

LYMPHOME INTESTINAL DE BAS GRADE FÉLIN : VALIDATION D'UN MODELE SPONTANÉ ET ÉMERGENT ILLUSTRANT LES LYMPHOPROLIFÉRATIONS DIGESTIVES INDOLENTES À CELLULES T DE L'HOMME

FELINE T-CELL LOW-GRADE INTESTINAL LYMPHOMA: A UNIQUE NATURAL MODEL OF HUMAN INDOLENT T-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.

Par Valérie FREICHE⁽¹⁾, Nathalie CORDONNIER⁽²⁾, Mathieu Victor PAULIN⁽³⁾, Hélène HUET⁽²⁾,
Maria Elena TURBA⁽⁴⁾, Elizabeth MACINTYRE⁽⁵⁾, Georgia MALAMUT⁽⁶⁾, Nadine CERF-BENSUSSAN⁽⁷⁾,
Thierry Jo MOLINA⁽⁸⁾, Olivier HERMINE⁽⁹⁾, Julie BRUNEAU⁽⁸⁾, Lucile COURONNÉ⁽¹⁰⁾
(Communication présentée le 18 Juin 2020,
Manuscrit accepté le 20 Novembre 2020).

RÉSUMÉ

Les lymphoproliférations à cellules T du tractus gastro-intestinal (GI-TLPD) sont des lymphomes T rares chez l'Homme pour lesquels aucun consensus thérapeutique n'est établi. Par ailleurs, une lymphoprolifération digestive indolente à cellules T (T-LGIL) émergente est décrite dans l'espèce féline. La physiopathologie de ces entités est mal définie. Dans un premier temps, nous avons prospectivement analysé des prélèvements lésionnels chez 22 chats présentant un T-LGIL sur les plans clinique, paraclinique, histopathologique et moléculaire. Nos résultats valident que ce modèle animal est pertinent pour l'étude de la maladie humaine. Dans l'autre partie du travail, notre objectif a été l'identification de critères discriminant les lymphoproliférations indolentes félines des entérites lymphoplasmocytaires, ce diagnostic différentiel étant un défi chez le chat. Nous avons établi de nouveaux critères histologiques et immunohistochimiques. Un modèle de lymphomagenèse a été proposé : il repose sur un continuum entre une entéropathie inflammatoire chronique et l'émergence de clones néoplasiques T au sein de la muqueuse intestinale.

Mots-clés : oncologie, digestif, lymphome, bas grade, homme, chat.

(1) Unité pédagogique de Médecine interne, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort.

Courriel: valerie.freiche@vet-alfort.fr

(2) Unité pédagogique d'Histologie et d'Anatomo-pathologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France.

(3) Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France. Adresse actuelle : Department of Small Animal Clinical Sciences, Veterinary Medical Center, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

(4) Laboratorio Genefast, Forlì, Italie.

(5) Laboratoire d'Oncohématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris; INSERM U1151, Hôpital Necker-Enfants Malades.

(6) Service de Gastroentérologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP); Laboratoire d'Immunité Intestinale, INSERM U1163, Institut Imagine; Université de Paris, Paris, France.

(7) Laboratoire d'Immunité Intestinale, INSERM U1163, Institut Imagine; Université de Paris, Paris, France

(8) Département de Pathologie, Hôpital Necker - Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP); Laboratory of Cellular and Molecular Mechanisms of Hematological Disorders and Therapeutical Implications, INSERM U1163, Institut Imagine ; Université de Paris, Paris, France.

(9) Département d'Hématologie Hôpital Necker - Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP); Laboratory of Cellular and Molecular Mechanisms of Hematological Disorders and Therapeutical Implications, INSERM U1163, Institut Imagine; Université de Paris, Paris, France.

(10) Département de cytogénétique Hôpital Necker - Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP); Laboratory of Cellular and Molecular Mechanisms of Hematological Disorders and Therapeutical Implications, INSERM U1163, Imagine Institute; Université de Paris, Paris, France.

ABSTRACT

Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract (GI-TLPD) is a rare human gastrointestinal T cell lymphoma, with no therapeutic consensus. Meanwhile, an emerging indolent GI lymphoma affecting the ageing cat (T-cell low grade intestinal lymphoma; T-LGIL) has been reported by the veterinary community. T-LGIL entity was prospectively defined at the clinical, paraclinical, histopathological and molecular levels in order to validate a potential model for the human disease. New histopathologic and immunohistochemical criteria were defined. Clonality analysis showed mainly monoclonal TCR rearrangement. The second part of the study led us to describe discriminating criteria to differentiate T-LGIL from lymphoplasmacytic enteritis. A new lymphomagenesis model was therefore suggested, evoking a continuity between an intestinal chronic antigenic stimulation and a clonal emergence of small T-cell lymphocytes within the intestinal mucosa. In conclusion, we assume that feline T-LGIL is a relevant model to better characterize human GI-TLPD.

Keywords: oncology, digestive, lymphoma, low-grade, human, cat.

INTRODUCTION

En médecine humaine

Les lymphomes gastro-intestinaux primitifs sont des maladies rares qui représentent environ 1% de toutes les néoplasies gastro-intestinales et moins de 5% des lymphomes non hodgkiniens (Foukas & de Leval, 2015). Concernant les lymphomes digestifs de phénotype T/NK, 3 sous-types histologiques présentant un phénotype T exclusif peuvent être observés : EATL, MEITL et GI-TLPD. L'EATL pour *Enteropathy-associated T-cell Lymphoma* (anciennement dénommé EATL de type I) et le MEITL pour *Monomorphic epitheliotropic T-cell Lymphoma* (anciennement dénommé EATL de type II) représentent 5 à 8% des lymphomes T périphériques et 10 à 25% de tous les lymphomes primitifs intestinaux. Leur incidence rapportée est variable à l'échelle mondiale (9.1% des LNH en Europe versus 1.9% en Asie). Classiquement, les EATL et MEITL surviennent chez l'adulte âgé de plus de 50 ans, de sexe masculin (sex ratio H/F = 1.5 : 1) et ont pour localisations préférentielles l'intestin grêle, le jéjunum, l'iléon ou le duodénum (Delabie *et al.*, 2011 ; Roberti *et al.*, 2016). Les lymphoproliférations à cellules T indolentes (GI-TLPD) sont décrites comme des proliférations clonales monomorphes de lymphocytes T associées à une évolution clinique très lente. Cette maladie, décrite pour la première fois par Carbonnel *et al.* en 1994, est une entité rare (53 cas décrits en 25 ans), seulement évoquée dans la littérature sous forme de *case-reports* ou des petites séries de cas (Carbonnel *et al.*, 1994 ; Soderquist *et al.*, 2020). Elle n'a été que très récemment ajoutée à la dernière classification révisée de la WHO et reste encore mal caractérisée (Wolfesberger *et al.*, 2018). Le diagnostic est le plus souvent établi avec retard, la durée médiane d'évolution des signes cliniques au moment du diagnostic étant de plus de 7 ans. A l'heure actuelle, aucune recommandation thérapeutique n'a été validée pour la prise en charge des GI-TLPD (Malamut *et al.*, 2014). De plus les données bibliographiques sont très hétérogènes. Les immunomodulateurs analogues des purines (azathioprine, cladribine) et les chimiothérapies conventionnelles (cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone voire gemcitabine) ont été testés et ne sont pas validés en raison d'un manque d'efficacité et d'une toxicité importante.

En médecine vétérinaire

Les lymphomes digestifs représentent la première forme de néoplasie gastro-intestinale chez le chat, devant les adénocarcinomes, les mastocytomes et les léiomyosarcomes digestifs. Le lymphome de bas grade à cellules T (T-LGIL ; *T cell low-grade lymphoma*) prédomine largement (**figure 1**) : il est considéré comme une maladie émergente et son incidence aurait été multipliée par 6 au cours des 20 dernières années (Barrs & Beatty, 2012). Les T-LGIL concernent essentiellement les chats d'âge avancé (médiane d'âge de 13 ans) (Kiselow *et al.*, 2008). Quelques études évoquent une possible prédisposition des mâles pour le T-LGIL. Les facteurs prédisposants de ce sous-type n'ont pas été identifiés (bactéries, virus, environnement, alimentation). Les signes cliniques du lymphome digestif de bas grade félin sont aspécifiques. Le tableau est dominé par une perte de poids (80 à 90 % des cas), une anorexie (60 à 70 % des cas) et des troubles digestifs (vomissements dans 70 à 80 % des cas et diarrhée dans 50 à 65 % des cas). L'examen clinique ne permet pas de différencier un T-LGIL d'une entéropathie lymphoplasmocytaire (ELP) (Paulin *et al.* ; 2018). Établir un diagnostic de certitude est complexe dans cette espèce car l'intégralité du tableau clinique est identique pour ces deux maladies. De même aucune donnée biologique ou

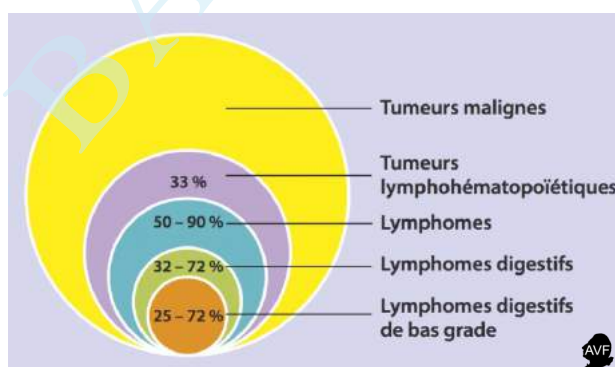


Figure 1 : place des lymphomes digestifs de bas grade au sein des tumeurs malignes dans l'espèce féline (Schéma Mathieu Paulin© avec l'aimable autorisation des Éditions du Point Vétérinaire).

d'imagerie médicale n'a permis jusqu'alors de différencier ces deux maladies chez le chat. Aucun consensus n'a été établi sur la répartition des lésions au sein du tractus digestif ni sur la technique de prélèvement des biopsies : endoscopie digestive *versus* biopsies chirurgicales en pleine épaisseur (Lingard *et al.* ; 2009). La coexistence de lésions inflammatoires et lymphomateuses indolentes a été évoquée dans la littérature. Sur le plan histologique et immunohistochimique, la caractérisation du T-LGIL n'a pas été exhaustive. La différenciation entre un infiltrat néoplasique et inflammatoire est difficile car les caractéristiques histologiques du T-LGIL et de l'ELP peuvent être similaires. Enfin, la clonalité a été citée comme un test permettant potentiellement le reclassement des cas douteux en médecine vétérinaire dans plusieurs publications, alors que le *gold-standard* diagnostic est basé sur la conjonction des résultats histologiques et immunohistochimiques (Moore *et al.*, 2012 ; Keller *et al.*, 2016). Le T-LGIL a par ailleurs été cité comme modèle spontané de MEITL de l'homme dans les publications des 20 dernières années dans la littérature scientifique vétérinaire (Moore *et al.*, 2012). Les objectifs de notre étude prospective ont été les suivants : Nous avons émis l'hypothèse que le T-LGIL représentait un modèle animal spontané pertinent des GI-TLPD et qu'une caractérisation extensive des T-LGIL du chat serait bénéfique aux deux espèces. Notre projet a donc été un travail de recherche en oncologie comparée qui s'inscrit au sein du concept « *One-Health* ». Une autre partie du travail, centrée uniquement sur l'espèce féline, a eu pour objectif d'identifier des marqueurs anatomopathologiques discriminants pour le diagnostic différentiel T-LGIL / ELP chez le chat.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Constitution de la cohorte

L'étude prospective, validée par le comité d'éthique de l'École nationale Vétérinaire d'Alfort (Comerc n°2017-05-09), s'est déroulée entre le 1er juillet 2016 et le 1er juillet 2018. L'ensemble des cas est issu des consultations de médecine générale et de médecine interne réalisées au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA). En premier lieu, les chats inclus dans l'étude présentaient des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, de laboratoire et échographiques, compatibles avec un T-LGIL ou une ELP. Les données épidémiologiques ont été recueillies en consultation de médecine générale ou interne et confirmées à l'aide d'un questionnaire rempli par le propriétaire. Ces animaux ont fait l'objet d'une démarche diagnostique prospective répondant aux bonnes pratiques médicales afin d'établir un diagnostic (données non présentées). Des biopsies de pleine épaisseur ont été réalisées par laparotomie exploratrice (tractus digestif +/- foie, +/- pancréas et nœuds lymphatiques (NL) mésentériques) ou par endoscopie digestive dans les rares cas où les propriétaires ont refusé la laparotomie. Un consentement éclairé autorisant ces investigations a été remis complété et signé pour approbation par les propriétaires. Un suivi clinique et

thérapeutique a été instauré, avec réalisation de bilans sanguins et de contrôles échographiques, répétés pour l'ensemble de la cohorte. Au total, 22 cas présentant un T-LGIL ont pu être inclus en deux ans. Cela dit, le nombre de cas identifié a été supérieur. En effet, pour des motifs de contraintes financières et éthiques, certains propriétaires ont décliné les investigations.

Protocole de l'étude

Réalisation des prélèvements

Des biopsies en pleine épaisseur ont été réalisées par laparotomie exploratrice après signature par le propriétaire d'un consentement éclairé exposant les risques de l'intervention (Evans *et al.*, 2006). Dans les rares cas où ces derniers refusaient la chirurgie, des biopsies par endoscopie ont été réalisées. Les sites de biopsie ont été choisis en fonction des résultats échographiques (épaississement pariétal) (Daniaux *et al.*, 2014), la présence d'une lymphadénomégalie mésentérique ou iléo-colique et en fonction de l'inspection visuelle et tactile de l'ensemble des anses intestinales lors de la laparotomie exploratrice (modification de couleur et/ou induration). Le matériel prélevé a été mis en cassette sur mousse. Certaines biopsies ont été immédiatement immergées dans du formol 10 % en vue de l'analyse histologique et immunohistochimique et pour la clonalité lymphoïde. D'autres biopsies ont été congelées pour la réalisation de certaines analyses immunohistochimiques spécifiques (CD4, CD8).

Analyses histologique, immunohistochimique et clonalité lymphoïde

Analyse histologique

La caractérisation histologique et immunohistochimique des lésions a été effectuée selon les critères respectifs des classifications WHO des tumeurs lymphoïdes de l'Homme et du chat. Les échantillons tumoraux de LGAL-T ont été revus à la fois par une anatomopathologiste experte des lymphoproliférations digestives humaines (Dr Julie Bruneau, hôpital Necker) et par une anatomopathologiste vétérinaire experte de la pathologie digestive féline (Dr Nathalie Cordonnier, CHUVA) afin de comparer les deux entités et de confirmer leurs potentielles similitudes. La communauté de classification histologique des lymphomes digestifs de l'homme et de l'espèce féline nous a permis d'élaborer une grille de lecture histologique enrichie, comportant de nouveaux critères. La lecture a été réalisée à l'aveugle : l'anatomopathologiste de l'hôpital Necker ne connaissait ni l'histoire de l'animal ni les précédents diagnostics établis par son confrère vétérinaire au moment de la lecture initiale réalisée à l'ENVA. Le **tableau 1** présente les critères retenus et leur degré d'évaluation. Les **figures 2 et 3** présentent l'aspect histologique d'une ELP d'une part et d'un T-LGIL dans l'espèce féline d'autre part : la densité cellulaire est beaucoup plus marquée lors de lymphoprolifération.

	Paramètres	Gradation
Épithélium	Motifs de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) (nids et/ou plaques)	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de nid et de plaque d'IEL 1 : présence de nids et/ou de plaques d'IEL (≥ 1)
	Infiltration lymphocytaire diffuse de l'épithélium (masquant de potentiels nids ou plaques)	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'infiltration lymphocytaire diffuse de l'épithélium 1 : infiltration diffuse
Lamina propria	Infiltrats lymphocytaires hétérogènes dans la lamina propria	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'infiltration hétérogène 1 : présence d'une infiltration hétérogène (≥ 1 zone hétérogène)
	Gradient lymphocytaire basillo-apexien	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de gradient 1 : présence de gradient
	Cellularité lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> 1 : cellularité légèrement augmentée 2 : cellularité modérément augmentée 3 : cellularité sévèrement augmentée
Villosités	Atrophie villositaire	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'atrophie villositaire 1 : hauteur moyenne des villosités inférieure aux 2/3 de la hauteur de la muqueuse ou villosités trapues 2 : villosités courtes et trapues
		L'aspect général de l'ensemble des villosités disponibles sur la lame HES est pris en compte
Cryptes	Hyperplasie compensatrice (mitoses, cellules de grande taille nucléolées)	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'hyperplasie compensatrice 1 : hyperplasie légère 2 : hyperplasie modérée 3 : hyperplasie sévère
	Apoptose épithéliale	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence d'apoptose 1 : présence d'apoptose épithéliale
	Cryptite lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de cryptite lymphocytaire 1 : cryptite lymphocytaire légère 2 : cryptite lymphocytaire modérée 3 : cryptite lymphocytaire sévère
	Cryptite neutrophilique	<ul style="list-style-type: none"> 0 : absence de cryptite neutrophilique

Tableau 1 : critères histologiques étudiés pour la caractérisation des lésions histologiques des chats atteints de T-LGIL et d'ELP.

Analyse immunohistochimique

Les immunomarquages suivants ont été réalisés : CD3, CD20, Ki67, CD56 (marqueur de cellule NK caractérisant les MEITL chez l'homme), PhosphoSTAT3 et phosphoSTAT5. La lecture des marquages immunohistochimiques a également été réalisée par les deux mêmes pathologistes. Elle a été réalisée à l'aveugle : les anatomopathologistes ne connaissaient ni l'histoire de l'animal ni les précédents diagnostics histologiques et immunohistochimiques établis par leurs confrères. Le comptage a été réalisé par une méthode semi-quantitative, dans la lamina propria et dans l'épithélium.

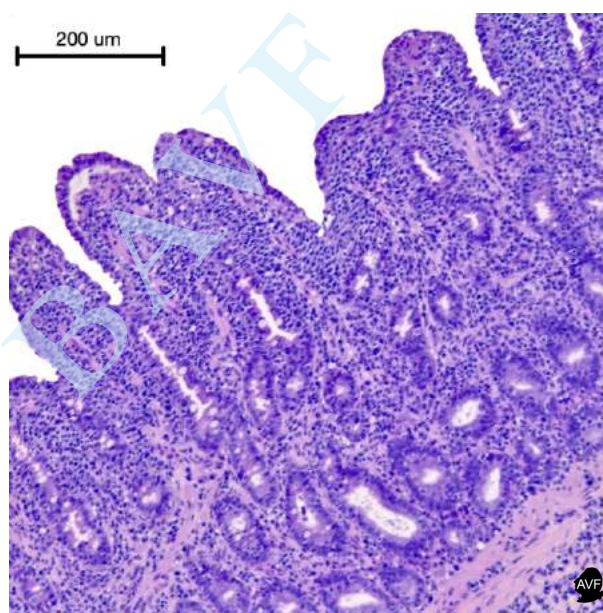
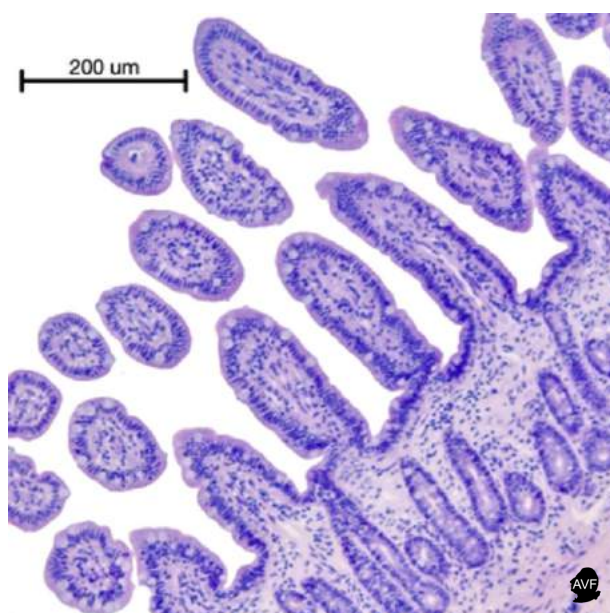
Clonalité lymphoïde

Les tests de clonalité TCR et BCR ont été réalisés par le Dr Maria Elena Turba du laboratoire GENEFEST® en Italie, sur biopsies fixées au formol et incluses en paraffine. Cette technique sur prélèvement fixé est en effet disponible depuis 2011 (publiée par Briscoe *et al.*, 2011). La clonalité a été effectuée systématiquement sur l'ensemble des cas de T-LGIL et de ELP et non pas seulement sur les cas douteux comme cela était habituellement réalisé dans la littérature (Kiupel *et al.*, 2011).

RÉSULTATS

Données épidémiologiques

La race européenne représentait respectivement 82 % et 77 % des chats atteints de T-LGIL ou d'ELP. Les autres races présentes étaient le Siamois (3/44), le



Figures 2 & 3 : images histologiques de l'infiltration lymphocytaire dans la lamina propria et dans les couches profondes chez des chats atteints d'ELP ou de T-LGIL (crédits photographiques : laboratoire d'anatomopathologie de l'EnvA). **Figure 2** : cellularité lymphocytaire de grade 1 sur 3 chez un chat atteint d'ELP (coloration HES). **Figure 3** : cellularité lymphocytaire de grade 2 sur 3 chez un chat atteint de T-LGIL (coloration HES).

Sacré de Birmanie (1/44), l'Angora turc (1/44), le Norvégien (1/44), l'Oriental (1/44) et le Persan (2/44). Les mâles étaient significativement surreprésentés dans le groupe T-LGIL avec 73 % de chats mâles versus 36 % dans le groupe ELP ($p < 0,01$). Tous les chats inclus étaient stérilisés.

Caractéristiques cliniques

Les signes cliniques les plus rapportés dans les deux groupes recrutés ont été les suivants : amaigrissement, vomissements, diarrhée et dysorexie (données non présentées). La durée d'évolution des signes cliniques à la date de la première consultation au CHUVA était significativement plus longue chez les chats atteints de T-LGIL que chez les chats atteints d'ELP (médianes respectives de 365 et 106,5 jours, $p < 0,01$). La fréquence d'apparition d'une diarrhée de l'intestin grêle était significativement plus élevée chez les chats atteints de T-LGIL que d'ELP (64 % versus 27 %, $p < 0,01$). L'absence de diarrhée chez des chats présentant des lésions jéjunales, ou à la fois jéjunales et iléales, ne permettait pas d'exclure un T-LGIL, alors présent dans 39 % et 35 % respectivement des cas de notre étude.

Caractéristiques hémato-biochimiques

Aucune donnée hémato-biochimique n'a permis de différencier les deux groupes, notamment les valeurs de l'albumine sérique étaient similaires au sein des deux groupes. Néanmoins la cobalamineémie était significativement inférieure chez les chats atteints de T-LGIL par rapport aux chats atteints d'ELP (médianes respectives de 75 et 598 pg/ml, $p < 0,01$). De plus, l'hypocobalamineémie (définie par une cobalamineémie < 200 pg/ml chez IDEXX®) était significativement plus fréquente chez les chats atteints de T-LGIL versus ELP (respectivement 57 % et 19 %, $p = 0,01$).

Caractéristiques échographiques

L'échographie abdominale a mis en évidence un épaissement diffus de la musculature chez la plupart des chats atteints de T-LGIL vs ELP. La médiane de l'épaisseur du nœud lymphatique mésentérique le plus épais était significativement plus élevée chez les chats atteints de T-LGIL (6,7 mm) que chez les chats atteints d'ELP (4,2 mm) ($p < 0,01$). Une lymphadénomégalie mésentérique supérieure à 6 mm était significativement plus fréquente chez les chats atteints de T-LGIL versus ELP (65 % et 18 % respectivement, $p < 0,01$). Une lame d'épanchement abdominal, même minime, était significativement plus fréquente dans les cas de T-LGIL que d'ELP (45 % versus 14 %, $p = 0,05$).

Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques et clonalité lymphoïde

Analyse histologique

Les résultats de l'analyse histologique semi-quantitative sont présentés dans le **tableau 2**. L'épithélium villositaire était significativement plus souvent infiltré par de petits lymphocytes chez les chats atteints de T-LGIL (86 %) que d'ELP (14 %) ($p < 0,01$). Un épithélium infiltré se caractérisait soit par la présence de nids ou de plaques de petits lymphocytes, soit par la présence d'un infiltrat diffus sévère (pouvant par ailleurs masquer la présence de nids ou de plaques). Les motifs épithéliaux (nids et/ou plaques) étaient significativement plus fréquents chez les chats atteints de T-LGIL (50 %) versus ELP (5 %) ($p < 0,01$). Une infiltration diffuse et sévère de l'épithélium villositaire était significativement plus fréquente dans les cas de T-LGIL (23 %) que d'ELP (0 %) ($p < 0,05$). La **figure 4** présente un motif épithélial caractéristique de lymphome de bas grade chez le chat. Pour certains cas de T-LGIL, la répartition des lymphocytes était hétérogène, soit sous la forme d'un gradient d'infiltration plus dense à l'apex des villosités, soit sous la forme de plaques de lymphocytes visibles au sein d'une muqueuse moins densément infiltrée, comme le montre la **figure 5**.

Paramètres histologiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)	T-LGIL	ELP	p	Test
Épithélium infiltré par des lymphocytes (IEL)	19/22 (86 %)	3/22 (14 %)	<0,0001****	Chi ²
Épithélium avec motifs (nids et/ou plaques) de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)	11/22 (50 %)	1/22 (5 %)	0,0007***	Chi ²
Épithélium sévèrement infiltré de manière diffuse par des lymphocytes intra-épithéliaux	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*	Fisher
Lamina propria avec des zones hétérogènes d'hyperinfiltration lymphocytaire	5/22 (23 %)	0/22 (0 %)	0,049*	Fisher
Gradient lymphocytaire basillo-apexien dans la lamina propria	9/22 (41 %)	1/22 (5 %)	0,004**	Chi ²
Atrophie villositaire	19/22 (86 %)	2/22 (9 %)	<0,0001****	Chi ²
Cryptes : hyperplasie compensatrice	17/22 (77 %)	6/22 (27 %)	0,0009***	Chi ²
Cryptes : apoptose épithéliale	1/22 (5 %)	8/22 (36 %)	0,021*	Fisher
Cryptes : cryptites lymphocytaires	20/22 (91 %)	5/22 (23 %)	<0,0001****	Chi ²
Cryptes : cryptites neutrophiliques	3/22 (14 %)	8/22 (32 %)	0,150	Chi ²
Abcès cryptiques	6/22 (27 %)	5/22 (23 %)	0,728	Chi ²
Cellularité lymphocytaire augmentée (score 1, 2 ou 3 sur 3)	22/22 (100 %)	21/22 (95 %)	>0,999	Fisher
Cellularité lymphocytaire de la lamina propria moyennement à fortement augmentée soit un score de 2 ou 3 sur 3	21/22 (95 %)	3/22 (14 %)	<0,0001****	Chi ²
Infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse	15/22 (68 %)	2/22 (9 %)	<0,0001****	Chi ²
Infiltration lymphocytaire de la musculature	10/21 ¹ (48 %)	0/20 ² (0 %)	0,0005***	Fisher
Infiltration lymphocytaire de la séreuse	5/21 ¹ (24 %)	0/20 ² (0 %)	0,048*	Fisher
Monomorphisme de la population leucocytaire	19/22 (86 %)	0/22 (0 %)	<0,0001****	Chi ²

Tableau 2 : synthèse des résultats histologiques au sein du groupe de chats présentant un T-LGIL versus celui des chats dont le diagnostic final a été une ELP.

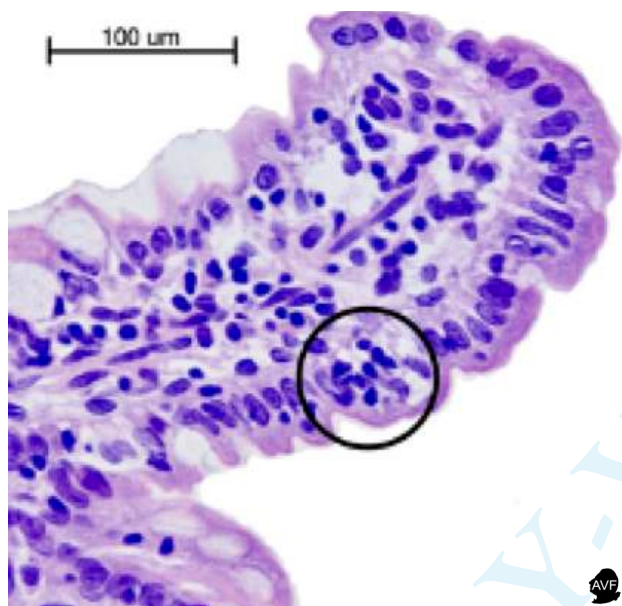


Figure 4 : nid de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) (cercle noir) chez un chat atteint de T-LGIL (coloration HES) (crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'ENVA).

Analyse immunohistochimique

Le **tableau 3** présente une synthèse des résultats immunohistochimiques de l'étude. Comme attendu, les médianes des niveaux d'expression de l'épitope CD3 dans la *lamina propria* et dans l'épithélium ont été significativement plus élevées chez les chats atteints de T-LGIL que chez les chats atteints d'ELP, avec des médianes respectives de 91,3 % et 20 % dans la *lamina propria* ($p < 0,01$) et de 97 % et 22,5 % dans l'épithélium ($p < 0,01$). De même, La médiane du niveau d'expression de l'épitope CD20 dans la *lamina propria* était significativement plus élevée chez les chats atteints d'ELP (80 %) que chez les chats atteints

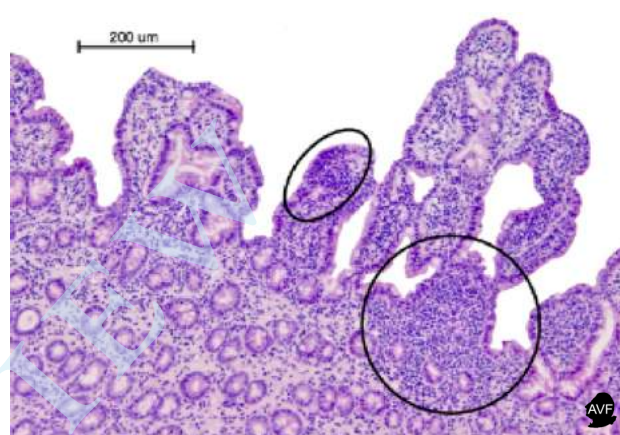


Figure 5 : lamina propria comportant des zones hétérogènes d'hyper infiltration lymphocytaire (cercle noir) associées à des plaques de lymphocytes intra-épithéliaux (ovale noir), chez un chat atteint de T-LGIL (crédit photographique : laboratoire d'anatomopathologie de l'ENVA).

de T-LGIL (30 %) ($p < 0,01$). En revanche, les médianes du niveau d'expression de CD20 dans l'épithélium chez les chats atteints de T-LGIL et chez les chats atteints d'ELP étaient égales à 5 % ($p = 0,8$). Enfin, La médiane du niveau d'expression de l'index de prolifération cellulaire Ki-67 dans la *lamina propria* a été significativement plus élevée dans le groupe T-LGIL (30 %) que dans le groupe ELP (10 %) ($p < 0,01$) (**figure 6** et **figure 7**, respectivement). Une tendance similaire a été observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression de Ki-67 était de 20 % chez les chats atteints de T-LGIL contre 5 % chez les chats atteints d'ELP ($p < 0,01$). Si l'expression de phosphoSTAT3 au sein de la *lamina propria* est peu discriminante entre les deux groupes, l'expression de phosphoSTAT5 était massive dans le groupe T-LGIL (**figure 8 A & B**) versus groupe ELP $p < 0,01$.

Clonalité lymphoïde :

Une monoclonalité du TCR (cas monoclonaux ou monoclonaux sur fond polyclonal) a été observée chez 86 % des chats atteints de T-LGIL et 70 % des chats atteints d'ELP ($p = 0,269$, test de Fisher).

Paramètres immunohistochimiques (fréquence d'apparition et %, ou médiane et intervalle)		T-LGIL	ELP	p	Test
Expression de CD3	Lamina propria	91,3 [20-99]	20 [10-70]	<0,0001****	Mann-Whitney
	Épithélium	97 [20-100]	22,5 [3-70]	<0,0001****	Mann-Whitney
Expression de CD20 ⁺	Lamina propria	30 [10-80]	80 [60-95] ²	<0,0001****	Mann-Whitney
	Épithélium	5 [1-5]	5 [0-5] ²	0,804	Mann-Whitney
Expression de Ki67	Lamina propria	30 [7,5-65]	10 [5-50]	0,0001***	Mann-Whitney
	Expression $\geq 20\%$ dans la lamina propria	18/22 (82 %)	7/22 (32 %)	0,0008***	Chi ²
	Épithélium	20 [5-45]	5 [1-25]	<0,0001****	Mann-Whitney
	Expression $\geq 20\%$ dans l'épithélium	13/22 (59 %)	1/22 (5 %)	0,0001****	Chi ²

Tableau 3 : résultats semi-quantitatifs immunohistochimiques chez les chats atteints de T-LGIL ou de ELP.

DISCUSSION

L'originalité de cette étude réside dans son caractère prospectif et sa visée comparative avec la médecine humaine en accord avec le concept « One Health ». De plus, à la connaissance des auteurs, il s'agit de la première étude prospective publiée sur ce sujet dans la littérature.

Le T-LGIL félin, un modèle animal spontané de GI-TLPD de l'homme

Comme précédemment évoqué, il a été suggéré que le T-LGIL félin se rapprocherait d'avantage des MEITL (anciennement EATL de type 2) que des EATL (anciennement EATL de type 1) (Moore *et al.*,

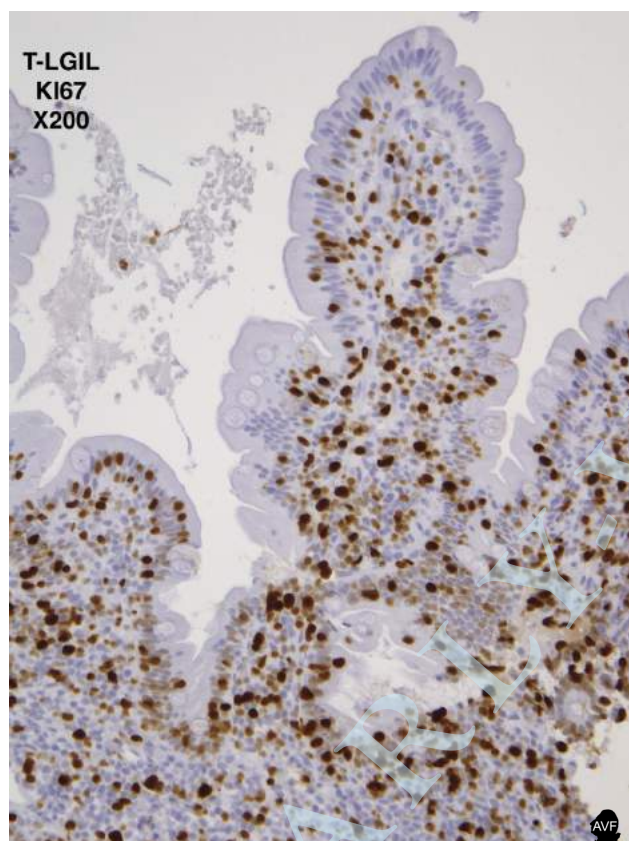


Figure 6 : expression immunohistochimique de Ki-67 dans l'épithélium et la lamina propria d'un chat présentant par ailleurs tous les critères histologiques et immunohistochimiques d'un T-LGIL. Le taux d'expression observé est supérieur à 20%.

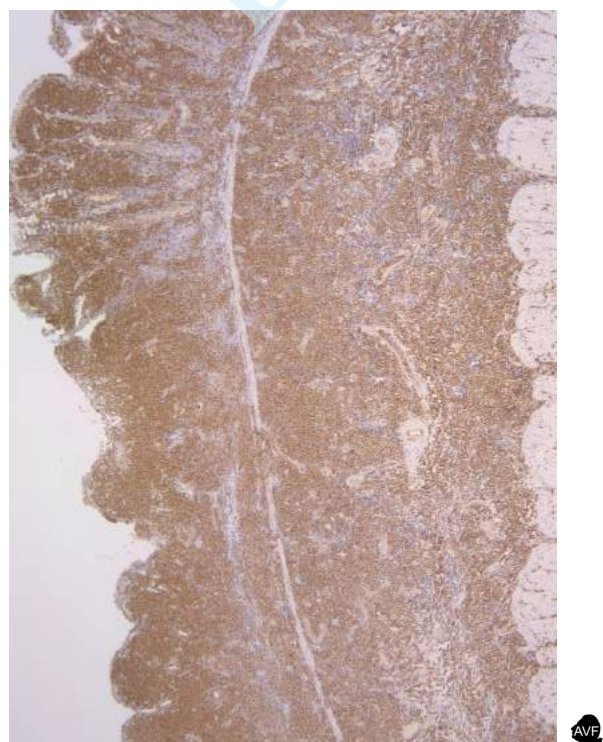


Figure 8 : expression immunohistochimique massive de PhosphoSTAT5 chez un chat mâle de 12 ans présentant un T-LGIL. Crédit photo Dr Julie Bruneau, Hôpital Necker, Paris.

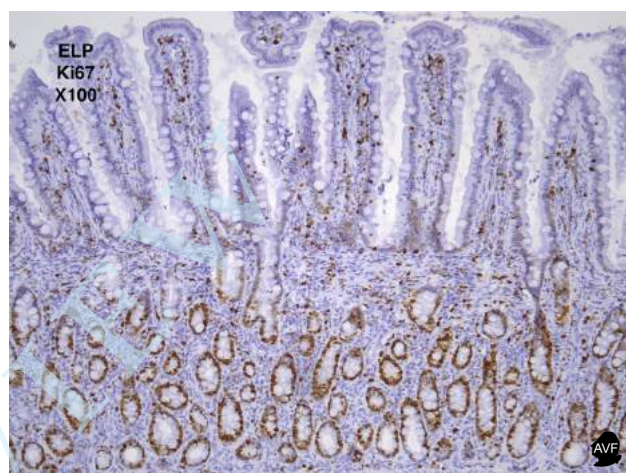


Figure 7 : expression immunohistochimique de Ki-67 de l'ordre de 10% dans l'épithélium et la lamina propria chez un chat présentant une ELP. Crédit photo Dr Julie Bruneau, Hôpital Necker, Paris.

2012 ; Paulin *et al.* 2018). Les EATL de type 1 se caractérisent par la présence de moyens à grands lymphocytes néoplasiques, par opposition aux petits lymphocytes tumoraux observés chez les chats atteints de T-LGIL. Les MEITL (10-20 % des EATL) sont caractérisées par une population monomorphe de lymphocytes T avec une expression fréquente de CD56 contrairement aux EATL de type 1. Dans notre série, les marquages CD56 ont été négatifs à 95%. Dans l'étude de Moore *et al.*, le marquage anti-CD56 n'avait pas été réalisé. Notre travail met en évidence davantage de caractéristiques communes avec les GI-LPDs, en prenant en compte la dernière classification WHO publiée. Nos données permettent donc de valider le T-LGIL félin comme un modèle animal spontané pertinent de GI-TLPD humaines, en prenant en compte la dernière classification WHO publiée. Le **tableau 4** présente la synthèse comparative des données entre les GI-TLPD de l'homme et les T-LGIL félines.

Activation de la voie STAT5 : conséquences thérapeutiques

Dans notre étude, nous avons montré chez les chats atteints de T-LGIL une activation spécifique de la voie STAT5 aux dépens de la voie STAT3. Nous ne connaissons pour l'instant pas les causes de cette activation. L'activation de la voie STAT5 peut être liée avec des mutations activatrices du gène STAT5B. Ceci a été décrit dans plusieurs entités de lymphome T telles que le lymphome T cutané, la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL), le lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$, le lymphomes NK/T ou encore la leucémie prolymphocytaire T (TPLL) (Waldmann & Chen, 2017 ; Küçük *et al.*, 2015). Concernant plus spécifiquement les lymphomes T digestifs, les mutations de STAT5B sont retrouvées dans les MEITL avec une fréquence comprise entre 40 et 60% des cas mais ne sont pas observées dans les EATL (Nicolae *et al.*, 2016). Une étude récente a analysé le profil mutationnel des GI-TLPD. Aucune mutation de STAT5A/B n'a été détectée chez les 10 patients analysés (Soderquist *et al.*,

	GI-TLPDs humaines	LDBG félins
Epidémiologie	Très rares	ÉMERGENTE ++
Age médian (années, écart-type)	51.5 [15-77]	13 [8-16]
Durée médiane des signes cliniques (j)	2562 jours [122-6.222]	365 jours [62-1460]
Signes cliniques	Troubles digestifs aspécifiques	
Histopathologie	Atrophie villositaire variable Infiltrat monomorphe de petits lymphocytes dans la lamina propria	Atrophie villositaire (86%) Infiltrat monomorphe de petits lymphocytes dans la lamina propria
Épithéliotropisme	Variable	Très fréquent (86%)
Immunophénotype	CD3+ (100%) CD4+/CD8- (56%), CD4-/CD8+ (33%), and CD4-/CD8- (7%) and CD4+/CD8+ (4%) CD56 - (100%) PhosphoSTAT3 - (89%) PhosphoSTAT5 + (44%) Ki67 lamina propria < 10%	CD3+ (97%) CD4+/CD8- (36%), CD4-/CD8+ (27%) and CD4-/CD8- (36%) CD56 - (95%) PhosphoSTAT3 -/low (100%) PhosphoSTAT5 + (100%) Ki67 lamina propria < 30%
Clonalité (Intestin grêle, TCR)	Clonal dans la majorité des cas	
Diagnostic différentiel	Entéropathie auto-immune, MICI, Sprue réfractaire	Entéropathie lymphoplasmocytaire
Évolution	Indolente	

Tableau 4 : synthèse comparatives des données comparatives entre les GI-TLPD de l'homme et les TLGIL féline.

2020). En revanche, des fusions JAK2-STAT3 conduisant à l'activation de la voie STAT5 ont été observées dans plus de la moitié des lymphoproliférations indolentes CD4+ (Soderquist *et al.*, 2020 ; Sharma *et al.*, 2018). La dysrégulation de la voie JAK/STAT, qui a été mise en évidence dans notre étude au sein de la cohorte de chats atteints de TLGIL, pourrait représenter une cible thérapeutique potentiellement bénéfique aux deux espèces.

Proposition d'un nouveau modèle de lymphomagenèse

Les lymphomes non hodgkiniens sont des maladies multifactorielles pour lesquelles un certain nombre de facteurs étiologiques ont déjà été identifiés : immunodépression, prédisposition familiale, facteurs environnementaux (pesticides, radiations ionisantes, UV, Etc...), infection (bactéries, virus), dysimmunité (Muller *et al.*, 2005). Outre ces facteurs de risque, plusieurs anomalies moléculaires plus ou moins spécifiques de tel ou tel sous type de lymphome ont également été rapportées (Pratap & Scordino, 2019). Dans le cadre de cette étude, nous avons obtenu des résultats suggérant que la pathogenèse des TLGIL du chat pourrait au moins en partie être liée à un phénomène de stimulation antigénique chronique à l'origine d'une réponse immune anormale au niveau digestif. La stimulation chronique par l'antigène, que celui-ci soit un auto-antigène ou un antigène exogène, peut en effet être à l'origine d'un environnement pro-inflammatoire qui stimule la prolifération cellulaire et favorise l'acquisition ultérieure de mutations oncogéniques. Ce phénomène est bien décrit dans plusieurs types de lymphomes : lymphome du MALT gastrique à *Helicobacter pylori* (Hussell *et al.*, 1993), maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (IPSID)

et lymphome à *Campylobacter jejuni* (Lecuit *et al.*, 2004). La synthèse des données de notre cohorte de 22 chats présentant une lymphoprolifération, que nous validons comme un modèle pertinent de GI-TLPD de l'Homme, nous permet d'énoncer les faits suivants :

- d'après notre nouvelle caractérisation histologique et immunohistochimique, les TLGIL félins naissent probablement au sein de l'épithélium (gradient, épithéliotropisme...).
- de plus, les arguments en faveur d'un *continuum* histologique entre une inflammation chronique et une lymphoprolifération sont multiples - durée d'évolution des signes cliniques plus longue dans le groupe lymphome que dans le groupe ELP, présence de polynucléaires neutrophiles (cryptite neutrophilique dans 14% des cas de TLGIL), « patchy disease ».

Au vu de ces éléments et sur la base des différents exemples présentés ci-dessus, nous proposons donc un modèle de lymphomagenèse multi-étapes pouvant s'appliquer au TLGIL félin (**Figure 9**). La première étape consisterait en une stimulation antigénique chronique, suggérée par la présence d'un gradient apico-basal. L'antigène incriminé pourrait être d'origine alimentaire ou infectieuse (bactérie ? virus ?). Ceci conduirait à l'expansion d'une population lymphocytaire T (CD4 et/ou CD8) spécifique de cet antigène et à la sécrétion de cytokines permettant le recrutement de cellules immunitaires et inflammatoires (monocytes, polynucléaires neutrophiles, plasmocytes, macrophages, Etc.) qui à leur tour, stimuleraient la prolifération des lymphocytes T. Secondairement, la survenue d'événements génétiques et/ou épigénétiques additionnels (par exemple anomalies de la voie JAK/STAT conduisant à l'activation de la voie STAT5) permet-

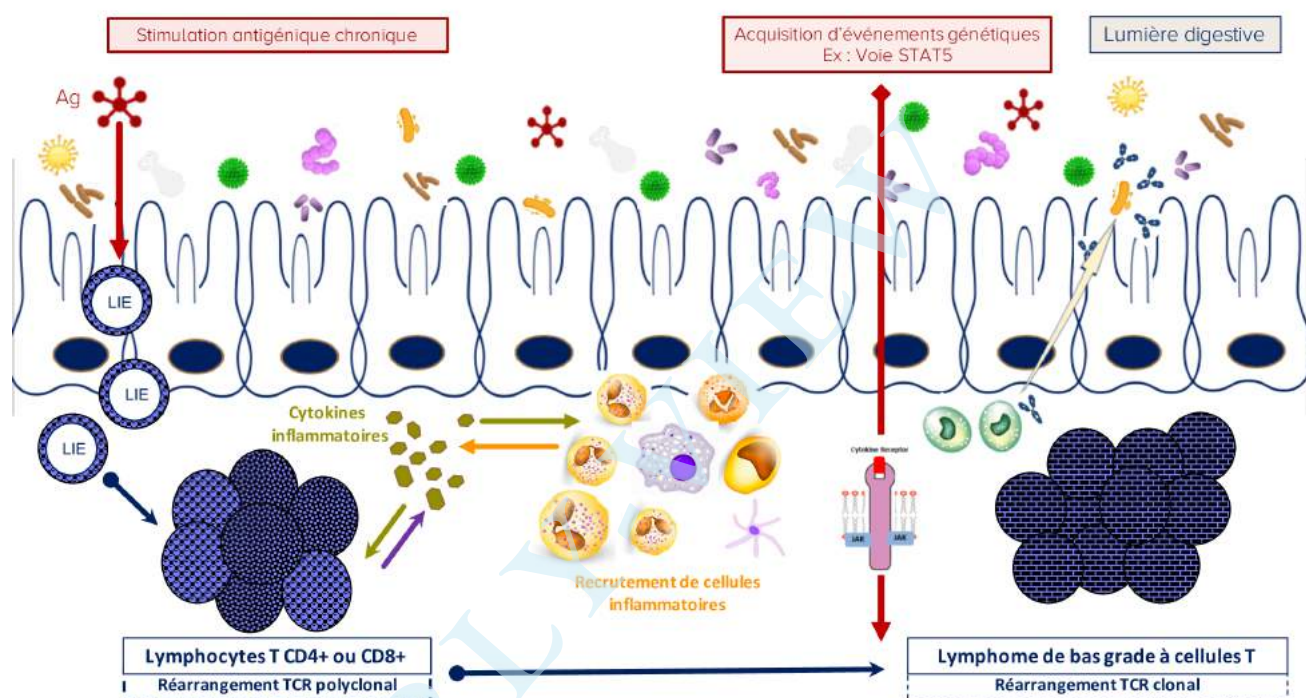


Figure 9 : schéma du modèle proposé pour la lymphomagenèse du T-LGIL félin.

trait l'émergence du clone T et favoriserait sa transformation et son expansion. Malgré son manque de spécificité, la voie JAK/STAT est reconnue comme majeure dans l'oncogenèse des lymphoproliférations T. Une autre partie de notre travail pour poursuivre la caractérisation de la lymphomagenèse sera d'identifier les activateurs de la voie JAK/STAT en cause lors de T-LGIL.

Facteurs discriminants entre T-LGIL et PLE dans l'espèce féline.

La durée d'évolution des signes cliniques

Avant la première consultation la durée des signes cliniques était significativement plus grande chez les chats atteints de T-LGIL que chez les chats atteints de ELP (médianes respectives de 365 et 106,5 jours ($p < 0,01$)). Cela pourrait traduire la difficulté des vétérinaires à contrôler les signes cliniques lors de T-LGIL, en ayant recours à un traitement destiné à prendre en charge une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (ELP), ou l'existence d'un *continuum* entre une ELP et un T-LGIL. Plusieurs auteurs ont en effet suggéré que la ELP pourrait précéder et favoriser le néoplasie digestive (Fondacaro et al., 1999 ; Waly et al., 2005 ; Lingard et al., 2009). Cependant, aucune donnée concernant spécifiquement le T-LGIL n'a encore été publiée et aucun article n'a démontré la pathogénie d'un lymphome digestif secondaire à une inflammation chronique de l'intestin. Un *continuum* entre une ELP et un lymphome digestif pourrait expliquer la difficulté diagnostique pour différencier ces deux entités. D'ailleurs, dans la littérature humaine, il a été suggéré que certaines maladies coeliaques pourraient être en réalité des lymphomes T épithéliotropes de bas grade plutôt qu'une prolifération inflammatoire (Dieter & Duque, 2000).

Données biochimiques

Hormis l'hypocobalaminémie, aucune donnée hémato-biochimique n'a permis de distinguer les chats à lymphome des chats présentant une entéropathie inflammatoire. Cela pouvait être attendu dans un contexte de lymphome indolent évoluant durant plusieurs mois, voire plusieurs années.

Imagerie

Les données échographiques méritent de faire l'objet d'études ultérieures, notamment pour deux critères d'intérêt que sont l'épaisseur du NL jéjunal d'une part (*Cut-off value* de 6 mm) et la présence d'une lame d'épanchement : à notre connaissance, la présence d'un épanchement abdominal est peu décrite dans la littérature chez les chats atteints de T-LGIL. Dans notre étude, une effusion abdominale, même minime, était significativement plus fréquente dans les cas de lymphome de bas grade que lors d'ELP (45 % versus 14 %, $p < 0,05$). Ces observations pourraient être le reflet d'un processus inflammatoire plus sévère lors de lésions lymphomateuses, ou d'un drainage lymphatique altéré par une lymphadénomégalie mésentérique d'origine suspectée réactionnelle et plus sévère lors de T-LGIL.

Analyse histologique

Dans notre étude, 86 % des T-LGIL étaient caractérisés par une infiltration monomorphe de petit lymphocytes néoplasiques infiltrant essentiellement l'épithélium et la lamina propria, et atteignant les couches profondes (sous-muqueuse +/- musculuse +/- séreuse) dans 68 % des cas. Ces caractéristiques ont couramment été décrites dans la littérature (Carreras et al., 2003 ; Briscoe et al., 2011 ; Gieger, 2011 ; Moore et al., 2012).

L'épithéliotropisme lymphocytaire était significativement plus fréquent chez les chats atteints de T-LGIL (86 %) que d'ELP (14 %) ($p < 0,01$) et les motifs épithéliaux (nids ou plaques) étaient significativement plus fréquents chez les chats atteints de T-LGIL (50 %) que d'ELP (5 %) ($p < 0,01$). Enfin, une infiltration diffuse et sévère de l'épithélium villositaire était significativement plus fréquente dans les cas de T-LGIL (23 %) que d'ELP (0 %) ($p < 0,05$). L'épithéliotropisme, retrouvé dans 60-70 % des T-LGIL dans la littérature (Carreras et al., 2017), était plus souvent rencontré dans notre cohorte. De plus, l'atrophie villositaire, l'hyperplasie compensatrice des cryptes et les cryptes lymphocytaires étaient significativement plus fréquentes chez les chats atteints de T-LGIL que d'ELP. La fréquence d'apparition plus élevée des cryptes lymphocytaires pourrait s'expliquer par l'infiltration lymphocytaire plus sévère de la *lamina propria* dans le cas de T-LGIL. Notre étude était la première étude à mettre en évidence la présence d'un gradient d'infiltration lymphocytaire basillo-apexien chez 41 % des chats atteints de T-LGIL et seulement un chat (5%) atteint d'ELP ($p < 0,01$). Cette donnée conforte d'hypothèse d'une stimulation antigénique endo-luminale comme facteur initiant le recrutement de lymphocytes dans un premier temps polyclonaux au sein de la muqueuse intestinale.

Analyse immunohistochimique

Dans un contexte de lymphoprolifération T, les résultats de CD3 et CD20 qui ont été observés sont conformes aux données de la littérature, les infiltrations de nature inflammatoire se traduisant par le marquage d'une population polymorphe. Concernant l'épitope Ki-67, marqueur de prolifération, la médiane de son niveau d'expression était significativement plus élevée dans la *lamina propria* chez les chats atteints de T-LGIL (30 %) que chez les chats atteints d'ELP (10 %) ($p < 0,01$). Une tendance similaire a été observée dans l'épithélium où la médiane du niveau d'expression du Ki-67 était de 20 % chez les chats atteints de T-LGIL contre 5 % chez les chats atteints d'ELP ($p < 0,01$). Ces observations évoquent une prolifération cellulaire plus marquée dans le cas de tumeur que d'inflammation, ainsi que l'épithéliotropisme des lymphocytes T néoplasiques chez les chats atteints de lymphoprolifération de bas grade. Ce marqueur pourrait être donc pris en compte en routine pour la discrimination des cas douteux. Nous proposons une valeur seuil pour l'interprétation de l'expression de l'épitope Ki-67 : la mise en place de la valeur seuil de 20 % semble pertinente puisque le pourcentage de chats ayant un niveau d'expression de Ki-67 supérieur ou égal à 20 % était significativement plus élevé dans le groupe T-LGIL que dans le groupe ELP, à la fois dans la *lamina propria* (respectivement 18/22 et 7/22, $p < 0,01$) et dans l'épithélium (respectivement 13/22 et 1/22, $p < 0,01$).

Test de clonalité

Ce test est notamment proposé dans la littérature pour le diagnostic du lymphome digestif de bas grade (prolifération monoclonale) difficile à distinguer des lésions d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (prolifération polyclonale) (Briscoe et al., 2011). Dans notre étude, une monoclonalité du TCR (cas monoclonaux ou monoclonaux sur fond polyclonal)

était observée chez 86 % des chats atteints de T-LGIL et 70 % des chats atteints d'ELP. Cela étant dit, dans la littérature, un profil monoclonal a pu être observé en cas d'hyperstimulation antigénique lors de réaction inflammatoire à forte médiation immune (Kiupel et al., 2011 ; Andrews et al., 2015). Chez l'Homme, une population clonale est fréquemment observée lors de maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (Keller et al., 2016). Dans la littérature, un réarrangement polyclonal du gène TCR a été observé sur certains lymphomes digestifs félines à cellules T. Cette observation pourrait s'expliquer par la présence d'un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T venant masquer la population clonale de lymphocytes T néoplasiques, ou par l'amplification exclusive des gènes TCR de la population lymphocytaire inflammatoire de l'intestin (Moore et al., 2005 ; Keller et al., 2016 ; Andrews et al., 2016). Au regard de toutes ces limites et incertitudes, les analyses de clonalité lymphoïde doivent être systématiquement interprétées à la lumière des résultats cliniques, biologiques, histologiques et immunohistochimiques. La clonalité ne doit pas être considérée comme le diagnostic de référence dans la différenciation du T-LGIL et de la ELP. Un diagnostic de certitude ne peut être réalisé qu'en combinant les résultats histologiques et immunohistochimiques, en analysant séparément la *lamina propria* et l'épithélium. Lors de doute sur l'interprétation des résultats histologiques et immunohistochimiques, un consensus entre plusieurs anatomopathologistes doit être recherché. En aucun cas, un diagnostic initial ne doit être reformulé sur la base d'un test de clonalité.

CONCLUSION

Au cours ce travail, nous avons montré que le T-LGIL, une maladie émergente depuis 20 ans dans l'espèce féline, présentait des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques très similaires à celles des GI-TLPD de l'Homme et en faisait donc un modèle d'étude remarquable de la pathologie humaine. Nos résultats dans l'espèce féline suggèrent un possible *continuum* entre entéropathie inflammatoire et lymphoprolifération de bas grade, ce qui constituerait un nouveau modèle de lymphomagenèse. L'activation de la voie STAT5, identifiée chez 100% des chats du groupe lymphome, pourrait représenter un événement additionnel dans l'histoire de la maladie, qui contribuerait à la transformation tumorale. Par ailleurs, la détection d'une activation constante de STAT5 ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques chez le chat mais également chez l'Homme. Nous avons par ailleurs établi de nouveaux critères histologiques et immunohistochimiques permettant de distinguer les chats à T-LGIL des chats à ELP, ce diagnostic différentiel ayant constitué un défi à la fois pour les cliniciens et pour les anatomopathologistes vétérinaires. Dans la suite du travail, les résultats obtenus par l'analyse pangénomique et pantranscriptomique (incluant l'identification potentielle de virus oncogènes) permettront probablement d'identifier des anomalies récurrentes essentielles pour la lymphomagenèse féline ainsi que d'éventuelles cibles thérapeutiques. A terme, l'objectif est de pouvoir transférer les données obtenues dans l'espèce féline à l'Homme de façon à

mieux comprendre les GITLPD et améliorer la prise en charge des patients. A l'instar des quelques études déjà publiées, la globalité de ce travail confirme l'intérêt majeur de l'animal de compagnie et notamment du chat, comme modèle naturel de cancers pour l'Homme.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient chaleureusement tous les étudiants, internes assistants hospitaliers qui ont contribué au recrutement des animaux. Par ailleurs, nous adressons nos plus vifs remerciements aux intervenants des services d'imagerie et de chirurgie du CHUVA-ENVA.

BIBLIOGRAPHIE

- Andrews C, Operacz M, Maes R, Kiupel M. Cross Lineage Rearrangement in Feline Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma: Vet Pathol. 2015; 53(3): 559-562.
- Barrs V & Beatty J. Feline alimentary lymphoma. J Feline Med Surg. 2012;14(3):191-201.
- Briscoe K, Krockenberger M, Beatty J, Crowley A, Dennis M, Canfield PJ *et al.* Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of 53 Cases of Feline Lymphoplasmacytic Enteritis and Low-Grade Alimentary Lymphoma. J Comp Pathol. 2011; 145(2-3):187-198.
- Carbonnel F, Lavergne A, Messing B, Tsapis A, Berger R, Galian A *et al.* Extensive small intestinal T-cell lymphoma of low-grade malignancy associated with a new chromosomal translocation. Cancer. 1994; 73(4): 1286-1291.
- Carreras J.K, Goldschmidt M, Lamb M, Mc Lear R.C, Drobatz J and Sorenmo K.U. Feline Epitheliotropic Intestinal Malignant Lymphoma: 10 Cases (1997-2000). J Vet Intern Med. 2003; 17(3): 326-331.
- Daniaux L.A, Laurenson M.P, Marks S.L, Moore P, Taylor S.L, Chen X *et al.* Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. J Feline Med Surg. 2014; 16(2): 89-98.
- Delabie J, Holte H, Vose J.M, Ullrich F, Jaffe E.S, Savage K.J, *et al.* Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. Blood. 2011; 118(1): 148-155.
- Dieter RS & Duque K. Enteropathy associated T-cell lymphoma: a case report and literature review. WMJ. 2000; 99(7): 28-31.
- Evans SE, Bonczynski JJ, Broussard JD, Han E & Baer KE. Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. J Am Vet Med Assoc. 2006; 229(9): 1447-1450.
- Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL, *et al.* Feline gastrointestinal lymphomas: 67 cases (1988-1996). Eur J Comp Gastroenterology. 1999; 4(2): 5-11.
- Foukas PG & de Leval L. Recent advances in intestinal lymphomas. Histopathology. 2015; 66(1): 112-136.
- Gieger T. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. Vet Clin North Am Small Animal Pract. 2011 ; 41(2): 419-432.
- Hussell T, Isaacson PG, Spencer J, Crabtree J.E. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. Lancet, 1993; 342 (8871): 571-4.
- Keller S, Vernau W, Moore P. Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. Vet Pathol. 2016; 53(4): 711-725.
- Kiselow M.A, Rassnick K.M, McDonough SP, Goldstein R.E, Simpson K.W, Weinkle T.K *et al.* Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). J Am Vet Med Assoc. 2008; 232(3): 405-410.
- Kiupel M, Smedley R, Pfent C, Xie Y, Xue Y, Wise A.G *et al.* Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. Vet Pathol. 2011; 48(1): 212-222.
- Küçük C, Jiang B, Hu X, Zhang W, Chan J.K, Xiao W *et al.* Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from T or NK cells. Nat Commun. 2015; 6(1): 6025.
- Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F *et al.* Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med. 2004; 350(3): 239-48.
- Lingard A.E, Briscoe K, Beatty J.A, Moore A.S, Crowley A.M, Krockenberger M *et al.* Low-Grade Alimentary Lymphoma: Clinicopathological Findings and Response to Treatment in 17 Cases: J Feline Med Surg. 2009; 11(8): 692-700.
- Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, Derriex C, Verkarre V, Macintyre E *et al.* Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogeneous entity with common pathology features. Clin Gastroenterol H. 2014; 12(4): 599-608.
- Moore P, Rodriguez-Bertos A, Kass P. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. Vet Pathol. 2012; 49(4): 658-668.
- Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and geography. Ann Hematol. 2005; 84(1): 1-12.
- Nicolae A, Xi L, Pham TH, Navarro W, Meeker H.G, Pittaluga E.S *et al.* Mutations in the JAK/STAT and RAS signaling pathways are common in intestinal T-Cell lymphomas. Leukemia. 2016; 30(11): 2245-2247.
- Paulin MV, Couronné L, Beguin J, le Poder S, Delverdier M, Semin MO *et al.* Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. BMC Vet Res. 2018; 14(1): 306.
- Pratap S & Scardino TS. Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphomas: Diagnostic and molecular implications. Exp Mol Pathol. 2019; 106: 44-51.
- Roberti A, Dobay M, Bisig B, Vallois D, Boéchat C, Lanitis E *et al.* Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma features a unique genomic profile with highly recurrent SETD2 alterations. Nat Commun. 2016; 7(1):12602.
- Sharma A, Oishi N, Boddicker RL, Hu G, Benson H.K, Ketterling R.P *et al.* Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. Blood. 2018; 131(20): 2262-2266.
- Soderquist CR, Patel N, Murty VV, Betman S, Aggarwal N, Young KH *et al.* Genetic and phenotypic characterization of indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. Haematologica. 2020; 105(7):1895-1906
- Waldmann T.A. & Chen J. Disorders of the JAK/STAT Pathway in T Cell Lymphoma Pathogenesis: Implications for Immunotherapy. Annu Rev Immunol. 2017; 35: 533-550.
- Waly N, Gruffydd-Jones T, Stokes C, Day M. Immunohistochemical Diagnosis of Alimentary Lymphomas and Severe Intestinal Inflammation in Cats. J Comp Pathol. 2005; 133(4): 253-260.
- Wolfesberger B, Fuchs-Baumgartinger A, Gress V, Hammer S.E, Gradner G, Knödl K *et al.* World Health Organisation Classification of Lymphoid Tumours in Veterinary and Human Medicine: A Comparative Evaluation of Gastrointestinal Lymphomas in 61 Cats. J Comp Pathol. 2018; 159: 1-10.

EARLY-VIEW
BAVF

