001	0,0012	<0,0001
II			0,5877	0,7480	0,1539
III				1,0000	0,5204
IV					0,5769
V					

2. Groupe de stade

Une durée de survie spécifique significativement différente est également mise en évidence entre les groupes de stade clinique que nous avons créés (p-values inférieurs à 0,0001). On observe notamment sur les courbes de Kaplan-Meier que le groupe comprenant les cas I et II présente une médiane de survie spécifique nettement supérieure à celle des groupes III & IV et V que ce soit parmi l'ensemble de la cohorte étudiée ou parmi les chiens traités (**Figure 115 & Tableau LXXVII**).

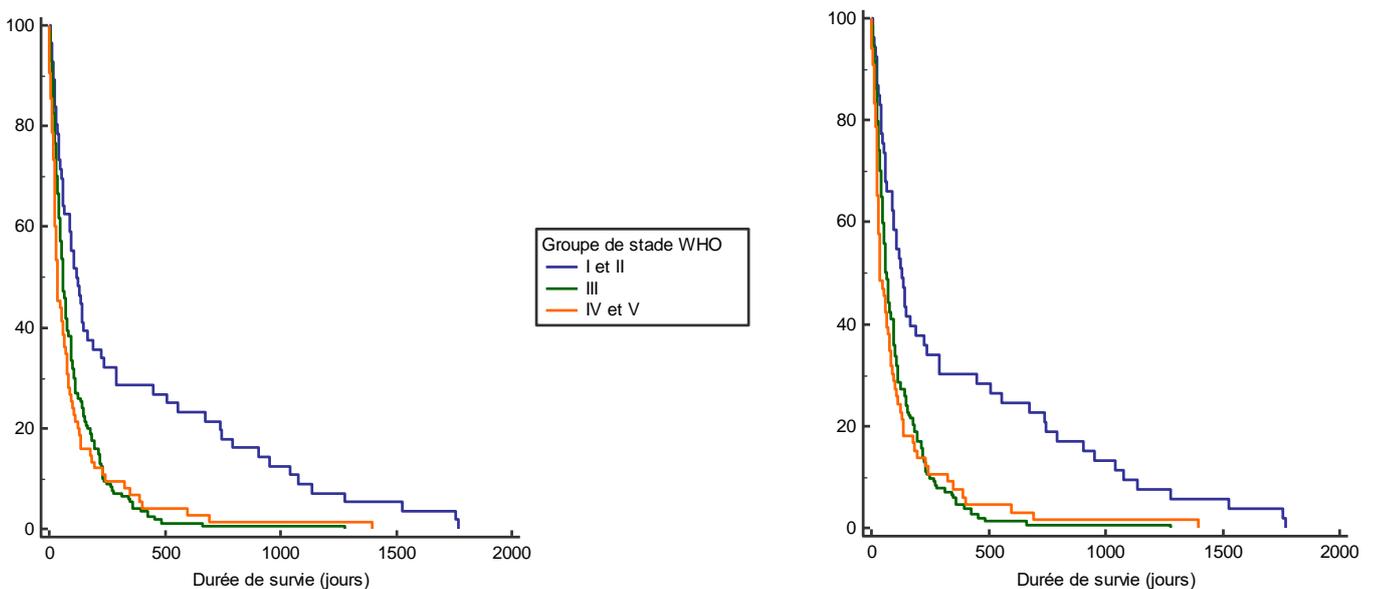


Figure 115 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de stade WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXVII : Médianes de survie spécifique selon le groupe de stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)			Chiens traités (n=284)		
	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V	Stades I et II	Stade III	Stades IV et V
Médiane de survie spécifique	116 jours	59 jours	35 jours	128 jours	61 jours	37 jours

3. Sous-stade clinique

Le sous-stade clinique avec des p-values des tests de log-rank de 0,0001 pour tous les chiens de l'étude et de 0,0004 pour les chiens traités apparaît comme significativement pronostique en ce qui concerne la survie spécifique. On peut notamment observer via les courbes de Kaplan-Meier que les taux de survie spécifique sont toujours supérieurs chez les chiens en sous-stade clinique a ainsi que la médiane de survie qui est environ doublée (**Figure 116 & Tableau LXXVIII**).

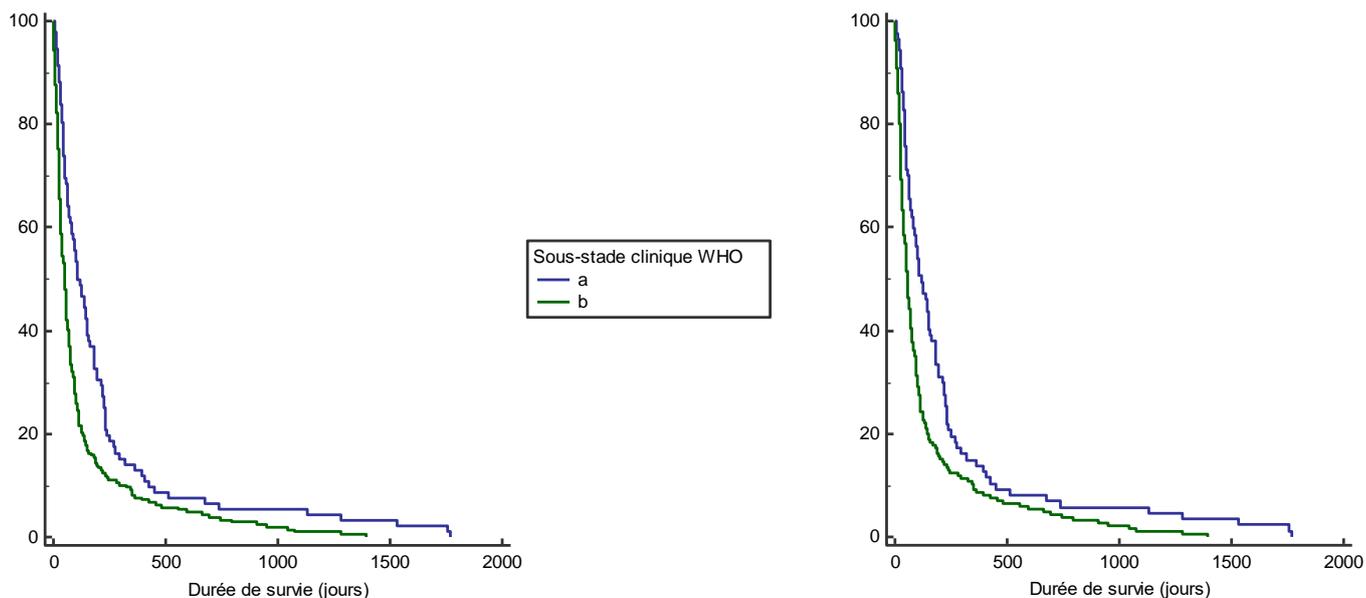


Figure 116 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le sous-stade clinique WHO canine
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXVIII : Taux et médianes de survie spécifique selon le sous-stade clinique WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade a	Sous-stade b	Sous-stade a	Sous-stade b
Taux de survie à 1 mois	86,7%	62,2%	89,7%	67,2%
Taux de survie à 6 mois	34,8%	15,3%	35,6%	17,2%
Taux de survie à 1 an	13,0%	7,7%	13,8%	8,6%
Taux de survie à 2 ans	6,5%	3,8%	6,9%	4,3%
Médiane de survie spécifique	109 jours	52 jours	116 jours	57 jours

La comparaison statistique deux à deux des courbes de survie spécifique selon la combinaison du stade et sous-stade clinique WHO (**Tableau LXXIX**) montre qu'aucun stade WHO ayant un sous-stade a n'est statistiquement différent d'un autre stade WHO de sous-stade a en termes de durée de survie spécifique. Les autres comparaisons montrent une différence des stades Ia et 1b avec les stades IIIb et Vb ainsi que IVb pour le premier.

Tableau LXXIX : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade et le sous-stade WHO combinés pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Sous-stade WHO	a						b				
	Stade WHO	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
a	I		0,7839	0,1163	0,9999	0,5642	0,9978	0,5725	<0,01	<0,01	<0,01
	II			0,9988	0,9999	0,9352	0,9961	0,9999	0,5041	0,7315	0,1961
	III				0,9991	0,9760	0,6535	0,9999	0,2656	0,7634	0,1539
	IV					0,9257	0,9999	0,9999	0,9478	0,9708	0,7717
	V						0,7811	0,9607	0,9989	0,9978	0,9999
b	I							0,9690	0,0380	0,1045	0,0152
	II								0,7218	0,8948	0,3250
	III									0,9999	0,9344
	IV										0,8724
	V										

4. Groupe de sous-stade

Enfin, les groupes de sous-stade WHO canine créés constituent également des critères significatifs (p-values des tests de Log-rank inférieures à 0,0001). On observe à nouveau deux tendances si l'on exclut le groupe IVa-Va : d'un côté les groupes Ia-IIa et Ib-IIb et de l'autre les groupes IIIa, IIIb et IVb-Vb avec une durée de survie spécifique plus courte. Cela est notamment illustré par le taux de survie spécifique à 1 an bien plus faible pour les seconds que l'on considère les chiens traités ou tous (Figure 117 & Tableau LXXX). La différence du groupe IVa-Va peut encore une fois être reliée au faible effectif (3 chiens).

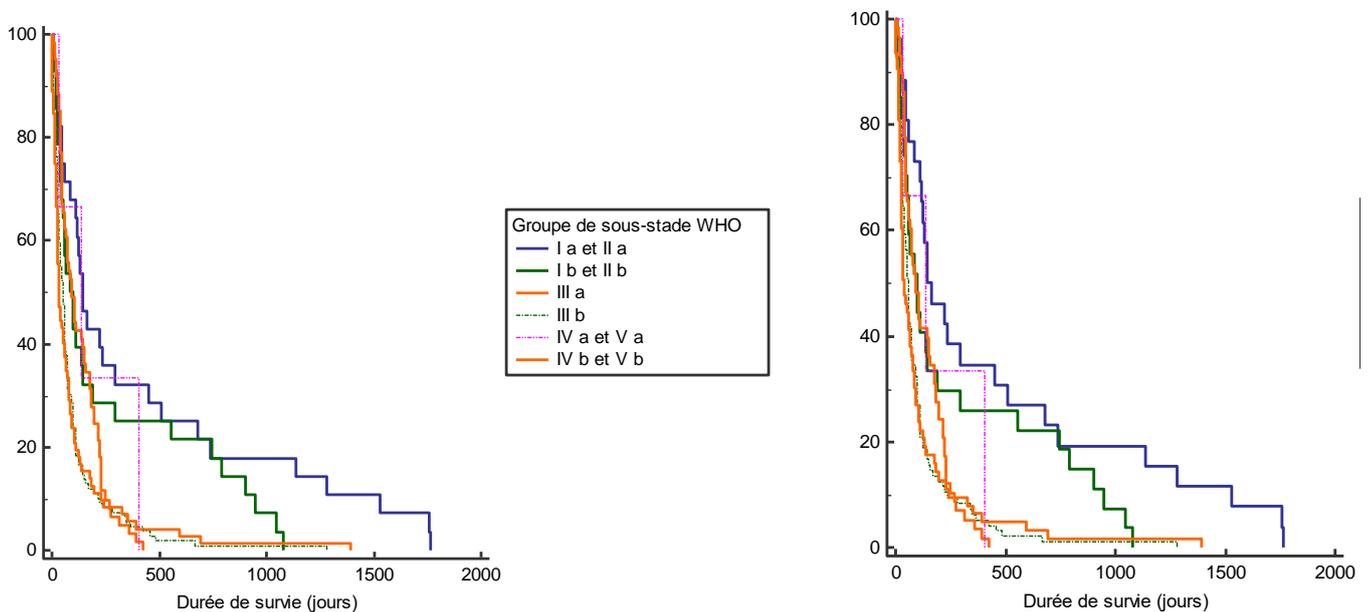


Figure 117 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de sous-stade WHO canine A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXX : Taux de survie spécifique à 1 an selon le groupe de sous-stade WHO canine

	Chiens étudiés (n=312)						Chiens traités (n=284)					
	Ia-IIa	Ib-IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb	Ia-IIa	Ib-IIb	IIIa	IIIb	IVa-Va	IVb-Vb
Taux de survie spécifique à 1 an	32,1%	25,0%	3,3%	4,6%	33,3%	5,6%	34,6%	33,3%	3,4%	5,2%	33,3%	6,3%

E - Classification Ann Arbor

En termes de survie spécifique, la classification Ann Arbor constitue dans notre étude un critère significativement pronostique pour les chiens atteints de lymphome (**Tableau LXXXI**).

Tableau LXXXI : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence de la classification Ann Arbor dans la durée de survie spécifique (les résultats significatifs (p -value $<0,05$) sont surlignés en gris)

Classification Ann Arbor	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Stade clinique Ann Arbor	0,0003	0,0002
Groupe de stade Ann Arbor	0,0001	0,0001
Sous-stade clinique Ann Arbor	<0,0001	<0,0001
Groupe de sous-stade Ann Arbor	<0,0001	<0,0001

1. Stade clinique

Le stade clinique Ann Arbor constitue un facteur pronostique significatif dans notre étude comme le montrent les p-values des tests de Log-rank : 0,0003 pour l'ensemble des chiens étudiés et 0,0002 pour les chiens traités). On note également que les durées de survie spécifique sont bien distinctes entre les quatre stades utilisés (**Figure 118 & Tableau LXXXII**).

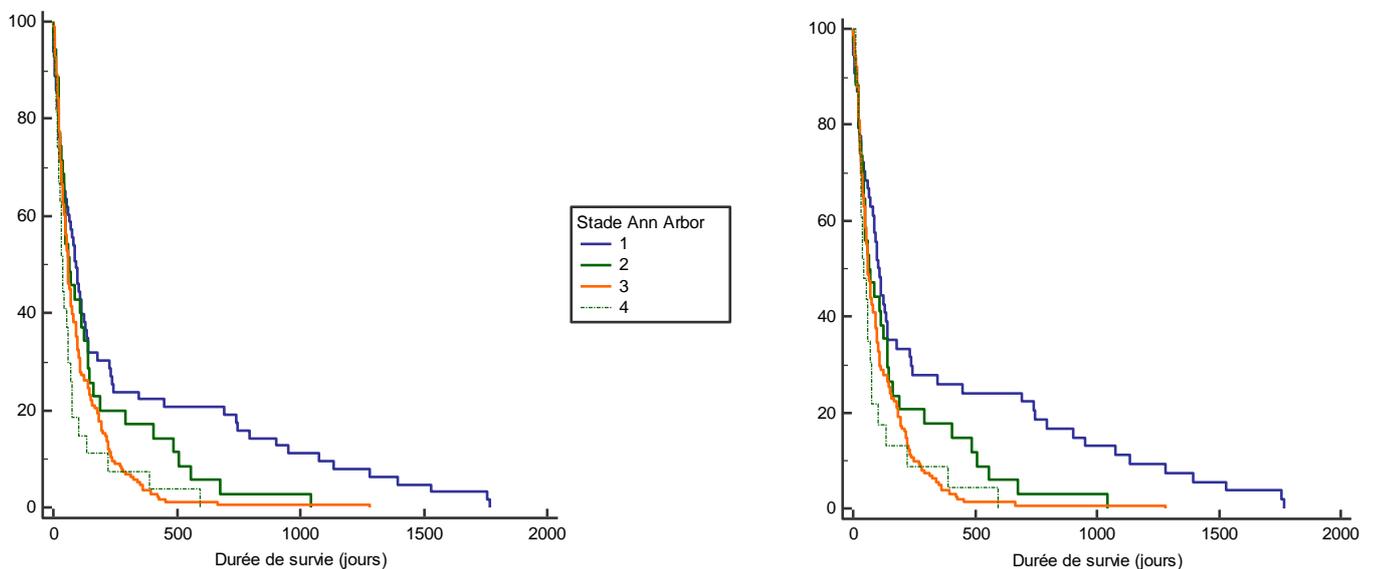


Figure 118 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le stade clinique Ann Arbor A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXXII : Moyennes de durée de survie spécifique selon le stade clinique Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Moyenne de durée de survie spécifique	302,9 jours	166,2 jours	105,3 jours	81 jours	345,1 jours	170,5 jours	111,7 jours	94,1 jours

On observe par la comparaison statistique deux à deux des courbes de survie spécifique selon le stade clinique Ann Arbor (**Tableau LXXXIII**) que seul le pronostic du stade 1 est différent significativement des autres en ce qui concerne la durée de survie spécifique et ce uniquement avec les stades 3 et 4.

Tableau LXXXIII : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade Ann Arbor pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Stade Ann Arbor	1	2	3	4
1		0,3000	<0,0001	<0,0001
2			0,6320	0,1430
3				0,3870
4				

2. Groupe de stade

Il apparaît également que les groupes de stade clinique Ann Arbor créés sont significatifs en termes de pronostic en ce qui concerne la survie spécifique (p-values de 0,0001). Les courbes de Kaplan-Meier mettent en évidence des taux de survie spécifique nettement supérieurs pour le groupe des stades 1 et 2 vis-à-vis du groupe des stades 3 et 4 (**Figure 119**).

On note également une différence entre les médianes de survie spécifique des deux groupes que ce soit dans le cas de l'ensemble des chiens étudiés ou pour les seuls chiens traités. Pour les taux de survie, bien qu'ils soient similaires à 1 mois, on observe rapidement une différence notable (**Tableau LXXXIV**).

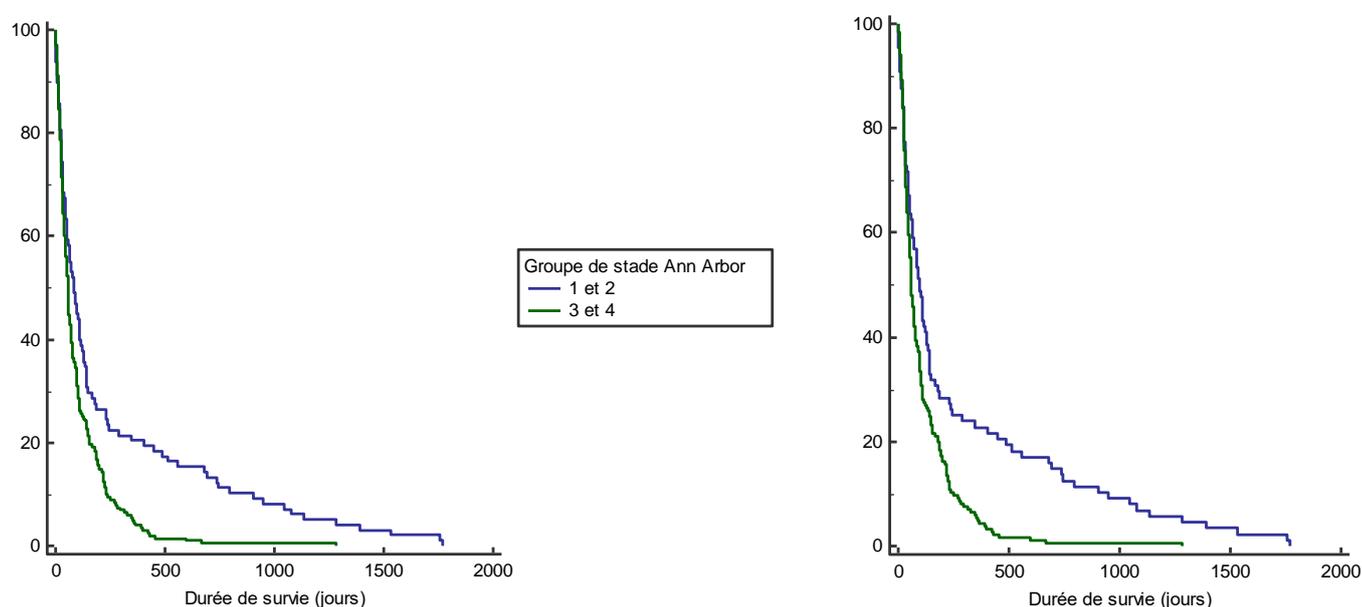


Figure 119 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de stade Ann Arbor A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXXIV : Taux et médianes de survie spécifique selon le groupe de stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	1 et 2	3 et 4	1 et 2	3 et 4
Taux de survie à 1 mois	72,4%	68,8%	77,3%	72,2%
Taux de survie à 6 mois	27,6%	18,3%	30,0%	19,8%
Taux de survie à 1 an	20,4%	4,0%	22,7%	4,3%
Taux de survie à 2 ans	13,3%	0,5%	14,8%	0,5%
Médiane de survie spécifique	84 jours	57 jours	96 jours	59 jours

3. Sous-stade clinique

Concernant le sous-stade clinique Ann Arbor, il apparaît lui aussi comme un critère statistiquement significatif quand on s'intéresse à la survie spécifique (p-values des tests de Log-rank inférieures à 0,0001). On observe notamment une médiane de rémission deux fois plus importante associée à des taux de survie supérieurs lors d'un sous-stade clinique *a* (**Figure 120 & Tableau LXXXV**).

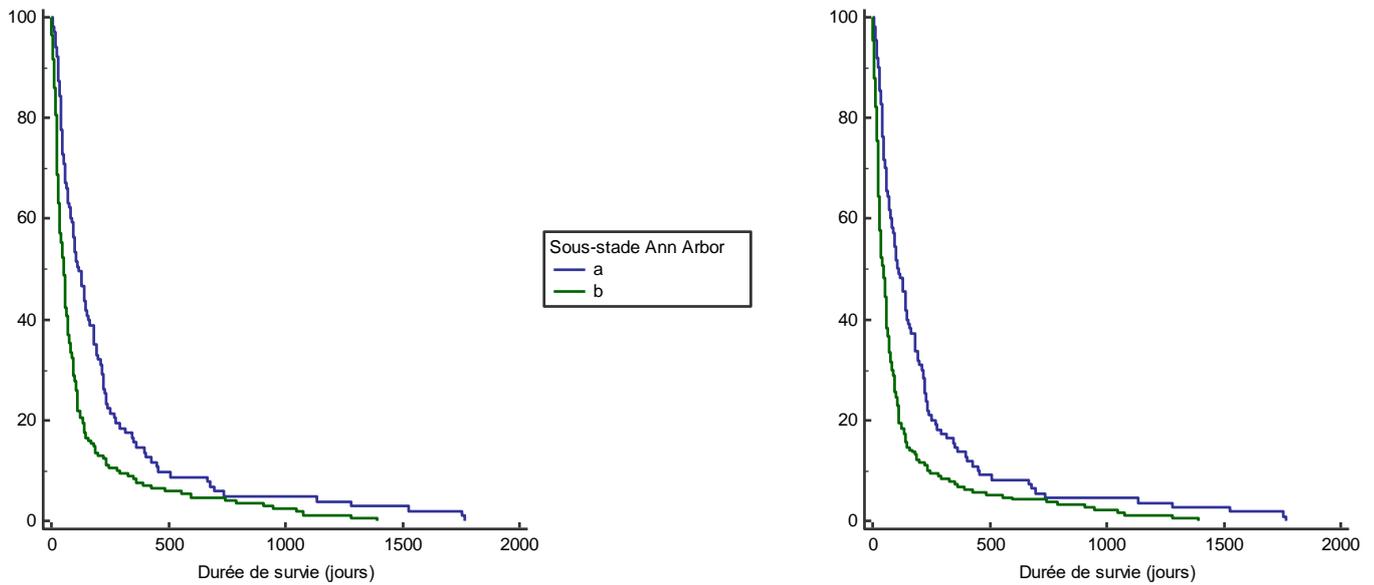


Figure 120 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le sous-stade clinique Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXXV : Taux et médianes de survie spécifique selon le sous-stade clinique Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)		Chiens traités (n=284)	
	Sous-stade a	Sous-stade b	Sous-stade a	Sous-stade b
Taux de survie à 1 mois	87,3%	59,7%	89,3%	65,3%
Taux de survie à 6 mois	35,5%	13,1%	36,9%	14,7%
Taux de survie à 1 an	13,6%	6,8%	14,6%	7,6%
Taux de survie à 2 ans	5,5%	4,2%	5,8%	4,7%
Médiane de survie spécifique	102 jours	42 jours	105 jours	51 jours

La comparaison statistique deux à deux des courbes de survie spécifique selon la combinaison du stade et sous-stade clinique Ann Arbor est résumée dans le **Tableau LXXXVI**. On observe alors qu'aucun stade n'est statistiquement différent des autres dans ceux ayant un sous-stade a. Le stade 1a est significativement différent des sous-stades b excepté pour les chiens de stade 1. On note aussi que le stade 3a est associé à un pronostic de durée de survie spécifique statistiquement différent de celui des stades 3b et 4b, tout comme les stades 1b et 3b entre eux.

Tableau LXXXVI : Valeurs des p-values de la comparaison deux à deux des durées de survie spécifique selon le stade et le sous-stade Ann Arbor combinés pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312)

Sous-stade Ann Arbor	Stade Ann Arbor	a				b			
		1	2	3	4	1	2	3	4
a	1		0,6095	0,0648	0,9999	0,1155	0,0265	<0,001	<0,001
	2			0,9992	0,9999	0,9997	0,9131	0,1506	0,1393
	3				0,9999	0,9999	0,9627	0,0051	0,0424
	4					0,9999	0,9980	0,9765	0,9564
b	1						0,9686	0,0444	0,0879
	2							0,9046	0,8041
	3								0,9988
	4								

4. Groupe de sous-stade

Les groupes de sous-stade Ann Arbor créés se présentent aussi comme des facteurs pronostiques significatifs en termes de survie spécifique (p-values des tests de Log-rank inférieures à 0,0001). Ici encore chaque groupe semble se distinguer des autres en termes de taux de survie et moyenne de durée de survie spécifique. (**Figure 121 & Tableau LXXXVII**).

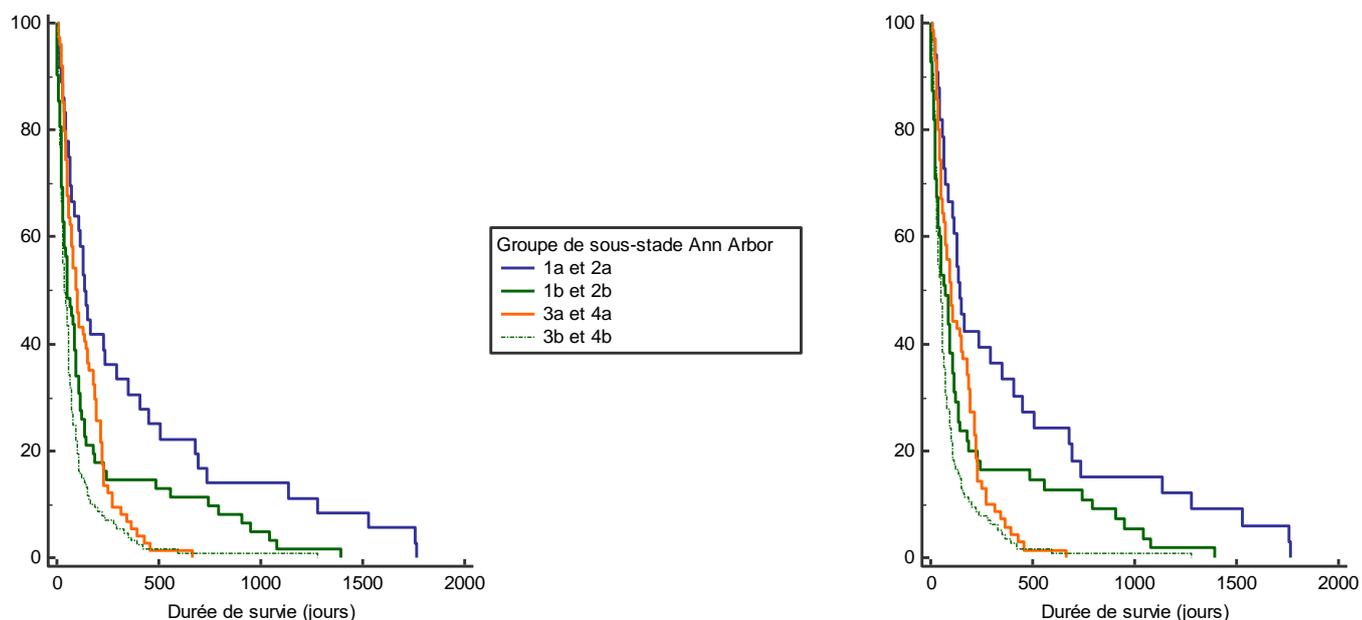


Figure 121 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le groupe de sous-stade Ann Arbor
A gauche pour l'ensemble des chiens étudiés (n=312), à droite pour les chiens traités (n=284)

Tableau LXXXVII : Moyennes de durée de survie spécifique selon le groupe de sous-stade Ann Arbor

	Chiens étudiés (n=312)				Chiens traités (n=284)			
	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b	1a-2a	1b-2b	3a-4a	3b-4b
Moyenne de durée de survie spécifique	379,4 jours	181,3 jours	138,1 jours	81,5 jours	406,2 jours	200,1 jours	142,0 jours	89,7 jours

F - Thérapeutique

Dans notre étude, tous les facteurs thérapeutiques sont significativement liés au pronostic en termes de survie spécifique (**Tableau LXXXVIII**).

Tableau LXXXVIII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence des facteurs thérapeutiques dans la durée de survie spécifique (les résultats significatifs (p-value <0,05) sont surlignés en gris)

Facteurs thérapeutiques	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Traitement ou non	<0,0001	--
Type de traitement	--	<0,0001
Réponse thérapeutique	--	<0,0001

1. Traitement

La mise en place d'un traitement contribue de manière statistiquement significative (p-value des tests de Log-Rank inférieure à 0,0001) en ce qui concerne la survie spécifique (**Figure 122**). En l'absence de traitement, les courbes de Kaplan-Meier montrent des taux de survie bien plus faibles avec une médiane de survie bien plus courte (16 jours) contre 68 jours lorsqu'un traitement est mis en place (**Tableau LXXXIX**).

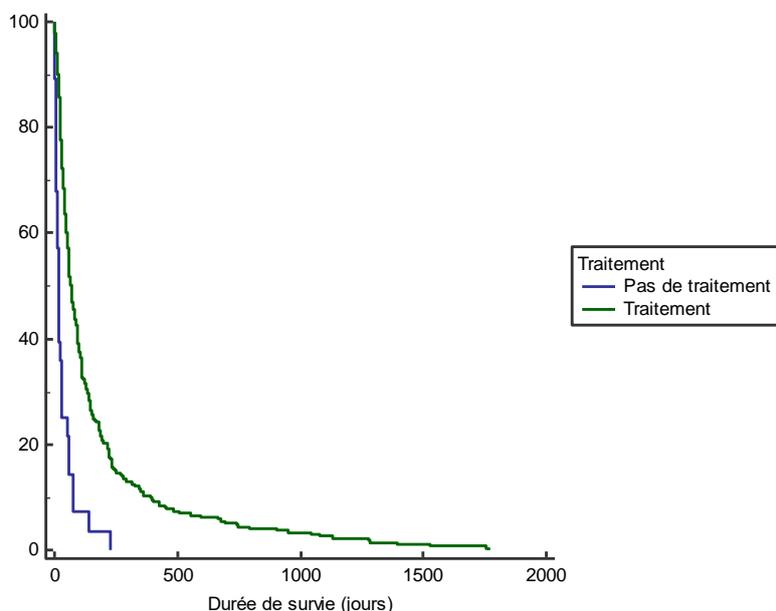


Figure 122 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la mise en place d'un traitement ou non pour les chiens étudiés (n=312)

Tableau LXXXIX : Taux et médianes de survie spécifique selon la mise en place ou non d'un traitement

	Traitement	Absence de traitement
Taux de survie à 1 mois	74,4%	25,0%
Taux de survie à 6 mois	23,1%	3,6%
Taux de survie à 1 an	10,3%	0%
Taux de survie à 2 ans	10,3%	0%
Médiane de survie spécifique	68 jours	16 jours

2. Type de traitement

Le type de traitement instauré constitue un critère statistiquement significatif en termes de survie spécifique dans notre étude avec une p-value des tests de log-rank inférieure à 0,0001. On observe que si la prise en charge chirurgicale présente les meilleurs taux de survie à long terme, les chiens traités par chimiothérapie qui bénéficient de la meilleure médiane de survie spécifique avec 179 jours (**Figure 123 & Tableau XC**).

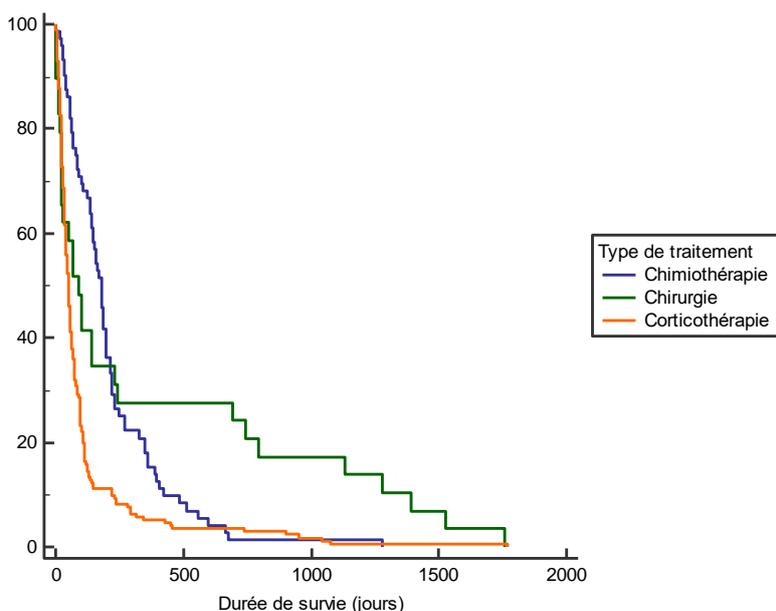


Figure 123 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon le type de traitement instauré pour les chiens traités (n=284)

Tableau XC : Taux et médianes de survie spécifique selon le type de traitement instauré

	Chirurgie	Chimiothérapie	Corticothérapie
Taux de survie à 1 mois	62,1%	93,1%	59,0%
Taux de survie à 6 mois	34,5%	47,2%	9,5%
Taux de survie à 1 an	27,6%	15,3%	4,5%
Taux de survie à 2 ans	24,1%	1,4%	3,0%
Médiane de survie spécifique	90 jours	179 jours	49 jours

3. Réponse thérapeutique

En ce qui concerne la réponse thérapeutique, une significativité statistique a également été mise en évidence (p-value inférieure à 0,0001). Les courbes de Kaplan-Meier montrent notamment une durée de survie spécifique bien supérieure en cas de rémission complète avec une médiane de survie de 292 jours (**Figure 124 & Tableau XCI**).

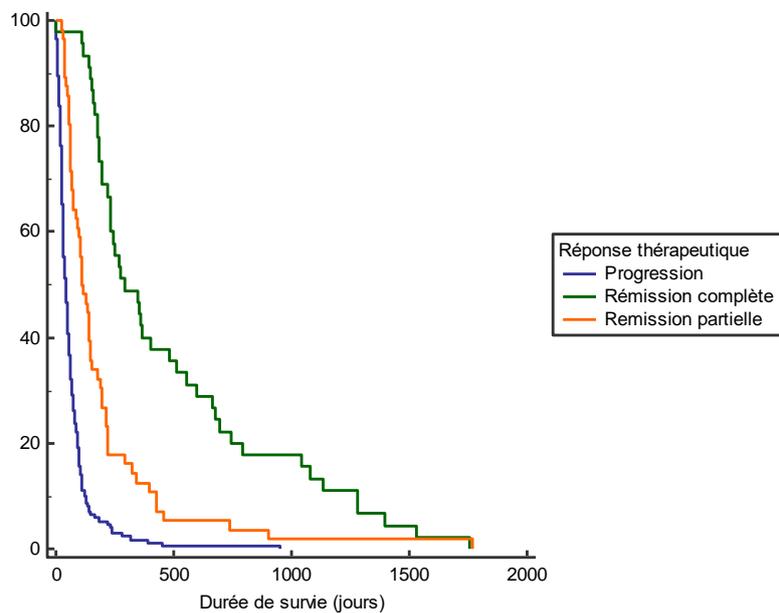


Figure 124 : Courbes de Kaplan-Meier des durées de survie spécifique selon la réponse thérapeutique pour les chiens étudiés (n=284)

Tableau XCI : Taux et médianes de survie spécifique selon la réponse thérapeutique observée

	Progression	Rémission partielle	Rémission complète
Taux de survie à 1 mois	56,0%	96,4%	97,8%
Taux de survie à 6 mois	5,5%	32,1%	40,0%
Taux de survie à 1 an	1,5%	12,5%	15,6%
Taux de survie à 2 ans	0,5%	5,4%	6,7%
Médiane de survie spécifique	42 jours	110 jours	292 jours

G - Immunophénotype

Le phénotype B/T des lymphomes étudiés n'a pas d'influence pronostique significative dans notre série sur la durée de survie globale avec des p-values de 0,2241 et 0,1122 respectivement pour l'ensemble des chiens étudiés et pour les chiens traités (**Tableau XCII**).

Tableau XCII : Résultats des tests de log-rank définissant l'influence du phénotype dans la durée de survie spécifique

	p-value de l'ensemble des chiens étudiés (n=312)	p-value de l'ensemble des chiens traités (n=284)
Phénotype	0,2241	0,1122

BILAN – ETUDE EXPERIMENTALE

L'analyse de notre cohorte montre que le lymphome non-Hodgkinien (LNH) canin touche principalement les animaux d'âge moyen et de grande race notamment Berger Allemand, Rottweiler et Boxer sans prédisposition de sexe avec une prédominance majeure des lymphomes B.

La présentation la plus courante est celle d'une adénomégalie généralisée avec présence de signes généraux souvent associée à une modification hématologique (50% des cas) et biochimique (30% des cas). D'un point de vue clinique, ces lymphomes sont dans plus de la moitié des cas de stade 3 d'après la classification WHO et Ann Arbor. On note cependant une tendance de la classification WHO à surclasser par rapport à la classification Ann Arbor.

En termes de traitement, la majorité des chiens ont eu une prise en charge thérapeutique notamment par corticothérapie. Cependant, seul un peu plus d'un tiers des cas a connu une rémission partielle ou complète avec un meilleur taux de réponse pour les animaux traités par chimiothérapie. Ce sont également ces chiens qui possèdent la meilleure médiane de survie.

La durée de rémission est influencée de manière significative par le nombre d'aires ganglionnaires atteintes ainsi que par la localisation de l'adénomégalie vis-à-vis du diaphragme autant à l'échelle de l'ensemble de la cohorte que des seuls animaux traités tandis que la présence d'une adénomégalie n'est statistiquement pronostique que chez ces derniers. Notre étude montre également que parmi les atteintes organiques seule l'atteinte hépatique est significativement associée à une durée de rémission plus courte. Si la présence de signes généraux est corrélée à un pronostic plus défavorable, notre travail montre que l'anorexie, l'amaigrissement et la thrombopénie sont les seuls signes associés à une durée de rémission significativement différente parmi ceux testés.

Les durées de survie globale et spécifique sont également significativement reliées au nombre d'aires ganglionnaires atteintes et à la localisation de l'adénomégalie vis-à-vis du diaphragme ainsi qu'à la présence d'une atteinte hépatique ou pulmonaire. Notre travail montre aussi que la présence de signes généraux et notamment une anorexie, un amaigrissement, une diarrhée et une thrombopénie influencent significativement les durées de survie chez l'ensemble des chiens étudiés comme chez les seuls chiens traités. A contrario, une hyperthermie et la présence de vomissements sont associées à des durées de survie significativement différentes, excepté respectivement pour la durée de survie globale et spécifique de tous les chiens.

En ce qui concerne les classifications WHO et Ann Arbor, celles-ci sont globalement des facteurs pronostiques significatifs en termes de durée de rémission et de durées de survies globale et spécifique. Le même résultat est mis en évidence pour les sous-stades et les groupes de stades et sous-stades considérés. De plus, le stade 3a selon Ann Arbor est associé à un pronostic de durée de survie spécifique statistiquement différent de celui des stades 3b et 4b.

DISCUSSION

I / LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude rétrospective se base sur des cas de lymphome canin provenant du LHA d'Oniris. Ces cas proviennent d'un grand nombre d'établissements vétérinaires privés et du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire Oniris. Cette grande diversité associée au caractère rétrospectif de l'étude constitue un biais important caractérisé par plusieurs défauts :

- Un bilan d'extension complet (thoracique, abdominal et médullaire) n'est pas réalisé de manière systématique par les vétérinaires traitants. On note notamment dans notre étude qu'un myélogramme a été réalisé chez seulement 3 chiens. Ceci participe à une probable sous-estimation du nombre de cas de stade IV et V selon la classification WHO canine et de stade 4 selon la classification Ann Arbor.
- Des analyses sanguines n'ont pas été systématiquement réalisées au diagnostic avec moins de la moitié des cas ayant eu une numération formule sanguine et légèrement plus d'un tiers le dosage d'au moins un paramètre biochimique dont seulement 26 chiens ayant eu un dosage de leur calcémie sanguine. Le nombre de chiens de sous-stade clinique *b* selon la classification WHO canine est donc probablement sous-estimé.

Malgré cela, il a été choisi de conserver les cas n'ayant pas eu un bilan d'extension exhaustif afin de maximiser le nombre de cas pouvant être inclus dans notre étude à des fins statistiques. De plus, ceci se rapproche plus d'une pratique vétérinaire de terrain où une exploration systématique est rarement réalisée en dehors de quelques centres spécialisés. Il serait cependant intéressant de recommencer l'analyse statistique réalisée dans notre étude en ne tenant compte que des chiens ayant eu a minima une exploration par imagerie thoracique et abdominale ce qui n'a pu être réalisé ici par contrainte de temps.

De façon similaire, aucune standardisation de la prise en charge thérapeutique n'existe actuellement en médecine vétérinaire. Associé aux contraintes financières et médicales particulières du milieu vétérinaire, ceci conduit à un nombre important de chiens traités uniquement par corticothérapie (176 chiens) ou non traités (28 chiens) ainsi qu'à une grande variété des protocoles de chimiothérapie mis en place.

Une autre limite de cette étude se situe dans l'absence de définition pour l'espèce canine de critères cliniques précis pour la détermination du sous-stade clinique à la différence du sous-stade clinique Ann Arbor chez l'Homme. Par comparaison avec cela nous avons choisi de considérer tous les signes cliniques rapportés au moment du diagnostic, cependant il serait intéressant de déterminer dans des études ultérieures des critères plus spécifiques adaptés à l'espèce canine.

II / CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Notre étude propose une analyse rétrospective avec suivi clinique d'une cohorte de 312 cas de lymphomes canins et présente donc une pertinence statistique suffisante permettant d'être comparée aux publications antérieures.

Dans notre population, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 8,25 ans avec un âge médian à 7,94 ans ce qui est en accord avec la littérature (**TESKE, 1994; DOBSON *et al.*, 2001; MERLO *et al.*, 2008; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; GRUNTZIG *et al.*, 2016**). Dans notre étude, la répartition en fonction du sexe est globalement équilibrée avec une légère prédominance des individus mâles (51,3%) ce qui est conforme à la littérature (**TESKE, 1994; DOBSON *et al.*, 2001; JAGIELSKI *et al.*, 2002; MERLO *et al.*, 2008; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ERNST *et al.*, 2016**). Cependant, nous ne retrouvons pas les signes d'un possible effet protecteur des œstrogènes (**VILLAMIL *et al.*, 2009; BELANGER *et al.*, 2017; OBERBAUER, BELANGER et FAMULA, 2019**), les individus femelles entières représentant 31,4% des cas.

En ce qui concerne la répartition des races, celle-ci est hétérogène avec notamment une prédominance de cas de races Labrador Retriever, Boxer, Berger Allemand et Rottweiler comme rapporté par plusieurs études.

Cependant, si la proportion des trois dernières dans notre étude est supérieure à celle de notre population canine française de référence, le Labrador Retriever est présent dans une proportion similaire à celle de la population canine ne montrant donc pas de prédisposition de cette race pour le lymphome contrairement à l'étude de Comazzi *et al.* De la même façon, on ne retrouve pas dans des proportions importantes d'autres races rapportées comme prédisposées telles que les Bouviers Bernois ou les Bulls Terriers (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ERNST *et al.*, 2016; COMAZZI *et al.*, 2018; JANKOWSKA *et al.*, 2019**). De plus, notre étude laisse supposer que cette tumeur touche particulièrement les chiens de grandes races : les races Caniche et Yorkshire Terrier bien que prédominantes dans la population canine française sont sous-représentées dans notre étude et 35,6% des cas étudiés sont d'un format compris entre 26 et 40kg. Cette tendance se retrouve également dans certaines publications précédentes (**DOBSON *et al.*, 2001; ERNST *et al.*, 2016**).

La présence d'une adénomégalie est rapportée chez 87,5% des chiens de notre étude, un chiffre qui concorde avec la littérature et notamment l'étude de Ponce *et al* de 2010 rapportant une adénomégalie pour 82,4% des cas (**FLORY *et al.*, 2007; PONCE *et al.*, 2010**). Quand elle est présente, elle est le plus souvent généralisée (73,6%) parmi les cas étudiés ce qui concorde avec les résultats obtenus dans l'étude de Flory *et al* de 2007 (**FLORY *et al.*, 2007**).

Des analyses sanguines hématologiques et biochimiques ont été réalisées pour respectivement environ 150 et 100 chiens avec des variations selon les paramètres évalués, ce qui ne représente que la moitié et un tiers des cas totaux. En ce qui concerne les modifications hématologiques, les anomalies le plus souvent retrouvées sont une leucocytose et une anémie avec respectivement 23,8% et 20,5% des cas évalués, soit des taux plus faibles que ceux rapportés dans la littérature : environ 45% pour les anémies et 35% pour les leucocytoses (**TESKE, 1994; GAVAZZA *et al.*, 2008; MILLER *et al.*, 2009; MARTINI *et al.*, 2015; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**). Une thrombocytopénie est également rapportée dans environ 50% des cas dans la littérature alors que seuls 8,6% des chiens évalués présentent cette anomalie dans notre étude (**TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; MARTINI *et al.*, 2015**). Concernant les modifications biochimiques, les PAL et les ALAT sont les paramètres mesurés étant le plus souvent modifiés dans notre étude avec une augmentation dans respectivement 28,9% et 18,2% des cas évalués, en grande partie dans les cas d'atteintes hépatiques comme décrit dans plusieurs publications (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016**). La calcémie est également dans la littérature un facteur souvent augmenté (**TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ERNST *et al.*, 2016**). Cependant, dans notre étude, seuls 7,7% soit 2 des chiens évalués présentent une hypercalcémie, mais ceci est à prendre avec précaution en raison du faible nombre de chiens ayant vu leur calcémie dosée (26 cas).

Dans notre étude, le stade clinique WHO prédominant est le stade III avec 57% des cas. Cette valeur est cohérente avec celle obtenue dans plusieurs publications (**TESKE, 1994; DOBSON *et al.*, 2001; JAGIELSKI *et al.*, 2002; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI *et al.*, 2013**). Certaines études rapportent cependant une plus grande proportion des stades IV et V que dans notre étude (respectivement 18,9% et 5,8%), notamment quand les moyens d'investigations mis en place sont importants (**FLORY *et al.*, 2007; GAVAZZA *et al.*, 2008**). Concernant le sous-stade clinique, la majorité de notre cohorte (69,6%) présente un sous-stade *b* au moment du diagnostic, une tendance plutôt opposée à ce que l'on retrouve dans la littérature malgré une grande variabilité des répartitions entre sous-stade *a* et *b* dans les publications (**DOBSON *et al.*, 2001; JAGIELSKI *et al.*, 2002; WIEDEMANN *et al.*, 2005; LANA *et al.*, 2006; FLORY *et al.*, 2007; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; NEUWALD *et al.*, 2014**). Cette grande disparité pourrait s'expliquer par l'absence de définition précise dans la classification WHO canine des signes systémiques à considérer pour l'établissement du sous-stade *b* laissant ce choix à l'appréciation du vétérinaire (**BARBER et WEISHAAR, 2014**).

Pour les animaux n'ayant pas reçu de traitement, aucune rémission spontanée n'est observée et la médiane de survie est de 16,5 jours avec des survies post-diagnostic comprises entre 0 et 76 jours en dehors de deux cas ayant une survie à 138 et 229 jours. Ceci est plus faible que les données de la littérature annonçant une survie entre 30 et 45 jours (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Pour les animaux traités par corticothérapie, uniquement 28,2% présentent une rémission partielle ou complète ce qui se situe dans la moyenne de la littérature (**SQUIRE et BUSH, 1973; BELL *et al.*, 1984; TESKE, 1994**).

La survie médiane post-traitement de 54 jours est légèrement en-dessous des valeurs rapportées (60 à 90 jours) par les publications (**ZANDVLIET, 2016**).

En ce qui concerne la chimiothérapie, on observe un taux de rémission plus important de 74,4% avec une durée moyenne de rémission de 161 jours en accord avec la littérature vétérinaire (**DOBSON *et al.*, 2001; GAVAZZA *et al.*, 2008; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016**). Cependant, la comparaison avec la littérature est à prendre avec précaution en raison de la très grande variété des protocoles appliqués. Si l'on s'intéresse au traitement COP qui est celui le plus couramment utilisé dans notre étude, Cotter rapporte un taux de rémission à 75% pour une médiane de rémission d'environ 180 jours tandis que Dobson et al rapporte 76% de rémission avec une médiane à 159 (**COTTER, 1983; DOBSON *et al.*, 2001**).

Enfin, dans la cohorte étudiée on observe une forte prédominance des lymphomes B qui représentent 75,3% des cas, un phénomène retrouvé dans de nombreuses publications antérieures (**TESKE, 1994; DOBSON *et al.*, 2001; PONCE *et al.*, 2010; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI *et al.*, 2013; ERNST *et al.*, 2016; ZANDVLIET, 2016; COMAZZI *et al.*, 2018**).

III / FACTEURS PRONOSTIQUES

Dans notre étude, l'âge, le sexe, la race et le format ne sont pas des critères pronostiques significatifs ce qui est en accord avec la littérature (**DOBSON *et al.*, 2001; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016**). Cependant, dans celle-ci le rôle pronostique du sexe ne fait pas consensus. En effet, certaines publications rapportent un meilleur pronostic pour les individus femelles (**MACEWEN *et al.*, 1987; KELLER *et al.*, 1993**) mais cette tendance n'est pas confirmée par d'autres études plus récentes (**DOBSON *et al.*, 2001; MILLER *et al.*, 2009; ROMANO *et al.*, 2016; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018**). Un âge avancé est également rapporté comme facteur pronostique par quelques études (**JAGIELSKI *et al.*, 2002; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018**).

Contrairement à l'adénomégalie qui possède dans notre étude une pertinence pronostique seulement pour la durée de rémission des chiens traités, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes est lui significatif autant en termes de rémission que pour les survies globale et spécifique. Ce phénomène peut être rapproché du moins bon pronostic des lymphomes touchant plusieurs nœuds lymphatiques chez le chien rapporté par la littérature vétérinaire (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; VALLI, BIENZLE et MEUTEN, 2017**) mais également de l'importance de ce critère dans la classification Ann Arbor chez l'Homme (**ROSENBERG, 1977; ARMITAGE, 2005**). Notre étude montre également que la localisation de l'adénomégalie vis-à-vis du diaphragme constitue un critère pronostique significatif avec des taux de rémission et survie à 2 ans nettement diminués lors d'une atteinte bilatérale. Cette influence est concordante avec la littérature humaine où une telle atteinte implique un stade clinique Ann Arbor (3 ou 4) et donc un score IPI plus élevé, ce que de nombreuses publications relient à un pronostic plus sombre (**ROSENBERG, 1977; The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Projet, 1993; ARMITAGE, 2005; STATHIS et DOGAN, 2016**). Notre étude semble donc montrer que le score IPI serait applicable chez le chien ce qui n'a encore jamais été étudié à notre connaissance.

Si tous les autres signes cliniques observés dans la cohorte étudiée ont déjà été rapportés dans la littérature vétérinaire en lien avec le lymphome canin (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; BARBER et WEISHAAR, 2014**), il n'existe pas à notre connaissance d'étude portant sur leur pertinence pronostique individuelle. Dans notre étude, la majorité des signes généraux étant statistiquement associés au pronostic sont de nature digestive : anorexie/dysorexie, amaigrissement, vomissements et diarrhée. Notre étude montre toutefois également une influence significative de l'apathie/abattement ainsi que de l'hyperthermie. Ceci est cohérent avec la littérature humaine où la présence d'une hyperthermie supérieure à 38°C constitue l'un des critères conditionnant le passage en sous-stade clinique *b* dans la classification Ann Arbor (**ROSENBERG, 1977; ANSELL et ARMITAGE, 2005; ARMITAGE, 2005**).

De manière générale, la présence de signes généraux est corrélée de manière significative à une durée de rémission et de survie diminuée en accord avec la littérature vétérinaire (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Dans notre étude, la présence d'une atteinte hépatique est associée significativement à un plus mauvais pronostic que ce soit en termes de rémission ou de survie ce qui va à l'encontre des résultats publiés par Nerschbach et al à partir de 186 chiens (**NERSCHBACH et al., 2016**). Dans cette même étude et en accord avec nos résultats aucune influence pronostique significative d'une atteinte médullaire ou splénique n'est relevée. Ceci va dans le sens de ne pas regrouper dans un même stade clinique les atteintes hépatiques et spléniques, contrairement à ce qui était proposé jusqu'ici chez le chien et en se rapprochant davantage de la classification Ann Arbor.

Parmi les paramètres hématologiques, seule une thrombocytopénie apparaît comme significativement associée au pronostic dans notre étude (sauf pour la survie spécifique des animaux traités où l'association n'est pas formellement prouvée mais avec une p-value de 0,0541). Cette association de la thrombopénie avec le pronostic est retrouvée dans l'étude de Childress et al avec un OR de 6,88 en cas de thrombocytopénie mais ne fait pas consensus (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018**). Dans la littérature, la présence d'une anémie est fortement reliée à un mauvais pronostic ce qui n'est pas montré dans notre étude (**TESKE, 1994; ABBO et LUCROY, 2007; MILLER et al., 2009; MARCONATO et al., 2011; ROMANO et al., 2016**).

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, aucun d'eux dans notre étude ne se présente comme un critère pronostique significatif. Si la littérature ne rapporte pas d'influence pour le dosage des enzymes hépatiques ou la créatininémie comme dans notre cas, il n'en est pas de même pour l'urémie et la calcémie. En effet, si une seule étude montre une survie réduite en cas d'hyperurémie (**SIMON et al., 2008**), plusieurs mettent en évidence une influence pronostique négative d'une hypercalcémie notamment par son lien fréquent avec les lymphomes d'immunophénotype T (**TESKE, 1994; GARRETT et al., 2002; MARCONATO et al., 2011; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ERNST et al., 2016**).

Si l'association entre la classification clinique WHO et le pronostic apparaît comme globalement statistiquement significative dans notre étude, nous retrouvons le manque de discrimination pronostique des différences stades cliniques évoqué dans la littérature vétérinaire (**COTTER, 1983; DOBSON et al., 2001; JAGIELSKI et al., 2002; HENRY, 2007; ROMANO et al., 2016**). Nous montrons notamment que pris deux à deux, seul le stade I se détache des stades III, IV et V en termes de pronostic.

Le sous-stade clinique constitue un facteur pronostique significatif tel que rapporté dans la littérature vétérinaire avec une survie deux fois plus longue pour les animaux de sous-stade clinique α (109 VS 51 jours pour l'ensemble des chiens étudiés, 116 VS 57 jours pour les chiens traités) (**KELLER et al., 1993; GARRETT et al., 2002; JAGIELSKI et al., 2002; HENRY, 2007; ROMANO et al., 2016**).

Ce manque de discrimination pronostique se retrouve lorsque l'on s'intéresse aux groupes de stade WHO que nous avons formés. En effet, dans notre cohorte, seul le groupe de bas stade (I et II ensemble) se détache de manière significative ce qui est en accord avec la littérature (**TESKE, 1994; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013**).

Concernant la prise en charge thérapeutique, notre étude rejoint la littérature vétérinaire en montrant une influence pronostique significative de la mise en place d'un traitement ainsi que du type de traitement instauré (**VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ZANDVLIET, 2016**). Notre étude montre notamment un taux de rémission bien plus important en cas de mise en place d'une chimiothérapie avec 74,4% des chiens présentant une rémission partielle ou complète. La chimiothérapie est associée à une meilleure médiane de survie globale (160,5 jours). Notre étude confirme également la valeur pronostique de la réponse initiale au traitement rapportée dans la littérature avec une médiane de survie significativement plus importante en cas de rémission complète (292 jours) ou partielle (110 jours) par rapport à une absence d'efficacité thérapeutique (42 jours) (**DOBSON et al., 2001; GARRETT et al., 2002; JAGIELSKI et al., 2002; WIEDEMANN et al., 2005; CHILDRESS, RAMOS-VARA et RUPLE, 2018**).

Enfin, dans notre étude le phénotype du lymphome n'apparaît pas comme un facteur significativement pronostique ce qui va à l'encontre de la littérature vétérinaire montrant un meilleur pronostic en cas de lymphome B (**DOBSON et al., 2001; MARCONATO et al., 2011; VALLI et al., 2011; VAIL, PINKERTON et YOUNG, 2013; ERNST et al., 2016; SAYAG, FURNEL-FLEURY et PONCE, 2018**).

IV / PERTINENCE DE LA CLASSIFICATION ANN ARBOR

Dans notre étude et à l'instar de la classification WHO canine, on observe que si la classification Ann Arbor constitue globalement un critère pronostique significatif, elle ne permet pas une distinction pronostique claire en fonction des différents stades. En effet, pris deux à deux, on observe seulement une différence significative du stade 1 avec les stades 3 et 4 pour notre cohorte ce qui va à l'encontre des résultats de l'application de cette classification en médecine humaine (**ROSENBERG, 1977; ARMITAGE, 2005**).

Néanmoins, on observe une différence significative lorsque l'on regroupe les stades 1 et 2 ensemble et 3 et 4 ensemble. Ceci montre un contraste en termes de pronostics de rémission et de survie entre les bas stades (1 et 2) et hauts stades (3 et 4) Ann Arbor pouvant apporter dans un contexte clinique plus de précision que ne permet actuellement la classification WHO canine dans laquelle le stade III ne se distingue pas des stades IV et V en termes de pronostic.

On note également que les stades *1b* et *2b* ont un pronostic similaire aux stades *3a* et *4a*. Dans notre étude, la présence de signes généraux au diagnostic péjore le pronostic, en accord avec la littérature humaine (**ROSENBERG, 1977; ARMITAGE, 2005**). Nous pouvons formuler l'hypothèse qu'à l'instar de ce qui se produit pour la classification WHO, le sous-stade clinique présente chez le chien une influence pronostique plus importante que le stade clinique dans la classification Ann Arbor.

L'emploi dans une pratique clinique courante de la classification Ann Arbor plutôt que la classification WHO si l'on démontre de manière prospective la supériorité de cette première pourrait modifier les habitudes des vétérinaires praticiens. Par exemple, une atteinte hépatique ou pulmonaire amenant à un stade clinique aussi élevé qu'un envahissement médullaire, ceci pourrait inciter les vétérinaires à rechercher davantage par échographie abdominale et radiographies thoraciques ces critères, ce qui est plus simple et moins invasif à effectuer qu'un myélogramme. Par ailleurs, l'importance dans la classification Ann Arbor d'évaluer l'extension de part et d'autre du diaphragme pourrait amener à une démocratisation d'une évaluation systématique complète de l'animal au moment du diagnostic.

Enfin, à la fois notre étude bibliographique comme notre étude expérimentale tendent à montrer qu'aujourd'hui rien ne justifie une classification en 5 stades pour les lymphomes canins. Il paraît plus prudent de réduire le nombre de stades des classifications afin de ne garder que ceux significativement différents en termes de pronostic. De ce point de vue, le sous-stade clinique paraît plus important à bien consigner et à prendre en compte pour informer le propriétaire du pronostic et décider ou non de tenter une chimiothérapie.

CONCLUSION

Le lymphome non-Hodgkinien représente un ensemble hétérogène d'entités qui constituent des cancers d'importance tant chez l'Homme que chez le chien.

Les similitudes de cette affection entre les deux espèces ont facilité les échanges constants entre médecines humaine et vétérinaire. La démocratisation et l'affinement des techniques de chimiothérapie fait face à la demande légitime des propriétaires de connaître le pronostic en ce qui concerne leur animal et sa maladie. Toutefois, la classification clinique actuelle ne fait pas consensus à ce sujet et ne permet pas une discrimination précise du pronostic sur la seule base clinique et c'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail.

Notre thèse est une étude rétrospective avec suivi clinique de 312 chiens présentant un lymphome. Que ce soit en termes de critères épidémiologiques ou par les facteurs pronostiques mis en évidence, notre cohorte est conforme à ce qui est connu chez le chien à travers les nombreuses publications vétérinaires disponibles sur les lymphomes.

L'objectif principal de notre thèse était d'évaluer pour des lymphomes canins l'intérêt d'utiliser la classification Ann Arbor, dérivée de la médecine humaine, pour tenter de mieux prédire la rémission ou la survie des animaux qu'avec la classification WHO actuellement utilisée chez le chien. A notre connaissance, c'est la première fois que cette question est investiguée chez le chien, alors qu'il est connu depuis longtemps dans cette espèce que la classification WHO est insuffisamment informative en termes de pronostic.

Dans notre travail, nous montrons que cette classification clinique peut être appliquée dans ce cas et fournit des informations pronostiques significatives. A l'instar de ce qu'il est décrit pour la classification WHO canine, il apparaît que le sous-stade clinique *a* ou *b* est aussi un facteur pronostique essentiel pour cette classification.

Dans notre étude, comme avec la classification WHO existante, les stades de la classification Ann Arbor, pris deux à deux ne sont pas tous significativement distincts en termes de pronostic. Les stades 1 Ann Arbor et I de la WHO se distinguent significativement des autres stades plus élevés. Mais pour la classification Ann Arbor, nous observons en plus une différence statistique entre les bas stades (1 et 2) et les hauts stades (3 et 4). De plus, le stade 3*a* (Ann Arbor) est associé à un pronostic de durée de survie spécifique statistiquement différent de celui des stades 3*b* et 4*b*.

Nous démontrons aussi ici, pour la première fois que le chien, l'intérêt, pour prédire le pronostic, de rechercher si les aires ganglionnaires envahies se localisent ou non de part et d'autre du diaphragme, comme il est d'usage chez l'homme. De plus, un autre critère encore jamais rapporté chez le chien mais bien connu en médecine humaine est l'intérêt pronostique de distinguer un envahissement hépatique d'un envahissement splénique, moins péjoratif. L'envahissement hépatique apparaît associé au pronostic dans notre série, alors que l'envahissement splénique n'apparaît pas comme un facteur pronostique. Nos résultats devraient donc inciter les vétérinaires à réaliser plus fréquemment des imageries chez les chiens atteints de lymphome, pour rechercher, notamment par échographie abdominale ou tomographie, un envahissement hépatique.

A notre connaissance, notre thèse constitue la première évaluation de la classification Ann Arbor pour l'espèce canine. Si les résultats obtenus sont nuancés, il apparaît néanmoins que les critères de la classification Ann Arbor pourraient servir de bases pour l'élaboration d'une nouvelle classification clinique du lymphome canin. Pour l'établir, des études complémentaires prospectives sont nécessaires, dans lesquelles l'évaluation clinique lors du diagnostic ainsi que les traitements mis en place seront standardisés.

ANNEXES

Annexe 1 : Base de données des 20 premiers cas étudiés

N°HISTO	SEXE	RACE	GROUPE RACIAL	FORMAT (kg)	DATE DE NAISSANCE	DATE DU DIAGNOSTIC HISTO	AGE AU DIAGNOSTIC	GROUPE D'AGE	ATTEINTE GANGLIONNAIRE
050308	M	Yorkshire Terrier	3	≤10	19/01/1990	25/01/2005	15,03	Groupe d'age 2	NL
050317	F	Beagle	6	11-25	13/05/2000	26/01/2005	4,71	Groupe d'age 1	pas NL
050923	M	Boxer	2	26-40	15/04/1996	08/03/2005	8,90	Groupe d'age 2	NL
051263	M	Croisé	inconnu	inconnu	15/07/1996	01/04/2005	8,72	Groupe d'age 2	NL
051391	M	Pointer	7	11-25	21/03/1995	11/04/2005	10,07	Groupe d'age 2	NL
051442	M	Beauceron	1	>40	05/02/2003	13/04/2005	2,19	Groupe d'age 1	NL
052188	MC	Croisé	inconnu	inconnu	21/05/1998	20/05/2005	7,00	Groupe d'age 1	pas NL
053221	M	Croisé	inconnu	inconnu	01/06/1999	01/09/2005	6,26	Groupe d'age 1	NL
053378	M	Labrador Retriever	8	26-40	10/03/1998	14/09/2005	7,52	Groupe d'age 1	pas NL
053419	M	Berger Allemand	1	26-40	15/11/1999	16/09/2005	5,84	Groupe d'age 1	NL
053593	F	Cocker Anglais	8	11-25	15/07/1994	29/09/2005	11,22	Groupe d'age 2	NL
053610	M	Whippet	10	≤10	01/03/1992	30/09/2005	13,59	Groupe d'age 2	NL
054522	M	Berger Allemand	1	26-40	03/06/1996	05/12/2005	9,51	Groupe d'age 2	NL
054523	M	Spitz	5	≤10	14/04/1994	05/12/2005	11,65	Groupe d'age 2	NL
054619	F	Golden Retriever	8	26-40	15/10/1998	09/12/2005	7,16	Groupe d'age 1	NL
054758	FC	Golden Retriever	8	26-40	09/03/1999	19/12/2005	6,79	Groupe d'age 1	NL
054868	F	Berger Allemand	1	26-40	01/01/1997	29/12/2005	9,00	Groupe d'age 2	NL
061090	M	Berger Allemand	1	26-40	08/11/1993	16/03/2006	12,36	Groupe d'age 2	NL
062013	M	Beauceron	1	>40	06/07/2001	29/05/2006	4,90	Groupe d'age 1	NL
062185	F	Bleu de gascogne	6	26-40	01/03/2003	07/06/2006	3,27	Groupe d'age 1	NL

Nombre aires ganglionnaires	Localisation adénomégalie	Aire concernée	Localisation adénomégalie 2	Rate	Foie	Moelle	Poumons	Autres
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
0	absente	absente	absente	rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	cou	cervicale D et G	crâniale	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	généralisée	généralisée	mixte	rate	foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	mandibulaires + pré-scapulaire D	cervicale D et G	crâniale	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
0	absente	absente	absente	non rate	non foie	non moelle	non poumons	digestif
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
0	absente	absente	absente	non rate	foie	non moelle	non poumons	pancréas
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
1	rétropharyngé G	cervicale G	crâniale	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	généralisée	généralisée	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	non moelle	non poumons	non
multiples	superficielle	superficielle	mixte	non rate	non foie	moelle	non poumons	non

Signes Généraux	Apathie /abattement	Anorexie/ dysorexie	Amaigrissement	Hyperthermie	Vomissements	Diarrhée	PuPd	Dyspnée	Autres signes généraux
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	pas anorexie	amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	anorexie	amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	Abdomen pendulaire
SG	apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	apathie	anorexie	amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	vomissements	diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	apathie	anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	épanchement abdominale
SG	apathie	pas anorexie	amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	apathie	anorexie	amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	dyspnée	pas autres signes
SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	Difficulté à déglutir
pas de SG	pas apathie	pas anorexie	pas amaigrissement	pas hyperthermie	pas vomissements	pas diarrhée	pas PUPD	pas dyspnée	pas autres signes

Modification hématologique	Leucocytes	Lymphocytes	GR	Plaquettes	Modification biochimie	ALAT	PA	UREE	CREAT	CALCEMIE
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
pas modif	leuco V.U	lympho V.U	GR V.U	thromb V.U	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
modif	leucocytose	lymphocytose	GR V.U	thromb V.U	modif	ALAT aug	PAI aug	UREE V.U	CREAT aug	Calcémie non éval
modif	leucopénie	lymphopénie	GR V.U	thromb V.U	modif	ALAT aug	PAI aug	UREE aug	CREAT V.U	Calcémie non éval
modif	leucocytose	lymphocytose	GR V.U	thromb V.U	pas modif	ALAT non éval	PAI non éval	UREE V.U	CREAT V.U	Cal V.U
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
modif	leuco V.U	lympho V.U	GR V.U	Thrombopénie	modif	ALAT aug	PAI aug	UREE aug	CREAT V.U	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
modif	leucocytose	lympho V.U	GR V.U	thromb V.U	pas modif	ALAT V.U	PAI V.U	UREE V.U	CREAT V.U	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
modif	leucocytose	lymphocytose	GR V.U	thromb V.U	modif	ALAT non éval	PAI non éval	UREE V.U	CREAT aug	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
pas modif	leuco V.U	lympho V.U	GR V.U	thromb V.U	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
modif	Leucopénie	lymphopénie	GR V.U	thromb V.U	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
non éval	leuco non éval	lympho non éval	GR non éval	thromb non éval	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval
pas modif	leuco V.U	lympho V.U	GR V.U	thromb V.U	non éval	ALAT non éval	PAI non éval	UREE non éval	CREAT non éval	Calcémie non éval

Stade WHO au Diag	Sous-stade clinique WHO	Stade + sous-stade WHO au diag	Groupe de stade WHO	Sous-groupe de stade WHO	Stade Ann Arbor	Stade Ann Arbor + sous-stade	Groupe de stade Ann Arbor	Sous-groupe de stade Ann Arbor	Traitement	Date mise en place TTT	Type TTT
III	a	III a	III	III a	3	3a	3 et 4	3a et 4a	Traitement	02/02/2005	Chimiothérapie
IV	b	IV b	IV et V	IV b et V b	1	1b	1 et 2	1b et 2b	Traitement	25/01/2005	Chirurgie
II	a	II a	I et II	I a et II a	2	2a	1 et 2	1a et 2a	Traitement	15/03/2005	Chimiothérapie
IV	b	IV b	IV et V	IV b et V b	4	4b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	09/04/2005	Chimiothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	14/04/2005	Corticothérapie
II	b	II b	I et II	I b et II b	2	2b	1 et 2	1b et 2b	Traitement	21/04/2005	Chimiothérapie
V	b	V b	IV et V	IV b et V b	1	1b	1 et 2	1b et 2b	pas traitement	21/05/2005	aucun
III	a	III a	III	III a	3	3a	3 et 4	3a et 4a	Traitement	08/09/2005	Chimiothérapie
V	b	V b	IV et V	IV b et V b	4	4b	3 et 4	3b et 4b	pas traitement	14/09/2005	aucun
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	30/09/2005	Chimiothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	06/10/2005	Corticothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	01/10/2005	Corticothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	22/12/2005	Chimiothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3a	3 et 4	3a et 4a	Traitement	05/12/2005	Chimiothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	03/12/2005	Corticothérapie
I	a	I a	I et II	I a et II a	1	1a	1 et 2	1a et 2a	Traitement	01/10/2005	Corticothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	Traitement	07/01/2006	Chimiothérapie
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	pas traitement	16/03/2006	aucun
III	b	III b	III	III b	3	3b	3 et 4	3b et 4b	pas traitement	29/05/2006	aucun
V	a	V a	IV et V	IV a et V a	4	4a	3 et 4	3a et 4a	Traitement	30/06/2006	Chimiothérapie

Type TTT (type chir)	Chimio vs pas chimio	cortico vs pas cortico	Protocole Chimio	Réponse au TTT	Réponse ou non rep au TTT	Date de progression	Durée de rémission	censure rémission 1	censure rémission 2
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission partielle	Réponse	17/06/2005	135	0	1
Splénectomie	Pas Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	25/01/2005	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission complète	Réponse	31/05/2006	442	0	0
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission partielle	Réponse	08/08/2005	121	0	1
Corticothérapie	Pas Chimiothérapie	Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	14/04/2005	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COPLA	Rémission partielle	Réponse	18/10/2005	180	0	1
aucun	Pas Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	21/05/2005	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission partielle	Réponse	15/11/2005	68	0	1
aucun	Pas Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	14/09/2005	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COPLA	Rémission partielle	Réponse	15/04/2006	197	0	1
Corticothérapie	Pas Chimiothérapie	Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	06/10/2005	0	1	1
Corticothérapie	Pas Chimiothérapie	Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	01/10/2005	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission partielle	Réponse	12/01/2006	21	0	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission partielle	Réponse	22/05/2006	168	0	1
Corticothérapie	Pas Chimiothérapie	Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	03/12/2005	0	1	1
Corticothérapie	Pas Chimiothérapie	Corticothérapie	pas chimiothérapie	Rémission partielle	Réponse	19/10/2010	1844	0	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	COP	Rémission complète	Réponse	02/07/2009	1272	0	0
aucun	Pas Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	16/03/2006	0	1	1
aucun	Pas Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	pas chimiothérapie	Progression	Pas de Réponse	29/05/2006	0	1	1
Chimiothérapie	Chimiothérapie	Pas Corticothérapie	CHOP	Rémission complète	Réponse	15/12/2006	168	0	0

Date de diagnostic clinique	Date de mort	Statut fin étude	Raison de la mort	Cause de la mort	Censure OS	Censure SS	Temps de survie post-symptômes	Temps de survie post-diagnostic	Temps de survie post-traitement	Statut à 1 mois	Censure OS 1 mois	Censure SS 1 mois
19/01/2005	17/06/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	149	143	135	vivant 1 mois	0	0
06/12/2004	17/02/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	73	22	23	vivant 1 mois	0	0
05/03/2005	31/07/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	513	510	503	vivant 1 mois	0	0
19/03/2005	16/08/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	150	137	129	vivant 1 mois	0	0
05/03/2005	16/04/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	42	5	2	vivant 1 mois	0	0
15/03/2005	18/10/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	217	188	180	vivant 1 mois	0	0
19/05/2005	21/05/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	2	1	0	mort 1 mois	1	1
20/08/2005	01/02/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	165	153	146	vivant 1 mois	0	0
24/08/2005	30/09/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	37	16	16	vivant 1 mois	0	0
05/09/2005	24/04/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	231	220	206	vivant 1 mois	0	0
24/09/2005	06/07/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	285	280	273	vivant 1 mois	0	0
22/09/2005	31/10/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	39	31	30	vivant 1 mois	0	0
31/10/2005	23/01/2006	mort	Eutha pour agressivité	Cause indépendante	1	0	84	49	32	vivant 1 mois	0	0
15/11/2005	22/05/2006	mort	Empoisonnement	Cause indépendante	1	0	188	168	168	vivant 1 mois	0	0
31/10/2005	10/12/2005	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	40	1	7	vivant 1 mois	0	0
01/09/2005	21/10/2010	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	1876	1767	1846	vivant 1 mois	0	0
28/12/2005	02/07/2009	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	1282	1281	1272	vivant 1 mois	0	0
11/02/2006	21/03/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	38	5	5	vivant 1 mois	0	0
08/05/2006	06/06/2006	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	29	8	8	mort 1 mois	1	1
30/05/2006	13/01/2007	mort	Lymphome	Liée au lymphome	1	1	228	220	197	vivant 1 mois	0	0

Statut à 2 mois	Censure OS 2 mois	Censure SS 2 mois	Statut à 3 mois	Censure OS 3 mois	Censure SS 3 mois	Statut à 6 mois	Censure OS 6 mois	Censure SS 6 mois	Statut à 1 an	Censure OS 1 an	Censure SS 1 an	Statut à 2 ans	Censure OS 2 ans	Censure SS 2 ans	Phénotyp e
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	vivant 1 an	0	0	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	Non B non T
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	mort 3 mois	1	0	mort 6 mois	1	0	mort 1 an	1	0	mort 2 ans	1	0	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	mort 1 an	1	0	mort 2 ans	1	0	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	vivant 1 an	0	0	vivant 2 ans	0	0	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	vivant 1 an	0	0	vivant 2 ans	0	0	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
mort 2 mois	1	1	mort 3 mois	1	1	mort 6 mois	1	1	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph
vivant 2 mois	0	0	vivant 3 mois	0	0	vivant 6 mois	0	0	mort 1 an	1	1	mort 2 ans	1	1	B lymph

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 'T MANNETJE, A. *et al.* (2016) « Occupation and risk of non-hodgkin lymphoma and its subtypes: A pooled analysis from the interlymph consortium », *Environmental Health Perspectives*, 124(4), p. 396-405.
- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H. et PILLAI, S. (2019) *Basic Immunology : Functions and Disorders of the Immune System*. 6ème édit. Édité par Elsevier Inc. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- ABBO, A. H. et LUCROY, M. D. (2007) « Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993-2006) », *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(12), p. 1836-1842.
- ABEL, A. M. *et al.* (2018) « Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization », *Frontiers in Immunology*, 9, p. 1-23.
- ABRAMSON, J. S. (2020) « Non-Hodgkin Lymphoma », in *Abeloff's Clinical Oncology*. 6ème ed. American Cancer Society (2020) *Cancer facts and figures 2020*.
- ANSELL, S. M. et ARMITAGE, J. (2005) « Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment », *Mayo Clinic Proceedings*, 80(8), p. 1087-1097.
- ARMITAGE, J. O. (2005) « Staging Non-Hodgkin Lymphoma », *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55, p. 368-375.
- ATTARBASCHI, A. *et al.* (2016) « Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: Spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents », *Haematologica*, 101(12), p. 1581-1591.
- BARBER, L. G. et WEISHAAR, K. M. (2014) « Criteria for designation of clinical substage in canine lymphoma: a survey of veterinary oncologists », *Veterinary and Comparative Oncology*, 14, p. 32-39.
- BASSO, K. et DALL-FAVERA, R. (2015) « Germinal centres and B cell lymphomagenesis », *Nature Reviews Immunology*, 15(3), p. 172-184.
- BEATTY, J. (2014) « Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond », *Veterinary Journal*, 201(2), p. 174-180.
- BECNEL, M., FLOWERS, C. R. et NASTOUPIL, L. J. (2017) « Disparities in lymphoma on the basis of race, gender, HIV status, and sexual orientation », *Annals of Lymphoma*, 1, p. 1-9.
- BELANGER, J. M. *et al.* (2017) « Correlation of neuter status and expression of heritable disorders », *Canine Genetics and Epidemiology*, 4(1), p. 1-12.
- BELL, R. *et al.* (1984) « Characterization of Glucocorticoid Receptors in Animal Lymphoblastic Disease : Correlation With Response to Single-Agent Glucocorticoid Treatment », *Blood*, 63(2), p. 380-383.
- BEZUIDENHOUT, A. J. (2013) « The Lymphatic System », in *Miller's Anatomy of the Dog*. 4ème ed., p. 535-562.
- BIRCH, S. *et al.* (2014) « Computed tomographic characteristics of the cisterna chyli in dogs », *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 55(1), p. 29-34.
- BLOOM, F. et MEYER, L. M. (1945) « Malignant Lymphoma (So-Called Leukemia) in Dogs », *The American Journal of Pathology*, 21(4), p. 683-715.
- BOLTEZAR, L. *et al.* (2018) « Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma », *Oncology Letters*, 15(5), p. 6903-6912.
- BRETZ, F., HOTHORN, T. et WESTFALL, P. (2011) *Multiple Comparisons Using R*. Boca Raton, Floride: CRC Press Chapman & Hall.
- BRUCH, J. F. *et al.* (2014) « Étude historique des lymphomes et de leurs classifications », *Revue Francophone des Laboratoires*. Elsevier, 2014(458), p. 59-65.
- BRUNEAU, J., CANIONI, D. et JO MOLINA, T. (2017) « Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies

lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne », *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017(488), p. 39-48.

BUNO, I. *et al.* (2005) « Lymphoma associated chromosomal abnormalities can easily be detected by FISH on tissue imprints. An underused diagnostic alternative », *Journal of Clinical Pathology*, 58(6), p. 629-633.

BURNETT, R. C. *et al.* (2003) « Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes », *Veterinary Pathology*, 40(1), p. 32-41.

CAPONETTI, G. *et* BAGG, A. (2017) « Demystifying the diagnosis and classification of lymphoma: a hematologist/oncologist's guide to hematopathologist's galaxy », *Journal of Community and Supportive Oncology*, 15(1), p. 43-48.

Centre International de Recherche sur le Cancer (2018) *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine*.

CERHAN, J. R. *et* SLAGER, S. L. (2015) « Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma », *Blood*, 126(20), p. 2265-2273.

CHAGANTI, R. S. K. *et al.* (2000) « Recurring chromosomal abnormalities in Non-Hodgkin's lymphoma: Biologic and clinical significance », *Seminars in Hematology*, 37(4), p. 396-411.

CHAPEL, H. *et al.* (1999) « Basic Components : Structure and Function », in *Essential of Clinical Immunology*. 4ème ed., p. 1-30.

CHASSAGNE-CLEMENT, C. *et* PHILIP, T. (2000) « Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens », in *Les lymphomes malins non hodgkiniens*, p. 9-17.

CHILDRESS, M. O., RAMOS-VARA, J. A. *et* RUPLE, A. (2018) « Retrospective analysis of factors affecting clinical outcome following CHOP-based chemotherapy in dogs with primary nodal diffuse large B-cell lymphoma », *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), p. E159-E168.

CHUN, R. (2011) « Canine Lymphoma : Streamlining the Diagnosis and Treatment », in *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Jeju (Corée).

CICHOKI, F., GRZYWACZ, B. *et* MILLER, J. S. (2019) « Human NK cell development: One road or many? », *Frontiers in Immunology*, 10, p. 1-10.

COMAZZI, S. *et al.* (2018) « Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: An European canine lymphoma network study », *BMC Veterinary Research*, 14(1), p. 1-7.

CORA, R. *et al.* (2015) « The utility of fine needle aspiration cytology in canine lymphadenopathies », *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 19(2), p. 47-54.

COTTER, S. M. (1983) « Treatment of Lymphoma and leukaemia with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone. 1 Treatment of dogs », *Journal of the American Animal Hospital Association*, 19, p. 159-165.

DAVIES, O. *et al.* (2018) « Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom », *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(2), p. 276-287.

DEFOSSEZ, G. *et al.* (2019) *National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018*.

DOBSON, J. M. *et al.* (2001) « Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma », *Journal of Small Animal Practice*, 42(8), p. 377-384.

DROUET, F. *et al.* (2010) « Lymphomes malins non hodgkiniens », *Cancer/Radiothérapie*, 14(suppl 1.), p. 210-229.

EDWARDS, D. S. *et al.* (2003) « Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs », *Veterinary and Comparative Oncology*, 1(4), p. 200-206.

EHRHART, E. J. *et* HUGHES, K. (2018) *Current Status with Canine Lymphoma: Diagnostics and Prognosis*. Disponible

sur: <https://ethosdiagnostics.com/news-article/current-status-canine-lymphoma-diagnostics-prognosis/> (Consulté le: 2 août 2020).

EL-SAYED, A. M. *et al.* (2008) « Flow cytometric immunophenotyping (FCI) of lymphoma: Correlation with histopathology and immunohistochemistry », *Diagnostic Pathology*, 3(1), p. 1-13.

ELVERS, I. *et al.* (2015) « Exome sequencing of lymphomas from three dog breeds reveals somatic mutation patterns reflecting genetic background », *Genome Research*, 25(11), p. 1634-1645.

ERNST, T. *et al.* (2016) « Multicentric lymphoma in 411 dogs - An epidemiological study », *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 44(4), p. 245-251.

FELLER, A. C. et DIEBOLD, J. (2004) « History of Lymphoma Classification », in *Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas*, p. 1-7.

FISHER, D. J. *et al.* (1995) « Immunophenotyping Lymphomas in Dogs: A Comparison of Results From Fine Needle Aspirate and Needle Biopsy Samples », *Veterinary Clinical Pathology*, 24(4), p. 118-123.

FLORET, N. *et al.* (2003) « Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma », *Epidemiology*, 14(4), p. 392-398.

FLORY, A. B. *et al.* (2007) « Stage Migration in Dogs with Lymphoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, p. 1041-1047.

FOSTER, A. P., GOULD, D. J. et DAY, M. J. (2000) « Pemphigus foliaceus in association with systemic lupus erythematosus, and subsequent lymphoma in a cocker spaniel », *Journal of Small Animal Practice*, 41, p. 266-270.

FOUCAR, K. *et al.* (1982) « Bone Marrow and Blood Involvement by Lymphoma in Relationship to the Lukes-Collins Classification », *Cancer*, 5(49), p. 888-897.

FOUREL, J. (2013) *Pronostic du Lymphome B Diffus à Grandes Cellules chez le chien*. Thèse de doctorat vétérinaire - Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes.

FOURNEL-FLEURY, C. *et al.* (1997) « Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: Comparison with human non-hodgkin's lymphomas », *Journal of Comparative Pathology*, 117(1), p. 35-59.

FRAMPAS, E. (2013) « Lymphomas: Basic points that radiologists should know », *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(2), p. 131-144.

FRANTZ, A. M. *et al.* (2013) « Molecular Profiling Reveals Prognostically Significant Subtypes of Canine Lymphoma », *Veterinary Pathology*, 50(4), p. 693-703.

GALL, E. A. et MALLORY, T. B. (1942) « Malignant Lymphoma : A clinico-pathologic survey of 618 cases », *Am. J. Pathol.*, 3(18), p. 381-429.

GARRETT, L. D. *et al.* (2002) « Maintenance Therapy for Dogs with Lymphoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, p. 704-709.

GAUTHIER, A. (2014) *Validation d'un test de clonalité pour le diagnostic des lymphomes canins par analyse moléculaire des réarrangements du récepteur à l'antigène (PARR)*. Thèse de doctorat vétérinaire - Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes.

GAVAZZA, A. *et al.* (2001) « Association between Canine Malignant Lymphoma, Living in Industrial Areas and Use of Chemicals by Dog Owners », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, p. 190-195.

GAVAZZA, A. *et al.* (2008) « Retrospective survey of malignant lymphoma cases in the dog: Clinical, therapeutical and prognostic features », *Veterinary Research Communications*, 32(SUPPL. 1), p. 1991-1993.

GAZZOLA, A. *et al.* (2014) « The evolution of clonality testing in the diagnosis and monitoring of hematological malignancies », *Therapeutic Advances in Hematology*, 5(2), p. 35-47.

GEAR, R. (2009) « Practical update on canine lymphoma », *In Practice*, 31(9), p. 454-458.

- GIRARDET, C., BAUR, A. S. et DELACRETAZ, F. (2001) « Nouvelle classification OMS des lymphomes : est-elle utile pour le clinicien et son patient ? », *Revue Médicale Suisse*, 2367.
- GRULICH, A. E. et VAJDIC, C. M. (2005) « The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma », *Pathology*, 37(6), p. 409-419.
- GRUNTZIG, K. *et al.* (2016) « Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development », *Journal of Comparative Pathology*, 155(2-3), p. 156-170.
- HAMLIN, P. A. et WISNIEWSKI, M. (2017) « Nuances in the Management of Aggressive Lymphomas », *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 8(3), p. 279-284.
- HANS, C. P. *et al.* (2004) « Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray », *Blood*, 103(1), p. 275-282.
- HARRIS, N. L. *et al.* (1994) « A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms », *Blood Journal*, 84(5), p. 1361-1392.
- HARRIS, N. L. *et al.* (1999) « World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, Novembre 1997 », *Journal of Clinical Oncology*, 17, p. 3835-3849.
- HARRIS, N. L. *et al.* (2000) « Lymphoma classification - from controversy to consensus : The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms », *Annals of Oncology*, 11(suppl. 1), p. 3-10.
- HAUTE AUTORITE DE SANTE (2012) *Guide - Affections Longue Durée : Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte*.
- Health Quality Ontario (2014) *The Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Lymphoma*.
- HEHN, S. T., GROGAN, T. M. et MILLER, T. P. (2004) « Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma », *Journal of Clinical Oncology*, 22(15), p. 3046-3052.
- HENRY, C. J. (2007) « Prognostic Factors for Veterinary Oncology », in *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Sidney.
- HODGKIN, T. (1832) « On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen », *Med Chir Trans*, 17, p. 68-114.
- HORESH, N. et HOROWITZ, N. A. (2014) « Does Gender Matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in Epidemiology, Clinical Behavior, and Therapy », *Rambam Maimonides Medical Journal*, 5(4), p. e0038.
- HOSTER, E. *et al.* (2008) « A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma », *Blood*, 111(2), p. 558-565.
- HOWLADER, N. *et al.* (2016) « Contributions of Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma to Mortality Trends », *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 25(1), p. 174-179.
- HUH, J. (2012) « Epidemiologic overview of malignant lymphoma », *The Korean Journal of Hematology*, 47(2), p. 92.
- IBISCH, C. et SCHLESSER, E. (2019) « Canine multicentric lymphoma (CML): towards a European consensus for diagnostic imaging ? », in *The European Society of Veterinary Oncology (ESVONC) 2019 Congress*. Francfort.
- International Agency for Research on Cancer (2018) *Global Cancer Observatory*. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/> (Consulté le: 12 août 2020).
- International Agency for Research on Cancer (2019a) *Cancer Incidence in Five Continents Time Trends*. Disponible sur: <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/online.aspx> (Consulté le: 19 août 2020).
- International Agency for Research on Cancer (2019b) *WHO Cancer Mortality Database*. Disponible sur: <https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm> (Consulté le: 25 août 2020).
- ITO, D., FRANTZ, A. M. et MODIANO, J. F. (2014) « Canine Lymphoma as a Comparative Model for Human Non-

Hodgkin Lymphoma : Recent Progress and Applications », *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 159(3-4), p. 192-201.

JAFFE, E. S. *et al.* (2008) « Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery », *Blood*, 12(112), p. 4384-4399.

JAFFE, E. S. *et al.* (2017) « Introduction and overview of the classification of the Lymphoid neoplasms », in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, p. 190-198.

JAFFE, E. S., BARR, P. M. *et al.* SMITH, S. M. (2017) « Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice », *American Society of Clinical Oncology*, 37, p. 535-546.

JAGIELSKI, D. *et al.* (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), p. 419-424.

JANKOWSKA, U. *et al.* (2019) « Epidemiology, clinical and cytological features of lymphoma in boxer dogs », *Acta Veterinaria Hungarica*, 67(2), p. 224-240.

JARK, P. C. *et al.* (2020) « Histopathological and immunophenotypical characterization of canine multicentric lymphoma in Brazil : a study of 203 cases », *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 72(3), p. 787-793.

JIANG, T. *et al.* (2012) « Complete Genomic Sequence of a Muscovy Duck-Origin Reticuloendotheliosis Virus from China », *Journal of Virology*, 86(23), p. 13140-13141.

KELLER, E. T. (1992) « Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma », *Cancer*, 70(9), p. 2334-2337.

KELLER, E. T. *et al.* (1993) « Evaluation of Prognostic Factors and Sequential Combination Chemotherapy With Doxorubicin for Canine Lymphoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), p. 289-295.

KIM, Y. *et al.* (2013) « Diagnostic utility of a clonality test for lymphoproliferative diseases in Koreans using the BIOMED-2 PCR assay », *Korean Journal of Pathology*, 47(5), p. 458-465.

KIM, Y. *et al.* (2019) « Canine non-B, non-T NK lymphocytes have a potential antibody-dependent cellular cytotoxicity function against antibody-coated tumor cells », *BMC Veterinary Research*, 15(1), p. 1-11.

KIUEP, M., TESKE, E. *et al.* BOSTOCK, D. (1999) « Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma », *Veterinary Pathology*, 36(4), p. 292-300.

VAN KRIEKEN, J. H. J. M. *et al.* (2007) « Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: - Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936 », *Leukemia*, 21(2), p. 201-206.

KUMAR, B. V., CONNORS, T. J. *et al.* FARBER, D. L. (2018) « Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life », *Immunity*, 48(2), p. 202-213.

LANA, S. E. *et al.* (2006) « Utility of Polymerase Chain Reaction for Analysis of Antigen Receptor Rearrangement in Staging and Predicting Prognosis in Dogs with Lymphoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, p. 329-334.

LI, M. M., EWTON, A. A. *et al.* SMITH, J. L. (2013) « Using Cytogenetic Rearrangements for Cancer Prognosis and Treatment (Pharmacogenetics) », *Current Genetic Medicine Reports*, 1(2), p. 99-112.

LUCKHEERAM, R. V. *et al.* (2012) « CD4+ T cells: Differentiation and functions », *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, p. 1-12.

MACEWEN, E. G. *et al.* (1987) « Evaluation of some prognostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in the dog: 147 cases (1978-1981). », *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190(5), p. 564-568.

MALCOLM, T. I. M. *et al.* (2016) « Challenging perspectives on the cellular origins of lymphoma », *Open Biology*, 6(9).

MARCONATO, L. *et al.* (2011) « Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma », *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(4), p. 480-485.

MARCONATO, L., GELAIN, M. E. *et al.* COMAZZI, S. (2013) « The dog as a possible animal model for human non-Hodgkin

lymphoma : a review », *Hematological oncology*, 31, p. 1-9.

MARTINI, V. *et al.* (2015) « Peripheral blood abnormalities and bone marrow infiltration in canine large B-cell lymphoma: Is there a link? », *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(2), p. 117-123.

MATASAR, M. J. *et* ZELENETZ, A. D. (2008) « Overview of Lymphoma Diagnosis and Management », *Radiologic Clinics of North America*, 46(2), p. 175-198.

MERLO, D. F. *et al.* (2008) « Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, p. 976-984.

MILLER, A. G. *et al.* (2009) « Anemia is Associated with Decreased Survival Time in Dogs with Lymphoma », *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, p. 116-122.

MIRANDA-FILHO, A. *et al.* (2019) « Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma », *Cancer Causes and Control*, 30, p. 489-499.

MODIANO, J. F. *et al.* (2005) « Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk », *Cancer Research*, 65(13), p. 5654-5661.

MONNEREAU, A. *et al.* (2016) « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 - Hémopathies malignes », *Institut National du Cancer*, (3), p. 1-148.

MORTON, L. M. *et al.* (2008) « Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes », *Blood*, 112(13), p. 5150-5160.

MOZAHEB, Z., ALEDAVOOD, A. *et* FARZAD, F. (2012) « Diet and non-hodgkin's lymphoma risk », *Pan African Medical Journal*, 12(1), p. 1-12.

National Cancer Institute (2018) *Regional Lymph Nodes*. Disponible sur: <https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html> (Consulté le: 3 septembre 2020).

National Cancer Institute (2019) *Non-Hodgkin Lymphoma — SEER Cancer Stat Facts*. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (Consulté le: 23 août 2020).

NEMAZEE, D. (2006) « Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance », *Nature Reviews Immunology*, 6(10), p. 728-740.

NERSCHBACH, V. *et al.* (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, p. 82-94.

NEUWALD, E. B. *et al.* (2014) « Epidemiological, clinical and immunohistochemical aspects of canine lymphoma in the region of Porto Alegre, Brazil », *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 34(4), p. 349-354.

NOWOSH, V., MACIEIRA, D. B. *et* ALENCAR, N. X. (2017) « Applicability of PCR-based clonality assay in dogs with multicentric lymphoma », *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 69(3), p. 761-765.

OBERBAUER, A. M., BELANGER, J. M. *et* FAMULA, T. R. (2019) « A Review of the Impact of Neuter Status on Expression of Inherited Conditions in Dogs », *Frontiers in Veterinary Science*, 6(November).

OKEN, M. M. *et al.* (1982) « Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group », *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), p. 649-655.

OWENS, C. *et* YOUNES, A. (2016) « Introduction », in YOUNES, A. (éd.) *Handbook of Lymphoma*. Springer International Publishing Switzerland, p. 1-10.

PARHAM, P. (2015) *The Immune System*. 4ème ed. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.

PARK, H. Y. *et al.* (2019) « Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis », *PLoS ONE*, 14(4), p. 1-16.

PARODI, A. L. (2001) « Classification of Malignant Lymphoma in Domestic Animals: History and Conceptual

Evolution », *European Journal of Veterinary Pathology*, 7(2), p. 43-50.

PASTOR, M. *et al.* (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, p. 301-310.

PHILLIPS, B. S. *et al.* (2000) « Apoptotic and proliferation indexes in canine lymphoma », *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12(2), p. 111-117.

PIZZI, M., MARGOLSKEE, E. *et* INGHIRAMI, G. (2018) « Peripheral T cell lymphoma », *Annual Review of Pathology : Mechanisms of Disease*, 13(1), p. 293-320.

PONCE, F. *et al.* (2004) « Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy », *Veterinary Journal*, 167(2), p. 158-166.

PONCE, F. *et al.* (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), p. 414-433.

R Core Team (2020) « R : A language and environment for statistical computing ». Vienne, Autriche: R Foundation for Statistical Computing. Disponible sur: <http://www.r-project.org>.

RICHARDS, K. L. *et* SUTER, S. E. (2015) « Man's best friend : what can pet dogs teach us about non-Hodgkin Lymphoma ? », *Immunol Rev.*, 263(1), p. 173-191.

ROMANO, F. R. *et al.* (2016) « Association between Body Condition Score and Cancer Prognosis in Dogs with Lymphoma and Osteosarcoma », *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), p. 1179-1186.

ROSENBERG, S. A. (1977) « Validity of the Ann Arbor staging for the Non-Hodgkin's Lymphomas », *Cancer Treatment Reports*, 61(6), p. 1023-1027.

RYE, C. *et al.* (2017) « The Immune System », in *Biology*, p. 1213-1246.

SAMJI, T. *et* KHANNA, K. M. (2017) « Understanding Memory CD8+ T cells », *Immunology Letters*, 185, p. 32-39.

SATISH RAO, I. (2010) « Role of immunohistochemistry in lymphoma », *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 31(4), p. 145-147.

SAYAG, D., FOURNEL-FLEURY, C. *et* PONCE, F. (2018) « Prognostic significance of morphotypes in canine lymphomas: A systematic review of literature », *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), p. 12-19.

SCHNEIDER, R. (1983) « Comparison of age- and sex-specific incidence rate patterns of the leukemia complex in the cat and the dog », *Journal of the National Cancer Institute*, 70(5), p. 971-977.

SCHWARTZ, R. H. (2003) « T cell anergy », *Annual Review of Immunology*, 21, p. 305-334.

SEELIG, D. M. *et al.* (2016) « The comparative diagnostic features of canine and human lymphoma », *Veterinary Sciences*, 3(2).

SEHN, L. H. *et al.* (2007) « R-IPI is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP », *Blood*, 109(5), p. 1857-1862.

SERGEANTANIS, T. N. *et al.* (2013) « Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: A comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease », *European Journal of Cancer Prevention*, 22(2), p. 131-150.

SHANNON-LOWE, C., RICKINSON, A. B. *et* BELL, A. I. (2017) « Epstein-Barr virus-associated lymphomas », *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1732).

SIMON, D. *et al.* (2008) « Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma », *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(6), p. 879-885.

SKARIN, A. T. *et* DORFMAN, D. M. (1997) « Non-Hodgkin ' s Lymphomas : Current Classification and Management », *CA: Cancer J. Clin.*, 47(6), p. 351-372.

- ŠKUNCA, Ž. (2019) « B Cell Lymphomagenesis », in *Normal and Malignant B-Cell*, p. 1-17.
- SMEDBY, K. E. *et al.* (2008) « Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the InterLymph Consortium », *Blood*, 111(8), p. 4029-4038.
- SOLAL-CELIGNY, P. *et al.* (2004) « Follicular lymphoma international prognostic index », *Blood*, 104(5), p. 1258-1265.
- SQUIRE, R. A. *et* BUSH, M. (1973) « The therapy of canine and feline lymphosarcoma », *Bibliotheca Haematologica*, 39, p. 189-197.
- STANSFELD, A. G. *et al.* (1988) « Updated Kiel Classification for Lymphomas », *The Lancet*, 331(8580), p. 292-293.
- STARRAK, G. S. *et al.* (1997) « Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma », *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 38(6), p. 411-418.
- STATHIS, A. *et* DOGAN, A. (2016) « Treatment of B-Cell Lymphomas », in *Handbook of Lymphoma*, p. 45-58.
- SUAMI, H. *et al.* (2013) « Lymphatic Territories (Lymphosomes) in a Canine: An Animal Model for Investigation of Postoperative Lymphatic Alterations », *PLoS ONE*, 8(7), p. 1-9.
- SUAREZ-BONNET, A. *et al.* (2019) « Pemphigus erythematosus and cutaneous epitheliotropic lymphoma in a Labrador retriever dog », *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20(3), p. 221-224.
- SWERDLOW, S. H. *et al.* (2016) « THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms », *The Blood Journal*, 127(20), p. 453-462.
- TANIUCHI, I. (2018) « CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation », *Annual Review of Immunology*, 36, p. 579-601.
- TAYLOR, J. G. *et* GRIBBEN, J. G. (2015) « Microenvironment abnormalities and Lymphomagenesis : Immunological aspects », *Seminars in Cancer Biology*, 34, p. 36-45.
- TESKE, E. (1994) « Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. », *The Veterinary Quarterly*, 16(4), p. 209-219.
- The Global Cancer Observatory (2019) « France Fact Sheets », p. 1-2.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) « A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma », *The New England Journal of Medicine*, 329(14), p. 987-994.
- THOMAS, R. *et al.* (2003) « Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes », *British Journal of Cancer*, 89(8), p. 1530-1537.
- THOMAS, R. *et al.* (2017) « Integrated immunohistochemical and DNA copy number profiling analysis provides insight into the molecular pathogenesis of canine follicular lymphoma », *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), p. 852-867.
- TRAMACERE, I. *et al.* (2012) « Alcohol drinking and non-hodgkin lymphoma risk: A systematic review and a meta-analysis », *Annals of Oncology*, 23(11), p. 2791-2798.
- VAIL, D. M. (2009) « Lymphoma in Dogs : Diagnosis & Treatment », *NAVCClinician's Brief*, p. 15-19.
- VAIL, D. M., PINKERTON, M. E. *et* YOUNG, K. M. (2013) « Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias », in *Small Animal Clinical Oncology (5th edition)*. Elsevier, p. 608-638.
- VALLI, V. E. *et al.* (2011) « Classification of canine malignant lymphomas according to the world health organization criteria », *Veterinary Pathology*, 48(1), p. 198-211.
- VALLI, V. E. *et al.* (2013) « Canine Lymphomas: Association of Classification Type, Disease Stage, Tumor Subtype, Mitotic Rate, and Treatment With Survival », *Veterinary Pathology*, 50(5), p. 738-748.
- VALLI, V. E., BIENZLE, D. *et* MEUTEN, D. J. (2017) « Tumors of the hemolymphatic system », in *Tumors in Domestic Animals*. 5th éd, p. 206-288.

- VENTURA, R. A. *et al.* (2006) « FISH analysis for the detection of lymphoma-associated chromosomal abnormalities in routine paraffin-embedded tissue », *Journal of Molecular Diagnostics*, 8(2), p. 141-151.
- VIEL, J. F. *et al.* (2008) « Risk for non Hodgkin's lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators », *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 7, p. 1-9.
- VIEL, J. F. *et al.* (2011) « Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator », *Environment International*, 37(2), p. 449-453.
- VILLAMIL, J. A. *et al.* (2009) « Hormonal and Sex Impact on the Epidemiology of Canine Lymphoma », *Journal of Cancer Epidemiology*, 2009, p. 1-7.
- WALZER, T. *et al.* (2001) « Phénotype et fonctions des lymphocytes T CD8+ mémoire », *Médecine/Sciences*, 17(11), p. 1105-1111.
- WIEDEMANN, A. L. *et al.* (2005) « Assessment of corticosteroid-induced alkaline phosphatase as a prognostic indicator in canine lymphoma », *Journal of Small Animal Practice*, 46(4), p. 185-190.
- WILKS, S. (1865) « Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease) with remarks », *Guy's Hosp Rep*, 11, p. 56-67.
- ZANDVLIET, M. (2016) « Canine lymphoma: a review », *Veterinary Quarterly*, 36(2), p. 76-104.
- ZHONG, C. *et al.* (2019) « The role of HLA variation in lymphoma aetiology and survival », *Journal of Internal Medicine*, 286(2), p. 154-180.

Vu : **L'enseignant Rapporteur**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

Catherine IBISCH



Vu : **Le Directeur Général**

par interim
De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris
Marc GOGNY
Pour ordre et par délégation
Sandy LECOQ-ESPALLAGAS



Nantes, le 13/04/2020

Vu :

Le Président de la Thèse

Professeur

Pascal RAUGARS



Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Vu et permis d'imprimer

NOM : BOUILLET

Prénom : Grégory

VALIDITE DE LA CLASSIFICATION ANN ARBOR POUR LE LYMPHOME CANIN NON HODGKINIEN

RESUME :

Le lymphome non-Hodgkinien représente un ensemble hétérogène d'entités qui constituent des cancers d'importance tant chez l'Homme que chez le chien. Les nombreuses similitudes entre les deux espèces ont amené à des échanges constants entre médecines humaine et vétérinaire. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre thèse consistant à évaluer la classification clinique humaine actuelle, la classification Ann Arbor, face à la classification WHO actuellement utilisée chez le chien et qui ne fait pas consensus.

Notre travail de thèse est une analyse rétrospective avec suivi clinique d'une cohorte de 312 cas de lymphomes canins. Si d'une part notre thèse permet de montrer que la classification Ann Arbor est un facteur pronostique significatif, d'autre part, dans les deux classifications les stades cliniques comparés deux à deux ne sont pas associés à des durées de survie ou de rémission significativement différentes en dehors des stades I et 1. Toutefois le stade Ann Arbor 3a se distingue des stades 3b et 4b. Notre travail constitue à notre connaissance la première étude de l'intérêt d'utiliser la classification Ann Arbor chez cette espèce. Les résultats de notre travail incitent alors à considérer avec plus d'importance la recherche d'un envahissement de part et d'autre du diaphragme ainsi qu'un envahissement hépatique plutôt que splénique dans le cadre des lymphomes canins.

MOTS-CLES :

LYMPHOME NON HODGKINIEN – CHIEN – PRONOSTIC MEDICAL – HOMME – ETUDE RETROSPECTIVE

JURY

Président : Monsieur Yves MAUGARS, Professeur à la faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Madame Catherine IBISCH, Maître de conférences à ONIRIS

Assesseur : Madame Odile SENECAT, Maître de conférences à ONIRIS

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Grégory BOUILLET
6 allée des lilas
44640 Le Pellerin

IMPRIMEUR :

impression-these.com