



HAL
open science

Étude de la prévalence de la leishmaniose féline dans le sud de la France

Julie Vigier

► **To cite this version:**

Julie Vigier. Étude de la prévalence de la leishmaniose féline dans le sud de la France. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03956299

HAL Id: dumas-03956299

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03956299>

Submitted on 25 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉTUDE DE LA PREVALENCE DE LA LEISHMANIOSE FELINE DANS LE SUD DE LA FRANCE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

VIGIER Julie, Florence, Anne-Marie

Directrice de thèse : Mme Emilie BOUHSIRA

JURY

PRESIDENT :
M. Alexis VALENTIN

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Emilie BOUHSIRA
M. Emmanuel LIENARD

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

Remerciements

Au Jury de Thèse,

À Monsieur le Professeur Alexis Valentin

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Zoologie et Parasitologie, Université Paul-Sabatier de Toulouse

Service de Parasitologie et de Mycologie, Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux et sincères remerciements.

À Madame la Docteure Emilie Bouhsira

*Maître de conférences en Parasitologie et Maladies Parasitaires à l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse,*

Secrétaire générale du Collège Européen de Parasitologie Vétérinaire (EVPC),

Pour m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse,
Pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail avec bienveillance et rigueur,
Pour toujours avoir été disponible et impliquée,
Sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Emmanuel Liénard

*Maître de conférences en Parasitologie et Maladies Parasitaires à l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse,*

Pour avoir très aimablement accepté de prendre part à ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

Aux personnes qui ont apporté une aide précieuse pour conduire à l'aboutissement de ce travail,

À Mesdames et Messieurs les docteurs vétérinaires des cliniques ayant participé à notre étude

*Dr. Sabrina Giron à la Clinique vétérinaire des Hautes Eaux à Auterive (31),
Dr. Pierre-Louis Huyart à la Clinique vétérinaire Les Poumadères à l'Isle-Jourdain (32),
Dr. Christine Barrère à la Clinique vétérinaire Lapuyade à Pau (64),
Dr. Benoit Viennot à la Clinique vétérinaire Animalia Ttikiak à Saint-Jean-de-Luz (64),
Dr. Élise Fonclara à la Clinique vétérinaire Néovet - La Croix Bleue à Perpignan (66),
Dr. Sabrina Khouda à la Clinique vétérinaire Vétocia à Montpellier (34),
Dr. Julien Maerten à la Clinique vétérinaire de Camargue à Lunel (34),
Dr. Édouard David à la Clinique vétérinaire du Rigaou à Aubagne (13),
Dr. Virginie Walter de la Clinique vétérinaire du Soleil au Cap d'Ail (06),
Dr. Sandra Beaucolin de la Clinique vétérinaire de l'Ubac à Saint-Martin-du-Var (06)*

Pour leur contribution à ce travail via la constitution de la population d'étude,
Pour leur patience et leur motivation,
Sincères remerciements.

À Monsieur Faouzi Lyazrhi

Maitre de Conférences en Statistiques biologiques et Mathématiques à l'École Nationale Vétérinaire,

Pour son aide précieuse dans l'exploitation de nos résultats,
Sincères remerciements.

À Madame la Professeure Roberta Iatta et à Monsieur le Professeur Domenico Otranto

*Responsables de l'étude multicentrique européenne,
Université de médecine vétérinaire de Bari en Italie*

Pour leur collaboration sur cette étude multicentrique et leur professionnalisme,
Sincères remerciements.

À Mesdames les Docteurs Anne-Laure Delahousse, Elanco France, et Bettina Schunack, Elanco Global

Pour avoir soutenu financièrement cette étude multicentrique,
Sincères remerciements.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des Figures | 5 |
| Liste des Tableaux | 7 |
| Liste des Abréviations | 8 |
| Introduction | 11 |
| PARTIE 1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE | 13 |
| I. Biologie de la leishmaniose | 14 |
| A. Le parasite <i>Leishmania</i> | 14 |
| 1. Classification | 14 |
| 2. Répartition mondiale et espèces retrouvées chez le chat | 17 |
| 3. Morphologie du parasite | 19 |
| B. Le vecteur de la leishmaniose | 21 |
| 1. Classification | 21 |
| 2. Répartition des vecteurs et espèces de vecteurs avérés ou potentiels de <i>Leishmania</i> spp. chez le chat..... | 22 |
| 3. Morphologie du vecteur | 24 |
| 4. Mode de vie du vecteur..... | 24 |
| C. La transmission de <i>Leishmania</i> spp..... | 26 |
| 1. La transmission vectorielle | 26 |
| 2. La relation vecteur – parasite | 29 |
| 3. La relation hôte – vecteur..... | 30 |
| 4. Les autres modes de transmission de la leishmaniose | 31 |
| D. Réaction immunologique face à la leishmaniose..... | 32 |
| 1. La réponse immunitaire à <i>Leishmania</i> spp..... | 32 |
| 2. Équilibre entre réponse immunitaire cellulaire et humorale..... | 35 |
| 3. Particularités de la réponse immunitaire chez le chat | 36 |
| II. Epidémiologie de la leishmaniose..... | 38 |
| A. Répartition géographique de la leishmaniose en Europe et en France..... | 38 |
| 1. Répartition des espèces de <i>Leishmania</i> et des vecteurs..... | 38 |
| 2. Répartition de la leishmaniose féline | 40 |
| B. Rôle épidémiologique des hôtes intermédiaires | 43 |

| | | |
|------------------------------------|--|----|
| 1. | Rôle épidémiologique du chien | 44 |
| 2. | Rôle épidémiologique du chat..... | 45 |
| C. | Facteurs prédisposants à l'infection et co-infections | 47 |
| 1. | Facteurs prédisposants à l'infection à <i>Leishmania</i> | 47 |
| 2. | Co-infections à la leishmaniose féline | 48 |
| III. | Clinique de la leishmaniose | 50 |
| A. | Une infection très souvent asymptomatique | 50 |
| B. | Une expression clinique polymorphe..... | 50 |
| 1. | Atteinte cutanée et cutanéomuqueuse | 52 |
| 2. | Atteinte oculaire | 57 |
| 3. | Atteinte systémique et viscérale | 58 |
| IV. | Diagnostic de la leishmaniose..... | 60 |
| A. | Démarche diagnostique clinique..... | 60 |
| 1. | Bilan anamnesticoclinique..... | 61 |
| 2. | Anomalies lors d'examens complémentaires..... | 61 |
| B. | Méthodes de diagnostic étiologique..... | 64 |
| 1. | Méthodes de diagnostic direct..... | 65 |
| 2. | Méthodes de diagnostic indirect..... | 70 |
| C. | Proposition d'approche diagnostique | 75 |
| V. | Traitement de la leishmaniose, suivi et pronostic..... | 77 |
| A. | Prise en charge thérapeutique..... | 77 |
| 1. | Allopurinol | 79 |
| 2. | Antimoniote de méglumine..... | 80 |
| 3. | Autres traitements..... | 81 |
| B. | Suivi thérapeutique | 82 |
| C. | Pronostic..... | 83 |
| VI. | Prévention de la leishmaniose..... | 84 |
| A. | Mesures préventives thérapeutiques | 85 |
| B. | Mesures préventives hygiéniques..... | 87 |
| PARTIE 2. ETUDE EXPÉRIMENTALE..... | | 89 |
| I. | Contexte et intérêt de l'étude | 90 |
| A. | La leishmaniose : un enjeu de santé publique | 90 |

| | | |
|------|---|-----|
| 1. | La leishmaniose humaine | 90 |
| 2. | Le concept « One Health » | 91 |
| B. | Présentation de l'étude..... | 92 |
| 1. | Objectifs..... | 92 |
| 2. | Présentation de l'étude pionnière menée en Italie | 93 |
| II. | Matériel et méthode | 93 |
| A. | Population de chats..... | 93 |
| 1. | Recrutement de cliniques vétérinaires dans le sud de la France | 93 |
| 2. | Travail préliminaire : élaboration de cahiers d'observation clinique..... | 94 |
| 3. | Critères d'inclusion dans l'étude | 95 |
| B. | Prélèvements sanguins et analyses..... | 96 |
| 1. | Protocole de prélèvement et conservation..... | 96 |
| 2. | Analyse par sérologie..... | 97 |
| 3. | Analyse par biologie moléculaire | 98 |
| 4. | Analyses supplémentaires prévues | 98 |
| C. | Analyse statistique des résultats..... | 99 |
| III. | Résultats..... | 100 |
| A. | Description de la population féline étudiée..... | 100 |
| B. | Prévalence de l'infection de la leishmaniose féline | 101 |
| C. | Étude de l'association entre la séroprévalence de l'infection à <i>L. infantum</i> et différents facteurs | 104 |
| 1. | Répartition géographique..... | 104 |
| 2. | Race | 105 |
| 3. | Sexe..... | 106 |
| 4. | Statut reproducteur..... | 107 |
| 5. | Classe d'âge | 107 |
| 6. | Mode de vie | 108 |
| 7. | Signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline..... | 109 |
| 8. | Statut FIV/ FeLV..... | 109 |
| IV. | Discussion..... | 110 |
| A. | Séroprévalence de l'infection dans le sud de la France | 110 |
| B. | Collaboration avec plusieurs cliniques vétérinaires : avantages et inconvénients | 111 |

| | | |
|----|--|-----|
| C. | Protocole combinant deux méthodes diagnostiques | 112 |
| 1. | Centralisation des prélèvements pour réalisation des tests diagnostiques | 112 |
| 2. | Limites du protocole | 113 |
| D. | Caractéristiques épidémiologiques des chats positifs à l'IFAT | 114 |
| 1. | Répartition géographiques des chats positifs à l'IFAT..... | 114 |
| 2. | Sexe, statut reproducteur et mode de vie | 118 |
| 3. | Âge | 118 |
| 4. | Signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline et statut FIV | 119 |
| E. | Une étude multicentrique en cours de réalisation | 120 |
| | Conclusion | 121 |
| | Bibliographie..... | 122 |
| | Annexes | 139 |

Liste des Figures

| | |
|---|-----|
| <u>Figure 1</u> : Répartition mondiale des différentes espèces de <i>Leishmania</i> identifiées chez le chat | 18 |
| <u>Figure 2</u> : Représentation schématique des formes promastigote et amastigote de <i>Leishmania</i> | 20 |
| <u>Figure 3</u> : Observation des formes amastigotes de <i>Leishmania</i> (indiquées par les flèches) dans un macrophage infecté au microscope optique grossissement x1000 après étalement et coloration May-Grünwald Giemsa (abrégé MGG) | 20 |
| <u>Figure 4</u> : Observation des formes promastigotes de <i>Leishmania</i> au microscope optique grossissement x1000 après étalement et coloration MGG | 20 |
| <u>Figure 5</u> : Observation de phlébotomes mâle et femelle à la loupe binoculaire, grossissement x40 | 24 |
| <u>Figure 6</u> : Cycle évolutif de <i>Leishmania infantum</i> | 26 |
| <u>Figure 7</u> : Réponse immunitaire à l'infection à <i>Leishmania</i> | 33 |
| <u>Figure 8</u> : Répartition de la leishmaniose canine en Europe en 2010..... | 40 |
| <u>Figure 9</u> : Répartition des cas de leishmaniose canine rapportés entre 1986 et 2017 et tendances évolutives..... | 41 |
| <u>Figure 10</u> : Photographies de lésions cutanées et cutanéomuqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique | 54 |
| <u>Figure 11</u> : Photographies de lésions dermatologiques moins fréquemment rapportées chez des chats atteints de leishmaniose clinique..... | 56 |
| <u>Figure 12</u> : Photographies de lésions oculaires chez des chats atteints de leishmaniose clinique | 58 |
| <u>Figure 13</u> : Profil de protéines sériques d'un chat atteint cliniquement de leishmaniose, obtenu par électrophorèse sur acétate de cellulose | 62 |
| <u>Figure 14</u> : Photographies de lames cytologiques au microscope optique permettant le diagnostic de leishmaniose féline | 66 |
| <u>Figure 15</u> : Photographies de lames histologiques réalisées à partir de biopsies d'un nodule cutané chez un chat atteint de leishmaniose | 68 |
| <u>Figure 16</u> : Proposition d'approche diagnostique de la leishmaniose féline | 76 |
| <u>Figure 17</u> : Répartition géographique des dix cliniques vétérinaires incluses dans l'étude | 94 |
| <u>Figure 18</u> : Répartition géographique des 233 chats provenant de dix cliniques vétérinaires réparties dans sept départements du sud de la France..... | 104 |

| | |
|---|-----|
| <u>Figure 19</u> : Répartition géographique des 17 chats revenus positifs avec la méthode IFAT . | 105 |
| <u>Figure 20</u> : Répartition des chats selon leur race et leur résultat au test IFAT (n=233) | 106 |
| <u>Figure 21</u> : Répartition des chats en fonction de leur sexe et de leur résultat au test IFAT (n=232) | 106 |
| <u>Figure 22</u> : Répartition des chats selon leur statut reproducteur et leur résultat au test IFAT (n = 230)..... | 107 |
| <u>Figure 23</u> : Répartition des chats en fonction de leur classe d'âge et de leur résultat au test IFAT (n=232) | 108 |
| <u>Figure 24</u> : Répartition des chats en fonction de leur mode de vie et de leur résultat au test IFAT (n = 233)..... | 108 |
| <u>Figure 25</u> : Répartition des chats en fonction de leurs signes cliniques et de leur résultat au test IFAT (n=233) | 109 |
| <u>Figure 26</u> : Répartition des chats selon leur statut FIV et leur résultat au test IFAT (n=41).. | 110 |
| <u>Figure 27</u> : Nombre de cas autochtones et importés de leishmaniose humaine par région notifiés au CNRL entre 1998 et 2007 | 115 |
| <u>Figure 28</u> : Répartition des cas de leishmaniose canine en France métropolitaine en 2015. | 116 |
| <u>Figure 29</u> : Aire de distribution des espèces de phlébotomes <i>P. aiasi</i> et <i>P. perniciosus</i> en janvier 2014..... | 117 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|-----|
| <u>Tableau 1</u> : Taxonomie des parasites du genre <i>Leishmania</i> | 14 |
| <u>Tableau 2</u> : Nomenclature des différentes espèces de <i>Leishmania</i> | 15 |
| <u>Tableau 3</u> : Classification taxonomique des phlébotomes | 21 |
| <u>Tableau 4</u> : Distribution géographique européenne des espèces de phlébotomes vecteurs avérés ou potentiels de leishmaniose chez le chat..... | 23 |
| <u>Tableau 5</u> : Prévalence de la leishmaniose féline dans différents pays du pourtour méditerranéen..... | 42 |
| <u>Tableau 6</u> : Organismes retrouvés en co-infection avec <i>L. infantum</i> chez le chat | 49 |
| <u>Tableau 7</u> : Fréquence des signes cliniques retrouvés sur 46 cas de leishmaniose féline..... | 51 |
| <u>Tableau 8</u> : Fréquence de plusieurs anomalies paracliniques retrouvées sur des chats atteints cliniquement de leishmaniose féline | 64 |
| <u>Tableau 9</u> : Protocoles thérapeutiques employés sur des chats atteints de leishmaniose | 78 |
| <u>Tableau 10</u> : Recommandations du groupe LeishVet concernant le suivi des chats traités contre la leishmaniose | 83 |
| <u>Tableau 11</u> : Données épidémiologiques des 17 chats séropositifs à <i>L. infantum</i> à l'IFAT.... | 102 |
| <u>Tableau 12</u> : Etudes épidémiologiques menées en France sur la leishmaniose féline..... | 111 |

Liste des Abréviations

Les termes en langues étrangères sont écrits en italique. Les traductions en français sont placées entre parenthèses lorsqu'elles sont disponibles.

ABCD : *European Advisory Board on Cat Disease*

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

ALAT : ALanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : ASpartate AminoTransférase

ATP : Adénosine TriPhosphate

BID : *Bis In Die* (litt. : deux fois par jour)

CK : Créatine Kinase

DAT : *Direct Agglutination Test* (litt. : test d'agglutination direct)

EDTA : Éthylène Diamine Tétra Acétique

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (litt. : méthode de dosage immuno-enzymatique sur support solide)

ENVT : École Nationale Vétérinaire de Toulouse

FCoV : *Feline Corona Virus* (litt. : coronavirus félin)

FeLV : *Feline Leukemia Virus* (litt. : virus de la leucose féline)

FIV : *Feline Immunodeficiency Virus* (litt. : virus de l'immunodéficience féline)

IgG : Immunoglobuline G

IM : Intra-Musculaire

IL = InterLeukine

IFAT = *ImmunoFluorescence Antibody Test* (litt. : test de détection des anticorps par immunofluorescence)

IFN- γ = InterFéroN gamma

kDa : kiloDalton

LB = Lymphocyte B

LT CD4⁺ = Lymphocyte T CD4 activé

LT CD8⁺ = Lymphocyte T CD8 activé, cytotoxique

MGG : May-Grünwald Giemsa

ND : Nom Déposé

NET : *Neutrophil Extracellular Traps* (litt. : pièges extracellulaires des neutrophiles)

Cellule NK : *Natural Killer Cell* (litt. : cellule cytotoxique naturel)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Patterns* (litt. : motifs moléculaires associés aux pathogènes)

PBS : *Phosphate-Buffered Saline* (litt. : solution saline tamponnée au phosphate)

PCR : *Polymerase Chain Reaction* (litt. : réaction de polymérisation en chaîne)

PO : *Per Os* (litt. : par voie orale)

PRR : *Pattern Recognition Receptors* (litt. : récepteurs cellulaires capables de reconnaître des motifs moléculaires caractéristiques des pathogènes)

qPCR : *Quantitative Polymerase Chain Reaction* (litt. : réaction de polymérisation en chaîne quantitative, aussi appelée en temps réel)

RPCU : Rapport Protéines sur Créatinine Urinaires

SC : Sous-Cutanée

SID : *Semel In Die* (litt. : une fois par jour)

TGF- β : facteur de croissance transformant β

TFH : lymphocyte T-Folliculaire Helper

Th1 : lymphocyte T helper/auxiliaire Th1

Th2 : lymphocyte T helper/auxiliaire Th2

Th17 : lymphocyte T helper/auxiliaire Th17

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale α

Treg : Lymphocyte T Régulateur

WB : *Western Blot* (litt. : transfert de protéines)

Introduction

La leishmaniose est une protozoose infectieuse causée par la présence et la multiplication de protozoaires flagellés du genre *Leishmania* dans les cellules de la lignée des phagocytes mononucléés. Elle est transmise par la piqûre de phlébotomes, vecteurs biologiques du parasite appartenant à la famille des *Psychodidae* et au genre *Phlebotomus* dans l'« Ancien Monde » (désignant l'Europe, l'Asie et l'Afrique) ou *Lutzomyia* dans le « Nouveau Monde » (désignant l'Amérique et l'Océanie) (Pennisi 2015; Pereira, Maia 2021).

La leishmaniose est une zoonose majeure : c'est la troisième maladie à transmission vectorielle la plus prévalente chez l'Homme, après le paludisme et la filariose lymphatique, avec 12 millions de cas humains dans le monde, occasionnant environ 30 000 décès chaque année. Elle est endémique dans de vastes zones des régions tropicales, subtropicales et tempérées d'Amérique, d'Asie, d'Afrique et d'Europe, où les températures plus élevées favorisent le développement des phlébotomes (Solano-Gallego et al. 2009; OMS).

En médecine vétérinaire, la leishmaniose est surtout connue pour affecter la population canine, le chien (*Canis lupus familiaris*) étant le réservoir primaire naturel du parasite *Leishmania infantum*. De ce fait, les mécanismes de transmission, la pathogénèse, les manifestations cliniques, le diagnostic, le traitement et la prévention de l'affection ont été largement étudiés dans la race canine (Pennisi et al. 2015).

Cependant d'autres espèces animales peuvent être infectées par le parasite *Leishmania*, notamment le chat (*Felis catus*) (Millán, Ferroglia, Solano-Gallego 2014).

Le premier cas de leishmaniose féline a été diagnostiqué en Algérie en 1912 (Sergent et al. 1912). Contrairement aux chiens, les chats ont longtemps été considérés comme des hôtes accidentels, résistants à la leishmaniose. Cependant, au cours des deux dernières décennies, avec l'essor de la médecine féline et le développement de techniques diagnostiques plus sensibles, le nombre de cas rapportés de leishmaniose féline n'a cessé d'augmenter dans les zones endémiques de leishmaniose canine et humaine en Amérique du Sud, Europe du Sud et Asie occidentale. La leishmaniose féline y est maintenant considérée comme maladie émergente (Pennisi 2015).

Le chat apparaît aujourd'hui comme un composant du système écologique permettant le maintien des parasites *Leishmania* (Asfaram, Fakhar, Teshnizi 2019).

Il y a néanmoins peu d'informations concernant les aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à *Leishmania* chez le chat ; les connaissances actuelles se basent sur un faible niveau de preuves scientifiques : études descriptives, rapports de cas cliniques, observations faites sur la leishmaniose canine et expérience personnelle d'experts.

D'autre part, plusieurs études ont été menées afin de déterminer la prévalence de l'infection à *Leishmania* chez les chats en zones endémiques, conduisant à l'observation d'une prévalence très variable, allant de 0,7 à plus de 70%. Ces différences de prévalence obtenues peuvent être liées à différents niveaux d'endémicité d'une région à l'autre, aux différences de caractéristiques entre les populations de chats étudiées ou encore à l'absence d'une méthode diagnostique standardisée de la leishmaniose chez le chat (Ahuir-Baraja et al. 2021).

L'objectif de ce travail visait dans un premier temps à présenter de manière non-exhaustive les connaissances actuelles sur la leishmaniose féline en termes de biologie du parasite et du vecteur, de transmission du parasite et immunopathogénie, de signes cliniques de l'affection et diagnostic, de traitement, suivi et pronostic. Dans un second temps, une étude expérimentale a été menée afin de déterminer la prévalence de l'infection à *L. infantum* chez les chats vivant dans le sud de la France et déterminer ensuite de possibles associations entre l'infection à *Leishmania* et plusieurs facteurs de risque (notamment les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée ou les anomalies cliniques et paracliniques mises en évidence). Cette étude s'inscrit au sein d'une étude multicentrique menée à l'échelle de plusieurs pays du bassin méditerranéen.

PARTIE 1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Biologie de la leishmaniose

A. Le parasite *Leishmania*

1. Classification

La leishmaniose est une maladie parasitaire causée par des protozoaires eucaryotes unicellulaires du genre *Leishmania*. Ce parasite a été découvert en 1900 par un médecin militaire écossais, William Boog Leishman, dans des frottis de rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde. La taxonomie de ces parasites est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Taxonomie des parasites du genre *Leishmania* (d'après Silveira Neto et al. 2015; Akhoundi et al. 2016)

| Rang taxonomique | Nom du taxon | Définition | Référence |
|------------------|--|--|-----------------------------|
| Domaine | Eurakyota (Eucaryote) | Organisme, uni ou multicellulaire, caractérisé par la présence d'un noyau | Whittaker & Margulis (1978) |
| Règne | Protozoa (Protozoaire) | Organisme unicellulaire | Owen (1858) |
| Sous-règne | Excavata (Excavé) | Organisme hétérotrophe (se nourrissant de substances organiques) et généralement flagellé | Cavalier-Smith (2003) |
| Embranchement | Euglenozoa (Euglénozaire) | Organisme présentant des crêtes mitochondriales discoïdes et une membrane plasmique sous-tendue par des feuillettes de microtubules corticaux | Cavalier-Smith (1981) |
| Classe | Kinetoplastea (Kinétoplastidé) | Organisme possédant une seule mitochondrie très volumineuse contenant le kinétoplaste formé par de l'ADN, généralement situé à la base du flagelle | Honigberg (1963) |
| Ordre | Trypanosomatida | Organisme doté d'un unique flagelle | Kent (1880) |
| Famille | Trypanosomatidae (Trypanosoma) | | Döflein (1901) |
| Genre | Leishmania | | Ross (1903) |

Les premières classifications du parasite datent d'entre 1916 et 1961 et étaient des classifications linéennes monothétiques. De nombreuses autres propositions de classifications ont vu le jour par la suite, la plus récente s'appuie sur des données moléculaires combinées et divise les espèces de *Leishmania* en deux lignées phylogénétiques majeures : *Euleishmania* et *Paraleishmania*, détaillées dans le [Tableau 2](#).

La lignée *Euleishmania* regroupe quatre sous-genres : *Leishmania*, *Viannia*, *Sauroleishmania* et *Mundinia*. On distingue les sous-genres *Leishmania* et *Viannia* de par la localisation du parasite dans le tractus digestif du vecteur : en effet, les parasites du sous-genre *Leishmania* sont localisés dans la portion proximale et moyenne de l'intestin du vecteur tandis que les parasites du sous-genre *Viannia* se situent dans la portion distale de l'intestin du vecteur.

Le sous-genre *Sauroleishmania* regroupe des espèces presque exclusivement retrouvées chez des hôtes vertébrés de type reptile (Akhoundi et al. 2016; Kuhls, Mauricio 2019).

Quant au sous-genre *Mundinia*, créé en 2016, il est géographiquement très dispersé, sa distribution couvre tous les continents sauf l'Antarctique. Il existe très peu d'informations sur les hôtes réservoirs et naturels ainsi que sur les vecteurs des espèces du sous-genre *Mundinia* (Becvar et al. 2020).

Ces sous-genres peuvent eux-mêmes comprendre des complexes d'espèces lorsque celles-ci présentent une forte similarité génétique entre elles.

L'histoire évolutive de la lignée *Paraleishmania* n'a pas encore été résolue à ce jour, ce groupe est donc considéré comme un clade polyphylétique au sein du genre *Leishmania* (Akhoundi et al. 2016; Kuhls, Mauricio 2019).

Tableau 2 : Nomenclature des différentes espèces de *Leishmania* (Silveira Neto et al. 2015; Akhoundi et al. 2016; Becvar et al. 2020)

| Lignée | Sous-genre | Complexe d'espèces | Espèces |
|------------------------|---|--------------------------------|--|
| <i>Euleishmania</i> | <i>Leishmania</i> | <i>L. donovani</i> | <i>L. donovani</i> (synonyme <i>L. archibaldi</i>) |
| | | | <i>L. infantum</i> (synonyme <i>L. chagasi</i>) |
| | | <i>L. major</i> | <i>L. arabica</i> |
| | | | <i>L. gerbilli</i> |
| | | | <i>L. major</i> |
| | | | <i>L. turanica</i> |
| | | <i>L. mexicana</i> | <i>L. amazonensis</i> (synonyme <i>L. garnhami</i>) |
| | | | <i>L. aristidesi</i> |
| | | | <i>L. forattinii</i> |
| | | | <i>L. mexicana</i> (synonyme <i>L. pifanoi</i>) |
| | | | <i>L. venezuelensis</i> |
| | | <i>L. tropica</i> | <i>L. aethiopica</i> |
| | <i>L. tropica</i> (synonyme <i>L. killicki</i>) | | |
| | <i>Viannia</i> | <i>L. braziliensis</i> | <i>L. braziliensis</i> |
| | | | <i>L. peruviana</i> |
| | | <i>L. guyanensis</i> | <i>L. guyanensis</i> |
| | | | <i>L. panamensis</i> |
| | | | <i>L. shawi</i> |
| | | Non rangées en complexe | <i>L. lainsoni</i> |
| | | | <i>L. naiffi</i> |
| <i>L. lindenbergi</i> | | | |
| | <i>L. utingensis</i> | | |
| <i>Sauroleishmania</i> | Espèces retrouvées chez les reptiles, non développées ici | | |
| <i>Mundinia</i> | <i>L. enrietti</i> (non-clarifié à ce jour) | <i>L. enrietti</i> | |
| | | <i>L. macropodum</i> | |
| | | <i>L. martiniquensis</i> | |
| | | <i>L. orientalis</i> | |
| | | <i>Leishmania</i> sp. du Ghana | |
| <i>Paraleishmania</i> | Non rangées en sous-genre et complexe | | <i>L. colombiensis</i> |
| | | | <i>L. deanei</i> |
| | | | <i>L. equatoiensis</i> |
| | | | <i>L. herreri</i> |
| | | | <i>L. hertigi</i> |

La classification taxonomique du genre *Leishmania* est complexe et encore débattue aujourd'hui. Des présentations différentes de celle exposée ici sont tout à fait envisageables et des recherches sont toujours en cours afin de préciser davantage la caractérisation moléculaire et génomique du genre *Leishmania*.

Par exemple, *Leishmania chagasi*, retrouvée dans le « Nouveau Monde » (Amérique) était auparavant considérée comme une espèce distincte de *Leishmania infantum*, retrouvée dans l'« Ancien Monde » (Afrique du Nord, Europe, Asie centrale et de l'Est). Des techniques utilisant le typage microsatellite multi-locus et le typage moléculaire ont démontré qu'il s'agissait finalement d'une seule et même espèce, importée il y a environ 500 ans de l'« Ancien Monde » vers le « Nouveau Monde » lors de la colonisation portugaise et espagnole, notamment par les conquistadors et leurs chiens (Kuhls et al. 2011; Leblois et al. 2011).

Certains travaux mettent également en évidence l'existence d'hybrides génétiques interspécifiques, ce qui complique d'autant plus la taxonomie du genre *Leishmania* (Pereira et al. 2020).

D'autre part, au sein de l'espèce *L. infantum*, une analyse du profil électrophorétique d'isoenzymes permet de caractériser plusieurs zymodèmes, classés suivant l'appellation « MON » suivie d'un chiffre. Dans les pays du sud de l'Europe, les leishmanioses canines et humaines sont principalement causées par le zymodème MON-1 de *L. infantum*. C'est également le cas pour la leishmaniose féline mais les zymodèmes MON-72 et MON-201 ont aussi été isolés dans deux cas uniques en Sicile (Pennisi et al. 2015).

2. Répartition mondiale et espèces retrouvées chez le chat

La vingtaine d'espèces de *Leishmania* responsables de la leishmaniose humaine se trouvent dans le monde entier, il s'agit de certaines espèces du sous-genre *Leishmania* qui sont décrites à la fois dans le « Nouveau » et dans l'« Ancien Monde » et de certaines espèces du sous-genre *Viannia* qui sont décrites uniquement dans le « Nouveau Monde » (OMS).

Chez le chat, le parasite *Leishmania* a été identifié pour la première fois à Alger en 1912 après isolement des parasites dans un échantillon de moelle osseuse d'un chaton de 4 mois. Un

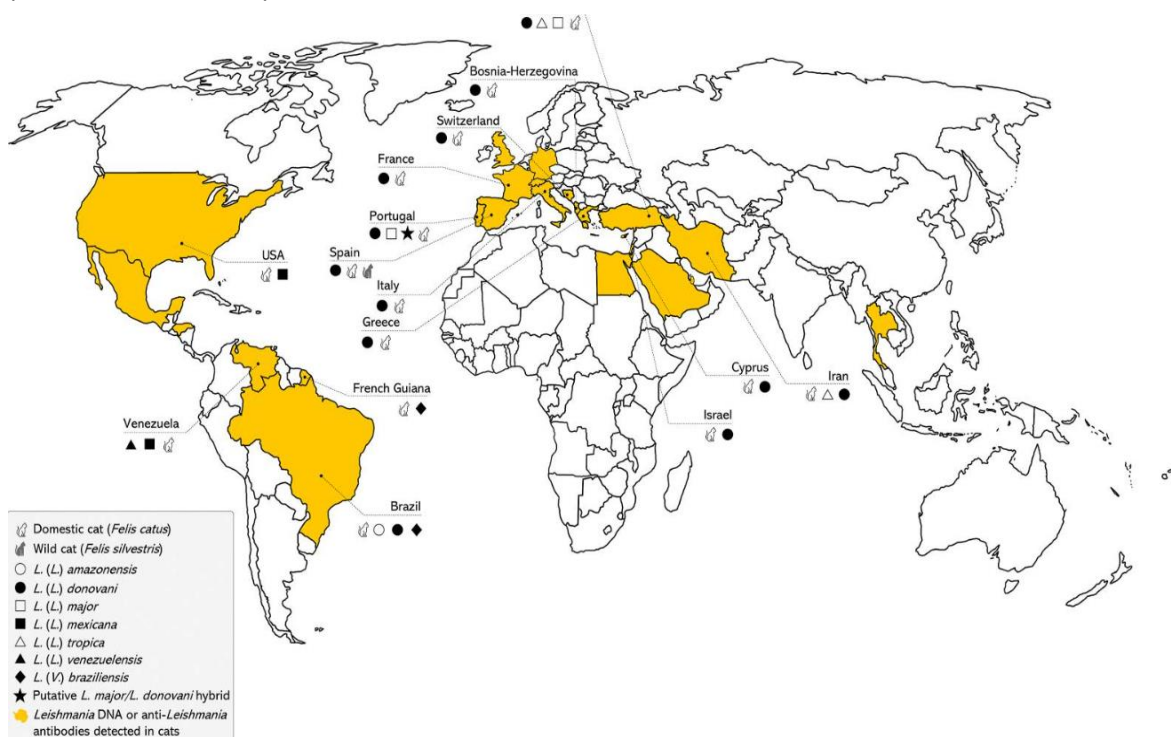
enfant et un chien présents dans la même habitation étaient eux aussi atteints de leishmaniose (Sergent et al. 1912).

Aujourd'hui, 7 espèces de *Leishmania* parmi toutes celles citées dans le [Tableau 2](#) ont été identifiées chez le chat à travers le monde, illustrées dans la [Figure 1](#) :

- *L. amazonensis* au Brésil (Carneiro et al. 2020)
- *L. infantum* (espèce la plus retrouvée actuellement) au Brésil, Europe du Sud et occidentale, Asie occidentale (Berenguer et al. 2021; Ebani et al. 2020; Colella et al. 2019; Asgari et al. 2020)
- *L. major* au Portugal et en Turquie (Pereira et al. 2020; Paşa et al. 2015)
- *L. mexicana* aux États-Unis et au Venezuela (Minard et al. 2017; Rivas et al. 2018)
- *L. tropica* en Asie occidentale (Akhtardanesh et al. 2017)
- *L. venezuelensis* au Venezuela (Bonfante-Garrido et al. 1991)
- *L. braziliensis* au Brésil et en Guyane française (Costa-Val et al. 2020; Rougeron et al. 2011)

De plus, de l'ADN d'espèces hybrides de *Leishmania* (*L. major/L. donovani*) a pu être isolé et identifié chez des chats sauvages (*Felis silvestris*) en Espagne (Del Río et al. 2014) ainsi que chez un chat domestique (*Felis catus*) au Portugal (Pereira et al. 2020).

Figure 1 : Répartition mondiale des différentes espèces de *Leishmania* identifiées chez le chat (Pereira, Maia 2021)



Il est par ailleurs judicieux de noter que les parasites *L. infantum* isolés chez les chats ne présentent pas de caractéristiques génétiques distinctes, partageant les mêmes types génétiques que les souches de *L. infantum* isolées chez l'Homme, le chien et les phlébotomes (Pereira et al. 2021).

3. Morphologie du parasite

Les espèces de *Leishmania* sont dixènes, comme de nombreux autres parasites protozoaires : leur cycle de vie implique à la fois un hôte mammifère et un insecte vecteur. Leur morphologie est conservée entre les différentes espèces de *Leishmania* et se caractérise par deux formes distinctes qui conservent des éléments constitutifs communs :

- Une forme amastigote intracellulaire retrouvée chez l'hôte mammifère (Homme, chien, chat, ...), présentant une forme ovale de 3-4 x 2 µm de diamètre. Elle est dotée d'un noyau volumineux, d'un kinétoplaste et d'un flagelle rudimentaire contenu dans une poche flagellaire. Cette forme est non-motile. Elle se trouve dans une vacuole parasitophore au sein d'un macrophage infecté (appartenant au système des phagocytes mononuclés de l'hôte), elle survit à la phagocytose puis au stress oxydatif dans le macrophage et se multiplie par divisions binaires longitudinales (Beugnet, Halos 2021).

- Une forme promastigote extracellulaire retrouvée au niveau du tube digestif du vecteur ou en milieu de culture, présentant une forme fusiforme de 12-20µm de long. Elle est dotée d'un noyau central, d'un kinétoplaste et d'un flagelle libre au niveau du pôle antérieur assurant la motilité, la propulsion et l'attache du parasite. On distingue les promastigotes dits métacycliques qui sont de plus grande taille et possèdent des flagelles plus grands et plus motiles que les promastigotes dits procycliques (Bates 2008).

Ces deux formes sont illustrées sous forme schématique en [Figure 2](#) et par des photographies sous microscope en [Figure 3](#) et [Figure 4](#).

Figure 2 : Représentation schématique des formes promastigote et amastigote de *Leishmania* (d'après Sunter, Gull 2017)

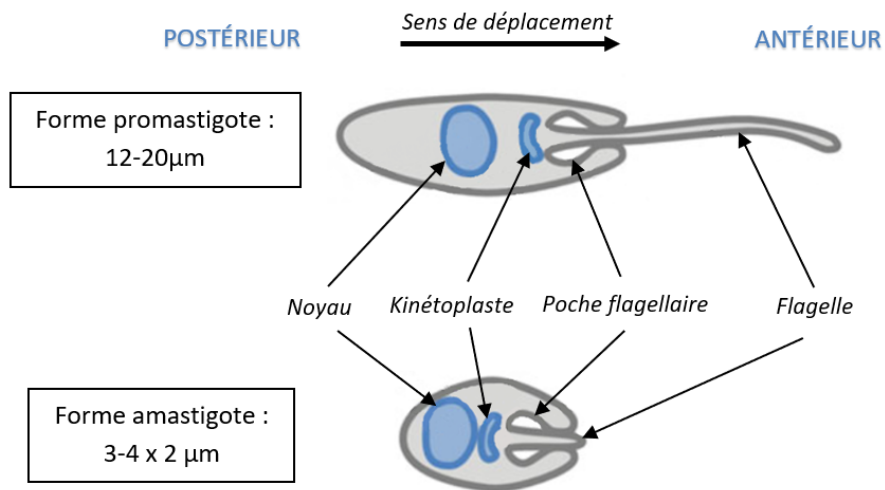


Figure 3 : Observation des formes amastigotes de *Leishmania* (indiquées par les flèches) dans un macrophage infecté au microscope optique grossissement x1000 après étalement et coloration May-Grünwald Giemsa (abrégé MGG) (ESCCAP, <https://www.esccap.fr>)

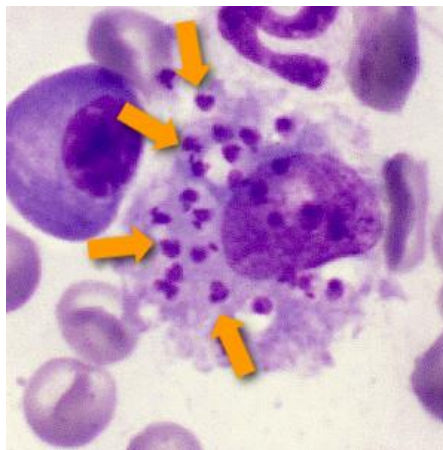


Figure 4 : Observation des formes promastigotes de *Leishmania* au microscope optique grossissement x1000 après étalement et coloration MGG (Rossi et al. 2017)



B. Le vecteur de la leishmaniose

La leishmaniose est transmise par l'intermédiaire de vecteurs qui sont des phlébotomes femelles hématophages.

1. Classification

Parmi plus de 800 espèces de phlébotomes reconnues, environ 464 espèces se trouvent dans le « Nouveau Monde » et 375 dans l'« Ancien Monde ».

De nombreux systèmes de classification des phlébotomes ont été proposés au cours du temps mais actuellement il n'y a pas de consensus concernant la classification taxonomique des phlébotomes au niveau supra-spécifique ; des analyses phylogénétiques et moléculaires plus approfondies sont requises afin d'approfondir les connaissances dans ce domaine (Akhoundi et al. 2016).

La classification taxonomique des phlébotomes est représentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Classification taxonomique des phlébotomes (Akhoundi et al. 2016)

| Rang taxonomique | Nom du taxon | Définition | Référence |
|------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------|
| Domaine | Eukaryota (Eucaryote) | Organisme, uni ou multicellulaire, caractérisé par la présence d'un noyau | Whittaker & Margulis (1978) |
| Règne | Animalia (Animal) | Organismes pluricellulaires | Linné (1758) |
| Sous-règne | Eumetazoa (Eumétazoaire) | Organismes pluricellulaires hétérotrophes | Bütschli (1910) |
| Embranchement | Arthropoda (Arthropode) | Présence d'un corps segmenté | Latreille (1829) |
| Classe | Insecta (Insecte) | Corps segmenté en trois tagmes : tête, thorax, abdomen | Linné (1758) |
| Ordre | Diptera (Diptère) | Organisme doté de deux paires d'ailes | Linné (1758) |
| Sous-ordre | Nematocera (Nématocaire) | Organisme doté de longues antennes contenant plus de trois articles chacune | Schiner (1862) |
| Famille | Psychodidae | Corps et ailes recouvertes de soies | Newmann (1834) |
| Sous-famille | Phlebotominae (Phlébotome) | Organismes hématophages | Róndani (1840) |

La sous-famille des *Phlebotominae* est divisée en six genres :

- trois genres présents dans l'« Ancien Monde » : *Phlebotomus*, *Sergentomyia* et *Chinius*.
- trois genres présents dans le « Nouveau Monde » : *Lutzomyia*, *Brumptomyia* et *Warileya*.

2. Répartition des vecteurs et espèces de vecteurs avérés ou potentiels de *Leishmania* spp. chez le chat

Le biologiste Killick-Kendrick a énoncé cinq critères nécessaires pour incriminer une espèce de phlébotome comme vecteur de leishmaniose : l'observation de données épidémiologiques relatives à cette espèce, la connaissance de son comportement alimentaire sur l'hôte intermédiaire animal, l'isolement des parasites sous forme promastigote depuis cette espèce, la survenue du cycle de vie complet du parasite dans l'espèce de phlébotome étudiée et la transmission expérimentale du parasite par piqûre de l'espèce étudiée infectée (Killick-Kendrick et al. 1986).

Ainsi, il y a aujourd'hui plus de 90 espèces de phlébotomes décrites comme étant vecteurs avérés de *Leishmania* spp. ; ces espèces appartiennent au genre *Phlebotomus* dans l'« Ancien Monde » et au genre *Lutzomyia* dans le « Nouveau Monde » (Berenguer et al. 2021).

La plupart des espèces de phlébotomes du genre *Phlebotomus* se retrouvent dans des régions sèches ou semi-arides, notamment dans le pourtour méditerranéen, les régions afrotropicales, le Moyen-Orient, l'Asie centrale et orientale ; quant aux espèces du genre *Lutzomyia*, elles se rencontrent principalement dans les régions forestières d'Amérique centrale et Amérique du Sud.

Parmi l'ensemble de ces espèces, 31 sont impliquées dans la transmission de *L. infantum*, 9 dans la transmission de *L. donovani*, 7 sont impliquées dans la transmission de *L. major* et 7 dans la transmission de *L. tropica* (Akhoundi et al. 2016).

Par ailleurs, il a été démontré que certaines espèces de phlébotomes du genre *Sergentomyia* sont des vecteurs de parasites du sous-genre *Sauroleishmania* (de la lignée *Euleishmania*),

isolés par la suite chez les reptiles essentiellement. Ces espèces de phlébotomes ne sont cependant pas des vecteurs d'espèces de *Leishmania* zoonotiques (Sadlova et al. 2013).

Dans le « Nouveau Monde », il a été identifié plusieurs espèces de phlébotomes qui effectuent des repas sanguins sur le chat, notamment *Lu. longipalpis*, *Lu. migonei* et *Lu. Lenti*, impliquées dans la transmission de *L. infantum* (Sales et al. 2015).

En Europe, Pennisi a recensé les différents vecteurs avérés ou potentiels de *Leishmania* chez le chat en s'appuyant sur plusieurs études épidémiologiques : ceux-ci sont exposés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Distribution géographique européenne des espèces de phlébotomes vecteurs avérés ou potentiels de leishmaniose chez le chat (Pennisi 2015)

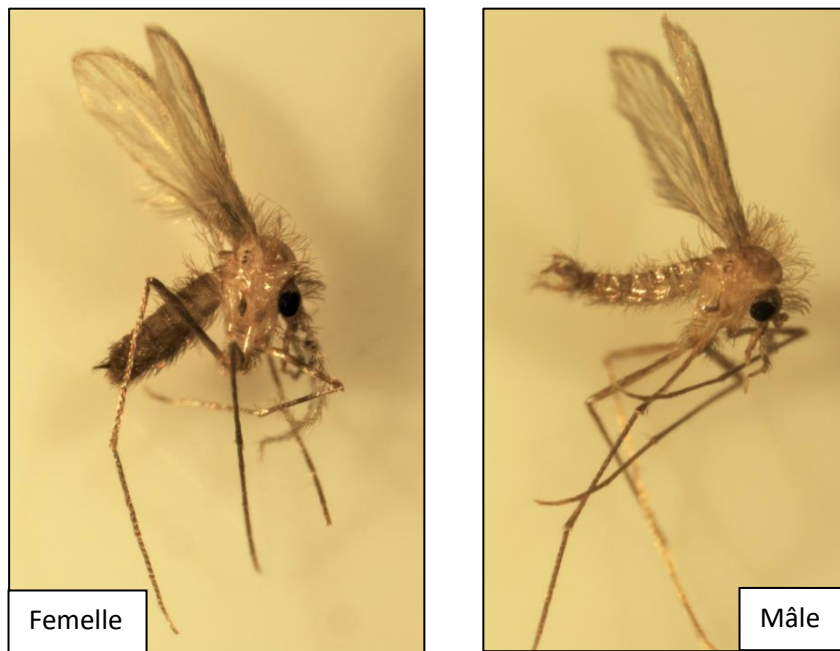
| Espèce de phlébotome | Distribution géographique en Europe |
|--|---|
| <i>P. perniciosus</i> | Suisse, Italie, France, Espagne, Portugal |
| <i>P. ariasi</i> | Italie, France, Portugal |
| <i>P. perfiliewi</i> | Grèce, Italie, France |
| <i>P. neglectus</i> | Grèce, Italie |
| <i>P. tobbi</i> | Grèce |
| <i>P. langeroni</i> | Espagne |
| <i>P. papatasi</i> | Grèce, Italie, France, Espagne, Portugal |
| <i>P. sergenti</i> | Grèce, Italie, France, Espagne, Portugal |
| <i>P. alexandri</i> | Grèce |
| <i>P. simici</i> | Grèce |
| <i>P. mascitti</i> | Grèce, Suisse, France, Espagne |
| <i>P. adlerius</i> | Grèce |
| <i>P. balcanicus</i> | Grèce |
| <i>P. syriacus</i> | Grèce, Italie |
| <i>Sergentomyia</i> spp. dont <i>S. minuta</i> | Italie, Espagne, Portugal |

En France, *P. perniciosus* et *P. ariasi* sont les espèces majoritaires responsables de la transmission de *L. infantum*. Leur aire de distribution s'étend au sud de la France, au niveau de la Corse et de la Provence pour *P. perniciosus* et dans la région Cévénol-Languedocienne pour *P. ariasi* (ESCCAP).

3. Morphologie du vecteur

Les phlébotomes sont des insectes diptères de petite taille, mesurant 2 à 5mm et de couleur jaunâtre. Ils ont un aspect bossu et velu du fait que leur corps est recouvert de soies (voir Figure 5). Ils possèdent deux paires d'ailes dressées en forme de « V » même lorsque l'insecte est au repos et des antennes constituées de 12 à 30 articles. Les pièces buccales sont moins développées chez le mâle que chez la femelle, l'abdomen du mâle est plus fin que celui de la femelle et son appareil génital présente des épines à son extrémité (Léger, Depaquit 2001).

Figure 5 : Observation de phlébotomes mâle et femelle à la loupe binoculaire, grossissement x40 (Service de Parasitologie, ENVT)



4. Mode de vie du vecteur

Les phlébotomes sont des insectes crépusculaires qui demeurent la journée dans des environnements sombres, frais et relativement humides. Ils se dispersent activement sur de courtes distances d'environ 100 à 200 mètres dans des régions relativement chaudes avec une température supérieure à 19-20°C et où le vent est limité voire absent.

En Europe, leur période d'activité s'étend de mai à fin octobre essentiellement sur le pourtour méditerranéen ; ils entrent ensuite en diapause sous forme de larves de stade 4 pendant

l'hiver. Ainsi, la densité des phlébotomes varie selon les conditions climatiques et environnementales (Lane, Crosskey 2012; Bourdoiseau, Chermette 2015).

Quel que soit leur sexe, les phlébotomes se nourrissent de sucres floraux et fruitiers ainsi que de miellat de pucerons, le fructose étant le principal sucre recherché. Ils sont également capables de percer le parenchyme des feuilles pour en aspirer la sève (Lane, Crosskey 2012). Le rôle métabolique de cette source nutritionnelle n'est pas connu précisément en conditions naturelles. Il semble que les aliments glucidiques soient favorables à la viabilité des phlébotomes dans leurs premiers jours de vie et entre deux cycles gonotrophiques ; ils contribueraient également à une abondante multiplication des formes promastigotes de *Leishmania* dans l'intestin des phlébotomes infectés (Dolmatova, Demina 1971).

Seules les phlébotomes femelles sont hématophages, de type telmophages. Leurs pièces buccales, plus développées que celles des mâles, leur permettent de dilacérer les tissus superficiels d'hôtes principalement mammifères qu'elles piquent au niveau des zones glabres, provoquant un hématome contenant un mélange de sang et de lymphe qu'elles aspirent ensuite. La salive des phlébotomes contient un ensemble de substances dont la fonction première est d'éviter le phénomène d'hémostase au niveau de la zone de piqûre. Certains composants salivaires ont ainsi des propriétés anticoagulantes, anti-agrégantes et vasodilatatrices. Leur piqûre est plus douloureuse que celle d'un moustique en raison de ce caractère telmophage (Kamhawi 2000).

L'accouplement des phlébotomes s'effectue avant, pendant ou après le repas sanguin sur l'hôte. La digestion du/des repas sanguin(s) se fait en parallèle de la maturation des œufs qui sont pondus trois à huit jours après le repas. Les femelles pondent en moyenne 30 à 70 œufs sur un sol relativement froid et humide où les larves éclosent au bout d'une à deux semaines. Les larves se nourrissent de déchets organiques animaux ou végétaux et deviennent des adultes après le passage par quatre stades larvaires et un stade de nymphe. En moyenne, le développement de l'œuf à l'adulte dure de 35 à 60 jours lorsque les conditions environnementales sont optimales.

La durée de vie moyenne des femelles adultes est de l'ordre de deux semaines à deux mois, celle des mâles est plus brève, de l'ordre d'une à deux semaines. Cette durée de vie n'est pas modifiée lorsque la femelle est infectée par des leishmanies (Léger, Depaquit 2001).

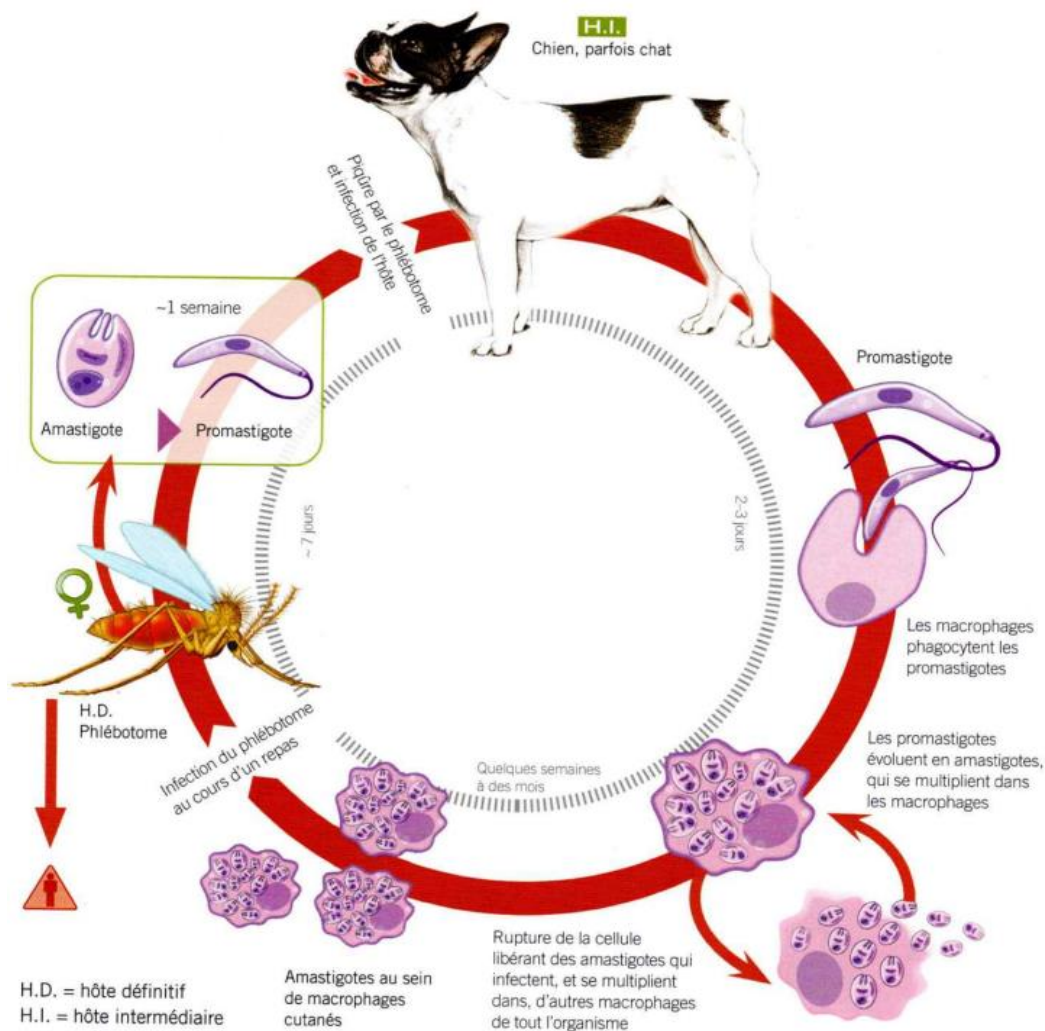
C. La transmission de *Leishmania* spp.

1. La transmission vectorielle

La transmission vectorielle de la leishmaniose via les phlébotomes est le mode de transmission prédominant du parasite. En l'absence de ces vecteurs, il n'y a pas d'extension possible de la maladie, notamment depuis une zone endémique vers une zone non endémique (Ashford 2000). Cependant, d'autres voies de transmission non vectorielles existent et sont plus amplement abordées dans la section I.C.4.

Le cycle évolutif de *L. infantum* et de transmission vectorielle du parasite est représenté sur la Figure 6.

Figure 6 : Cycle évolutif de *Leishmania infantum* (Beugnet, Halos 2021)



Lors d'un repas de sang réalisé par une femelle phlébotome infectée sur un hôte vertébré, la femelle phlébotome crée un lac hémolympatique dans lequel sont inoculées ses protéines salivaires ainsi que des promastigotes métacycliques (Berenguer et al. 2021).

Une étude a permis d'analyser le nombre moyen de parasites *L. mexicana* transmis par le vecteur lors d'un repas de sang sur un hôte vertébré. Les données ont révélé que chaque piqûre de phlébotome infecté permettait de délivrer en moyenne 1 000 promastigotes métacycliques (Rogers et al. 2004).

Une autre étude utilisant la technique qPCR (pour Quantitative Polymerase Chain Reaction en anglais) sur des souris infectées pour déterminer le nombre de parasites *L. major* inoculés via les piqûres de phlébotomes a révélé que la plupart des souris infectées avaient reçu moins de 600 promastigotes métacycliques. Cependant, certaines de ces souris étaient infectées par un nombre de formes promastigotes du parasite allant de 1 000 à 100 000 (Kimblin et al. 2008).

Les dommages tissulaires causés par le phlébotome sur le site de la piqûre entraînent le recrutement de macrophages locaux, qui vont phagocyter des promastigotes métacycliques. Le parasite, sous forme promastigote, pourrait via son flagelle détecter la « santé » de son macrophage hôte en évaluant la présence de métabolites d'intérêt, tels que les nucléotides de l'adénosine par exemple, et décider alors de se diviser ou non au sein de son macrophage hôte dans le but d'éviter une lyse rapide du macrophage et la libération précoce du parasite dans un nouvel environnement.

Une fois à l'intérieur des macrophages, les promastigotes métacycliques induisent la formation de vacuoles parasitophores au sein desquelles ils se métamorphosent en amastigotes. Cette métamorphose permet de réduire la surface parasitaire exposée à la vacuole de phagocytose et offre donc une meilleure résistance à la phagocytose et au stress oxydatif générés par le macrophage (Sunter, Gull 2017).

Il existe deux types de vacuoles parasitophores qui se développent dans les macrophages infectés selon les espèces de *Leishmania*. L'infection par certaines espèces comme *L. amazonensis* a pour conséquence la production de grandes vacuoles parasitophores contenant plusieurs formes amastigotes, tandis que l'infection par d'autres espèces comme *L. major* entraîne la production de petites vacuoles parasitophores à occupation unique, entourant un seul parasite amastigote. Des co-infections avec *L. amazonensis* et *L. major* dans

un même macrophage n'ont pas permis d'observer la fusion de vacuoles parasitophores entre elles, suggérant que les vacuoles parasitophores sont adaptées aux besoins spécifiques de chaque espèce de *Leishmania* (Real, Mortara, Rabinovitch 2010).

Les formes amastigotes se multiplient par divisions binaires longitudinales. L'augmentation du nombre de pathogènes intracellulaires provoque l'éclatement du macrophage infecté, la contamination d'autres cellules du système phagocytaire mononucléaire à proximité (macrophages, monocytes, histiocytes, ostéoclastes, ou microgliocytes) et ainsi la dissémination du parasite dans tout l'organisme. Il est alors possible de le retrouver dans de nombreux tissus et organes, notamment au niveau du système nerveux, du tissu adipeux, de la rate, du foie, des poumons ou encore des nœuds lymphatiques (Silveira Neto et al. 2015).

Les phlébotomes s'infectent par l'ingestion du protozoaire sous forme amastigote lors d'un repas de sang sur un hôte infecté.

L'ingestion d'un repas de sang par le phlébotome, comme chez de nombreux autres arthropodes hématophages, a pour conséquence la création d'une membrane péritrophique, formée de chitine et de glycoprotéines, qui enveloppe le repas de sang en l'isolant de l'intestin moyen. Les parasites, sous forme amastigote, se libèrent du macrophage les contenant et commencent à se différencier en promastigotes procycliques. Cette métamorphose est le fruit d'une combinaison de changements environnementaux, notamment de température et de pH, assurant que cette transformation s'effectue au sein du vecteur (Sunter, Gull 2017).

La forme promastigote obtenue est motile, critère essentiel à la survie des parasites au sein du phlébotome. En effet, après environ 4 jours, le repas de sang non digéré restant et la membrane péritrophique sont déféqués par le phlébotome : la motilité flagellaire de la forme promastigote permet aux parasites de s'échapper de la membrane péritrophique et de migrer vers l'intestin moyen où ils s'attachent à l'épithélium intestinal en insérant leur flagelle entre les microvillosités de l'intestin pour échapper à la défécation.

Les promastigotes procycliques migrent ensuite vers la valve stomodéale, jonction entre l'intestin moyen et antérieur du phlébotome, pour finalement atteindre rostralement les pièces buccales de celui-ci, guidés par chimiotactisme (notamment via le gradient de sucre au sein du phlébotome) et osmotactisme (Oliveira, Melo, Gontijo 2000; Barros et al. 2006).

La dernière étape de différenciation des promastigotes est la métacyclogénèse, permettant d'obtenir des formes promastigotes métacycliques. Elle a lieu 8 à 20 jours après l'ingestion par le vecteur et est induite par la combinaison de plusieurs signaux tels que la diminution du pH et des nutriments dans les parties plus rostrales du vecteur. Avant cette ultime étape, le phlébotome n'est pas infectant pour les hôtes vertébrés sur lesquels il réalise des repas sanguins. Ainsi, le parasite subit des modifications morphologiques importantes au sein du phlébotome, ce qui en fait un vecteur biologique (Sunter, Gull 2017).

2. La relation vecteur – parasite

Il y a une relation coévolutive étroite entre les espèces de *Leishmania* et de phlébotomes dans l'« Ancien Monde ». En effet, les leishmanies et les phlébotomes ont survécu pendant plusieurs millions d'années sous une forte pression sélective au gré des changements écologiques naturels. Cette longue histoire évolutive a engendré une distribution géographique similaire des parasites et des phlébotomes (Akhoundi et al. 2016).

Des études ont par exemple mis en évidence une spécificité remarquable de deux espèces de phlébotomes, *P. papatasi* et *P. sergenti* pour les espèces de *Leishmania* qu'ils transmettent dans la nature.

En effet, il a été vu précédemment que les formes promastigotes procycliques peuvent s'attacher à l'épithélium de l'intestin moyen du phlébotome grâce à leur flagelle qui s'insère entre les microvillosités intestinales afin d'éviter l'élimination du parasite via le péristaltisme conduisant à la défécation. Cet attachement est médié par des interactions entre le lipophosphoglycane présent à la surface du parasite et des récepteurs spécifiques de l'intestin du phlébotome, générant des interactions spécifiques entre une espèce de phlébotome et de *Leishmania* (Myskova et al. 2007). Il a été démontré qu'en mettant en incubation des souches de *L. major*, *L. donovani*, *L. tropica* et *L. amazonensis* avec des portions d'intestin moyen de *P. papatasi*, seules les promastigotes de la souche *L. major* étaient en mesure de se fixer au niveau de l'intestin moyen de *P. papatasi*. *P. papatasi* permet donc le développement spécifique de *L. major* ; il en est de même pour *P. sergenti* avec *L. tropica* (Sacks, Kamhawi 2001).

Cependant, il a aussi été mis en évidence un certain nombre d'espèces de phlébotomes dites « permissives » au développement de différentes espèces de *Leishmania*. Cela concerne notamment *P. argentipes*, *P. halezensis*, *P. arabicus* et *Lutzomyia longipalpis*.

Les mécanismes d'adhérence à l'intestin moyen du phlébotome permettant cette large permissivité seraient indépendants du lipophosphoglycane et vraisemblablement médiés par la lectine mais n'ont pas encore été complètement élucidés à ce jour. Ainsi, *P. arabicus* peut être le vecteur de *L. tropica*, *L. major* ou encore *L. infantum*.

Cette permissivité a des implications importantes sur la transmission et l'évolution du parasite en générant l'apparition de nouveaux foyers de leishmaniose dans le monde. Elle a notamment conduit à l'établissement de *L. infantum* en Amérique Latine via *Lutzomyia longipalpis* (Sacks, Kamhawi 2001; Myskova et al. 2007).

3. La relation hôte – vecteur

Contrairement à la relation parasite-vecteur qui démontre une certaine spécificité, il semble que le phlébotome soit plus permissif quant au choix de sa source de nourriture que ce qu'il était envisagé auparavant par le monde scientifique.

En effet, au cours des vingt dernières années, de nombreuses espèces de mammifères sauvages ont été diagnostiquées atteintes de leishmaniose via des méthodes moléculaires et/ou sérologiques, incluant des Canidés (renard, loup), des Lagomorphes (lapin, lièvre), des Félidés (lynx), des Mustélidés (blaireau, furet) ou encore des Rongeurs (souris, rat). Leur rôle épidémiologique en tant que source d'infection pour le phlébotome et réservoir secondaire de l'infection demeure cependant inconnu à ce jour (Millán, Ferroglia, Solano-Gallego 2014).

Des analyses de contenus stomacaux ont montré que les phlébotomes sont capables de se nourrir à partir notamment d'humains, chiens, chats, chevaux, bovins, ovins, porcs, rongeurs et même d'oiseaux. Il semble que le choix de l'hôte pour effectuer un repas sanguin dépende surtout de la présence d'animaux à proximité du lieu d'habitation, la disponibilité de l'hôte l'emporte alors souvent sur une réelle préférence trophique. Il a également été démontré que si une femelle phlébotome est dérangée au cours de son repas sanguin, elle peut compléter

ce dernier par une nouvelle piqûre sur le même individu ou bien sur un autre, qu'il soit ou non de la même espèce (Rossi et al. 2008; Sales et al. 2015).

Concernant l'espèce féline, des études ont montré qu'elle constitue une source de sang pour les phlébotomes et que via le repas sanguin, les phlébotomes peuvent transmettre les leishmanies aux chats et inversement s'infecter depuis ces derniers (Afonso et al. 2012; Vioti et al. 2021). Leur rôle épidémiologique en tant qu'espèce réservoir dans le contexte zoonotique de la leishmaniose sera plus amplement abordé dans la section II.B.2.

Les espèces de phlébotomes et *Leishmania* retrouvées chez le chat ont été abordées dans les sections I.A.2. et I.B.2.

4. Les autres modes de transmission de la leishmaniose

a. Autres voies de transmission possibles

La transmission par les phlébotomes est considérée comme le mode de transmission le plus important de la leishmaniose aux humains et aux animaux. Le risque de transmission en l'absence de phlébotomes est considéré comme négligeable. Il existe cependant des voies de transmission non vectorielles responsables de cas autochtones décrits notamment chez le chien, telles que la transmission transplacentaire, la transmission vénérienne et la transmission par le biais de transfusions sanguines (Rosypal et al. 2005; Silva et al. 2009; de Freitas et al. 2006).

Une transmission par contact direct de chien à chien par morsure a également été suspectée, se basant sur l'hypothèse d'ulcères cutanés ou muqueux contenant un nombre important de macrophages infectés. Cette hypothèse n'a cependant pas encore été confirmée (Bourdoiseau, Chermette 2015).

Chez le chat, la transmission vectorielle via les phlébotomes est le seul mode de transmission de *Leishmania* connu à ce jour. La transmission par le biais de transfusions sanguines est considérée comme une voie de transmission non vectorielle probable de *Leishmania* chez le chat bien qu'aucun cas d'infection par le parasite n'ait été identifié par PCR parmi les chats donateurs de sang à ce jour (Mesa-Sanchez et al. 2021).

Au vu des observations faites sur les autres espèces de mammifères, il semble cependant judicieux d'appliquer certaines précautions lors du recours aux transfusions sanguines, comme la réalisation de tests de dépistage sur le sang des chats donateurs vivant en zone endémique de leishmaniose par exemple (Pennisi, Persichetti 2018). De même, il est probable que les autres modalités de transmission non vectorielles décrites chez le chien aient lieu également chez le chat.

b. Autres vecteurs possibles

D'autre part, bien que les phlébotomes soient aujourd'hui considérés comme étant les seuls vecteurs biologiques adaptés à la transmission de *Leishmania* spp., d'autres arthropodes hématophages ont été suspectés d'être également des vecteurs potentiels.

En effet, l'ADN de *L. infantum* a été retrouvé dans l'intestin de tiques appartenant aux espèces *Rhipicephalus sanguineus* et *Ixodes ricinus* et de puces du genre *Ctenocephalides* en Italie et au Brésil (Colombo et al. 2011; Trotta et al. 2012).

Cependant, la détection d'ADN du parasite au sein d'un vecteur n'est pas la preuve de sa compétence vectorielle. De même, la capacité du parasite à réaliser sa métacyclogénèse au sein de ces ectoparasites n'est pas démontrée à ce jour (Quinnell, Courtenay 2009). Ainsi, les phlébotomes restent à l'heure actuelle les seuls vecteurs compétents de *Leishmania* spp.

D. Réaction immunologique face à la leishmaniose

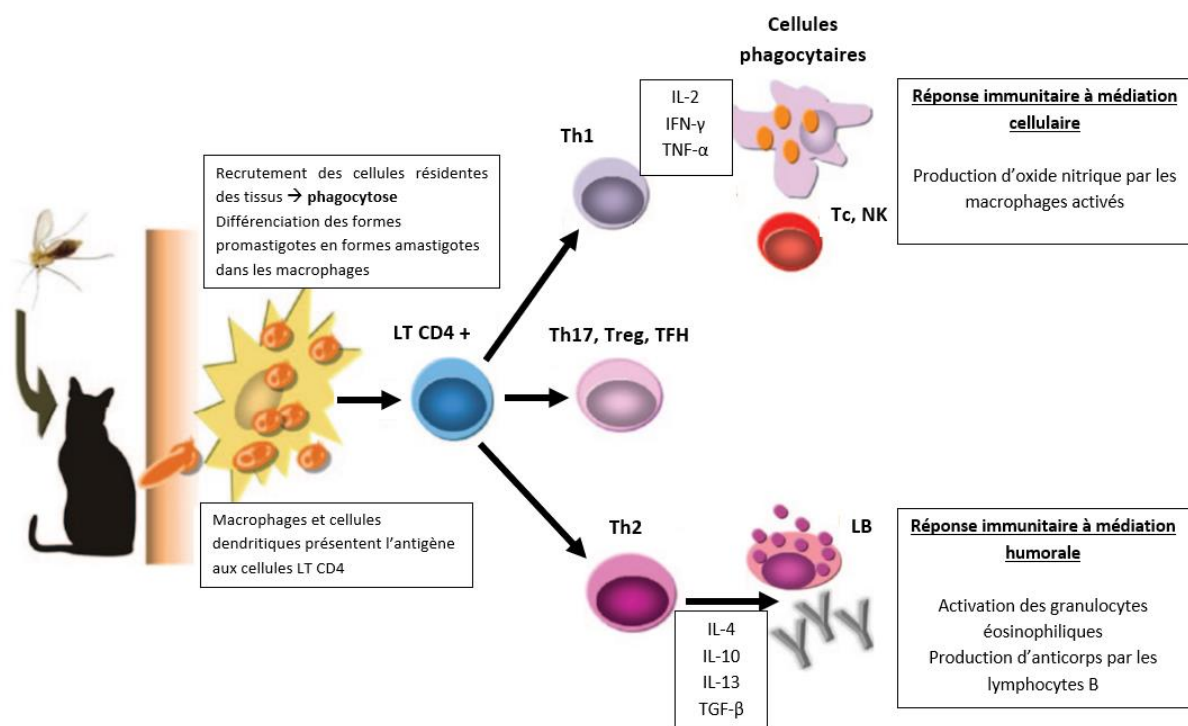
1. La réponse immunitaire à *Leishmania* spp.

L'infection par le parasite *Leishmania* engendre la mise en place d'une réaction immunitaire essentielle, caractérisée par de multiples et complexes interactions moléculaires qui ne sont pas encore toutes comprises à ce jour du fait du faible nombre d'études scientifiques menées à ce sujet, des différences de méthodologie d'une étude à l'autre, du large spectre d'expression clinique de la maladie ou encore des différences observées *in vitro* et *in vivo*.

La réponse immunitaire mise en place lors de l'infection par *Leishmania* est malgré tout caractérisée par des événements généraux conservés d'une espèce à l'autre, représentée sur la Figure 7.

Figure 7 : Réponse immunitaire à l'infection à *Leishmania* (Soares, Duarte, Sousa 2016)

LT CD4 + = lymphocytes T CD4 activés ; *Th1* = lymphocytes T helper/auxiliaires Th1 ; *IFN-γ* = interféron gamma ; *IL* = interleukine ; *TNF-α* = Facteur de Nécrose Tumorale α ; *Tc* = lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ; *NK* = cellules Natural Killer ; *Th17* = lymphocytes T helper/auxiliaires Th17 ; *Treg* = lymphocytes T régulateurs ; *TFH* = lymphocytes T-Folliculaire Helper ; *Th2* = lymphocytes T helper/auxiliaires Th2 ; *TGF-β* = facteur de croissance transformant β ; *LB* = lymphocytes B



Les pièces buccales du phlébotome permettent de créer un lac sanguin qui permet au parasite sous forme promastigote de passer la barrière cutanée lors de la piqûre. Il va ensuite être reconnu par les cellules résidentes des tissus qui sont recrutées sur le site d'inoculation du fait de l'inflammation créée : les neutrophiles et les monocytes qui se différencient en macrophages ou cellules dendritiques.

Les neutrophiles peuvent éliminer le parasite via leur piège extracellulaire appelé Neutrophil Extracellular Traps (NET). Tout comme les macrophages, les neutrophiles peuvent être infectés par les formes promastigotes de *Leishmania* à la différence que ces dernières n'évoluent pas sous formes amastigotes au sein des neutrophiles. Ainsi, l'infection des

neutrophiles est considérée comme non-obligatoire et transitoire : suite à l'apoptose des neutrophiles, les parasites peuvent ensuite infecter les macrophages (Peters, Sacks 2009).

Comme dit précédemment, les monocytes recrutés au site d'inoculation se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques.

Les macrophages sont les cellules hôtes principales du parasite au sein desquelles a lieu le passage de la forme promastigote à la forme amastigote et la multiplication du parasite par divisions binaires longitudinales. Le parasite présente plusieurs moyens de défense pour éviter l'élimination par les macrophages, notamment le lipophosphoglycane, molécule recouvrant la forme promastigote, qui permet au parasite d'échapper au stress oxydatif produit par le macrophage. Cette molécule est aussi impliquée dans le mécanisme d'attache du parasite à l'intestin du vecteur comme évoqué dans la section I.C.2. (Sunter, Gull 2017; Rossi, Fasel 2018).

Ainsi, par le biais de ces différents événements se met en place la phase initiale de la réponse immunitaire innée qui précède la réponse immunitaire acquise, qualifiée aussi d'adaptative.

Les cellules dendritiques sont, comme les macrophages, des cellules présentatrices d'antigènes qui interviennent dans la mise en place de la réponse immunitaire acquise. Elles possèdent des récepteurs particuliers, les Pattern Recognition Receptors (PRR), capables de reconnaître des patterns moléculaires largement conservés et associés au pathogène (appelés PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns). Elles vont donc reconnaître le parasite, le phagocyter puis migrer vers les nœuds lymphatiques où elles présentent le pathogène aux cellules effectrices de l'immunité acquise, notamment les lymphocytes LT CD4, appelés ainsi en raison de la protéine CD4 présente à leur surface.

La présentation du parasite aux LT CD4 va induire leur activation en LT CD4 + et leur différenciation en un certain type de lymphocyte T auxiliaire ou « helper » (LTh) effecteur.

On distingue notamment les lymphocytes T auxiliaires Th1 qui sécrètent à leur tour des cytokines telles que l'interféron γ (IFN- γ), l'interleukine 2 (IL-2) ou encore le Facteur de Nécrose Tumorale α (TNF- α), permettant d'activer des cellules phagocytaires comme les macrophages, des lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8 +) et des cellules Natural Killer (NK). Cela aboutit à une réponse immunitaire à médiation cellulaire, très efficace pour permettre l'élimination des parasites, via notamment la production d'oxyde nitrique.

A l'inverse, les lymphocytes T auxiliaires Th2 sécrètent des cytokines telles que l'interleukine 4 (IL-4), l'interleukine 10 (IL-10), l'interleukine 13 (IL-13) et le facteur de croissance transformant β (TGF- β), permettant d'activer les granulocytes éosinophiliques et de stimuler la production d'anticorps par les lymphocytes B. Cela aboutit à une réponse immunitaire à médiation humorale.

On retrouve d'autres populations de lymphocytes T tels que les Th17, Treg (T-régulateurs) et TFH (T-Folliculaire Helper) qui sécrètent leurs propres combinaisons de cytokines. Les Th17 sont impliqués dans des phénomènes d'inflammations locales et chroniques, les Treg jouent un rôle de régulation de la réaction immunitaire et les TFH permettent une immunité humorale durable. Leur rôle reste cependant moindre dans l'infection par *Leishmania* par rapport aux Th1 et Th2 (Rossi, Fasel 2018; Priolo et al. 2019).

2. Équilibre entre réponse immunitaire cellulaire et humorale

C'est l'équilibre entre les différentes voies évoquées ci-dessus qui conditionne la clairance ou la persistance et la multiplication du parasite, modulant donc la réponse immunitaire face à *Leishmania*. On distingue deux types de réponses immunitaires : une réponse immunitaire protectrice et une réponse immunitaire pathologique.

Lors de la mise en place d'une réponse immunitaire protectrice, les cellules de la réponse immunitaire innée parviennent à éliminer efficacement les parasites et la réponse immunitaire acquise mise en place est principalement en faveur de la voie Th1. Les réponses Th2 et Th17 sont modérées. Les lymphocytes Treg permettent d'empêcher le développement d'une inflammation chronique ; ils produisent cependant l'interleukine 10 (IL-10) qui empêche l'élimination complète du parasite en inhibant partiellement la voie Th1. Ainsi, l'infection peut persister mais de manière contrôlée avec une faible réplication du parasite et une dissémination limitée de ce dernier (Maia, Campino 2018).

Lors de la mise en place d'une réponse immunitaire pathologique, des parasites vont échapper aux cellules de l'immunité innée et poursuivre leur développement, engendrant un recrutement excessif de monocytes et neutrophiles à l'origine d'une inflammation massive.

Une réponse Th2 démesurée se met en place, synthétisant des cytokines produisant elles-mêmes des composés pouvant être utilisés comme nutriments par le parasite, favorisant la persistance de ce dernier et le caractère chronique de l'infection. Les autres voies des lymphocytes T auxiliaires participent également au phénomène : la voie Th1 sécrète des cytokines de façon disproportionnée conduisant à une destruction tissulaire favorisant la dissémination du parasite ; la voie Th17 engendre une réponse trop importante qui favorise la formation de lésions parasitaires métastatiques et la voie Treg participe à la persistance et la réactivation du parasite (Rossi, Fasel 2018).

Ainsi, la réponse immunitaire protectrice est associée à une résistance face à la maladie et le développement d'une forme asymptomatique de l'infection alors que la réponse immunitaire pathologique est associée à une sensibilité et une dysimmunité qui aboutissent à une expression clinique de la leishmaniose. Les conditions faisant basculer l'équilibre entre ces voies en faveur d'une réponse immunitaire ou de l'autre ne sont pas encore clairement déterminées à ce jour ; une composante génétique serait en partie responsable de la dynamique immunitaire (Baneth et al. 2008).

3. Particularités de la réponse immunitaire chez le chat

Plusieurs différences sont mises en évidence entre chien et chat vis-à-vis de la leishmaniose féline.

Chez le chien comme chez le chat, la mise en évidence d'anticorps anti-*Leishmania* à elle seule ne permet pas de conclure à une infection à *Leishmania*, elle peut simplement refléter une exposition au parasite (Maia, Campino 2018).

En revanche, il est prouvé que la sévérité de la maladie est associée à une augmentation du taux d'anticorps dirigés contre *Leishmania* (produits par le biais de la réponse immunitaire à médiation humorale via la voie Th2) et une amélioration clinique de la leishmaniose est observée lors d'une réduction significative des titres en anticorps anti-*Leishmania* (Pennisi, Persichetti 2018).

Chez le chien, il existe une corrélation positive entre la charge parasitaire et le taux d'anticorps produits par l'organisme qui n'est pas retrouvée chez le chat. Ainsi, certains chats avec un fort

taux d'anticorps anti-*Leishmania* peuvent présenter une faible charge parasitaire dans le sang et inversement, certains chats avec une haute charge parasitaire peuvent présenter un faible taux d'anticorps anti-*Leishmania*, sans que l'on puisse à ce jour donner une explication à ces observations. La charge parasitaire chez le chat ne serait donc pas corrélée à la sévérité de la maladie (Day 2016).

De plus, il est largement reconnu que les chats sembleraient être moins affectés par les maladies infectieuses transmises par les arthropodes que les chiens ; ils partageraient également moins d'agents pathogènes zoonotiques avec l'Homme. Ce constat se retrouve avec la leishmaniose féline, où la prévalence de l'infection chez le chat est plus faible que chez le chien dans les zones endémiques de la maladie (Sarkari et al. 2009; Cardoso et al. 2010).

Pourtant, le chat est un animal domestique aussi populaire que le chien dans le monde et qui partage les mêmes niches écologiques que le chien et l'Homme depuis sa domestication il y a environ 10 000 ans. En 2011 aux Etats-Unis, il y avait environ 69 millions de chiens vivant dans 36,5 % des ménages et 74 millions de chats dans 30,4 % des ménages. Au Royaume-Uni la même année, il y avait environ 11,5 millions de chiens dans 30 % des foyers et 10 millions de chats dans 23 % des foyers (Murray et al. 2015; Day 2016). En 2020, la France comptait 15,1 millions de chats domestiques contre 7,5 millions de chiens (FACCO 2020).

Plusieurs hypothèses sont émises afin d'expliquer cette différence de prévalence observée entre chien et chat, notamment l'hypothèse selon laquelle les chats présenteraient une résistance immunitaire naturelle et génétique contre les pathogènes vectorisés. Leur système immunitaire serait plus compétent pour générer une réponse immunitaire protectrice et stérilisante contre les agents pathogènes transmis par les arthropodes et serait également moins sensible aux protéines salivaires immunomodulatrices contenues dans la salive des arthropodes (Day 2016).

Le chien et le chat ont des composants du système immunitaire sensiblement similaires avec un motif immunitaire commun. Les chats, au même titre que les chiens, sont capables de développer une expression clinique de la maladie à la suite d'un déséquilibre immunitaire en faveur de la réponse immunitaire pathologique et d'un épuisement immunitaire progressif. Cependant, des différences d'interaction des composants du système immunitaire pourraient conduire à des résultats immunologiques distincts et ainsi en partie expliquer la différence de prévalence observée entre les deux espèces.

Il est supposé que le chat présente un équilibre Th1 et Th2 naturellement plus orienté vers Th1, ce qui lui confère une résistance naturelle à *Leishmania* plus importante que le chien vu que c'est la réponse Th1 qui est la plus adaptée pour contrôler l'infection (Day 2016).

Ce modèle ne semble cependant pas cohérent vis-à-vis des infections virales intracellulaires qui sont paradoxalement fréquemment retrouvées chez le chat (calicivirus félin, virus leucémogène félin, virus de l'immunodéficience féline, herpèsvirus félin de type I ou encore virus de la péritonite infectieuse féline).

De plus chez le chat, la séroconversion survient généralement au moment de la résolution des premières lésions dermatologiques et persiste par la suite, suggérant également une différence de prévalence par le biais d'une réponse immunitaire à médiation humorale protectrice chez les chats (Soares, Duarte, Sousa 2016; Pennisi, Persichetti 2018).

Il est aussi envisagé que les chats pourraient produire des signaux chimiques répulsifs pour certains insectes arthropodes comme cela est observé chez les humains ou bien que leur microbiome intestinal leur conférerait une plus grande résistance aux maladies vectorielles. En raison du faible nombre de cas de leishmaniose féline rapportés, il est difficile d'étudier précisément ces mécanismes (Day 2016; Priolo et al. 2019).

II. Epidémiologie de la leishmaniose

A. Répartition géographique de la leishmaniose en Europe et en France

1. Répartition des espèces de *Leishmania* et des vecteurs

La répartition des espèces de *Leishmania* et des vecteurs de leishmaniose a déjà été abordée dans les sections I.A.2. et I.B.2. Il a notamment été vu que la distribution géographique et la densité des phlébotomes dépendent fortement de la température et de l'humidité relative.

Cependant, avec les changements climatiques en cours, à l'origine d'une hausse des températures, des précipitations et de l'humidité dans les régions à climats tempérés, une

modification de la répartition des phlébotomes est attendue. Celle-ci se manifeste par un élargissement de l'aire de distribution des phlébotomes et l'établissement de nouvelles espèces dans des régions où les basses températures empêchaient jusqu'à présent leur diapause hivernale. En effet, le taux d'humidité détermine la disponibilité des sites de repos pour les phlébotomes tandis que les hausses de températures réduisent la durée de leur cycle de développement ainsi que la période d'incubation de *Leishmania* au sein de l'organisme du vecteur (Negev et al. 2015).

Ainsi, au cours des dernières décennies, il est observé que les phlébotomes se propagent davantage vers le nord et le centre de l'Europe. Plusieurs foyers de *P. perniciosus*, *P. ariasi* et *P. neglectus* ont par exemple été identifiés dans certaines zones non-endémiques en France, mais aussi en Allemagne et dans le nord de l'Italie (Maroli et al. 2008; Dereure et al. 2009).

Une étude portant sur les évolutions climatiques probables au cours du XXI^{ème} siècle couplées à la capacité de dispersion potentielle de certaines espèces de phlébotomes dans des aires géographiques présentant des conditions climatiques favorables à leur développement a conclu que d'ici la moitié du XXI^{ème} siècle, l'Europe centrale constituera une niche bioclimatique idéale pour le développement des phlébotomes (Fischer et al. 2011; Koch et al. 2017).

De même, une étude similaire a conclu que d'ici la fin des années 2060, le sud du Royaume-Uni, la France, l'Allemagne et l'ouest de la Pologne pourraient être peuplés de phlébotomes, principalement *P. ariasi* et *P. perniciosus* ; tandis que le bassin méditerranéen pourrait présenter des conditions climatiques adaptées au développement de nombreuses espèces de phlébotomes (Trájer et al. 2013; Semenza, Suk 2018).

De ce fait, dans un contexte de changement climatique progressif associé à un phénomène de mondialisation accru, il est essentiel de suivre de façon proactive la répartition des différentes espèces de phlébotomes. Cela a pour but d'anticiper l'émergence de nouveaux foyers endémiques et d'élaborer en conséquence des stratégies de lutte tenant compte du caractère zoonotique de la maladie et de l'enjeu sur la santé publique.

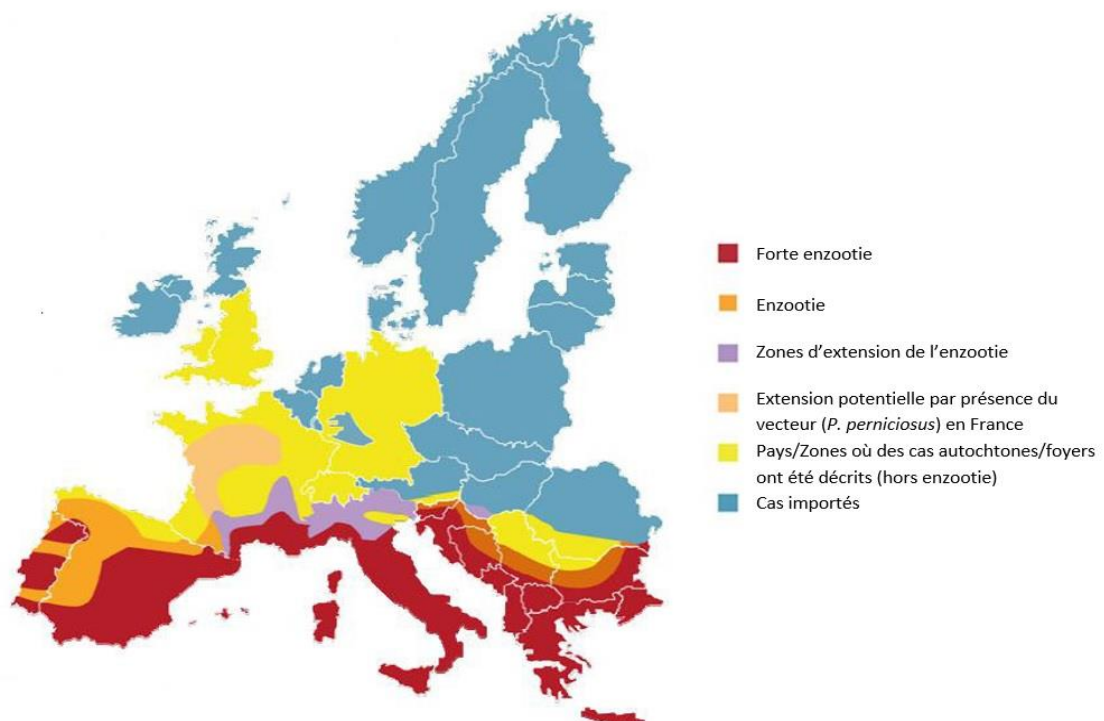
2. Répartition de la leishmaniose féline

La leishmaniose féline est rare en comparaison de son équivalent canin. Elle est qualifiée de sporadique et est principalement retrouvée dans les zones endémiques de leishmaniose humaine et canine.

En effet, la leishmaniose canine est endémique dans plus de 70 pays à travers le monde, incluant les pays du pourtour méditerranéen avec une prévalence de l'infection variant de 5 à 70% selon les régions (Solano-Gallego et al. 2009; Franco et al. 2011; Millán, Ferroglia, Solano-Gallego 2014; Bourdoiseau, Chermette 2015). La répartition de la leishmaniose canine à l'échelle Européenne est représentée sur la [Figure 8](#).

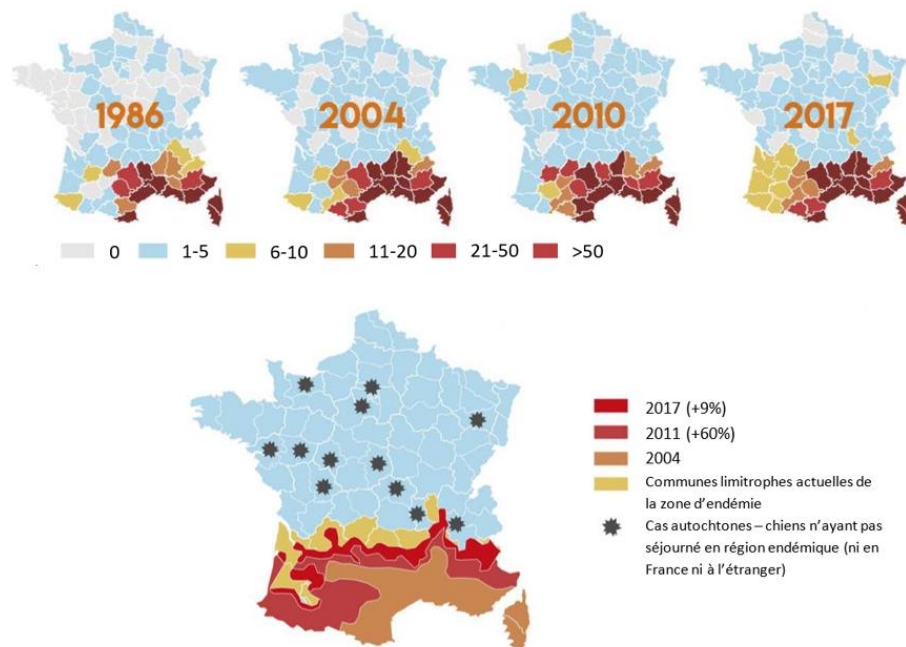
Figure 8 : Répartition de la leishmaniose canine en Europe en 2010 (Bourdeau, 2011)

NB. Cette carte a été réalisée à partir de travaux, enquêtes européennes et conférences (EMOP 2004; WorldLeish4 2009; ESVD 2009; RESFIZ 2009). Les limites des zones ne sont pas données avec précision.



De même, la répartition des cas de leishmaniose canine rapportés entre 1986 et 2017 à l'échelle de la France est représentée sur la [Figure 9](#).

[Figure 9](#) : Répartition des cas de leishmaniose canine rapportés entre 1986 et 2017 et tendances évolutives (Bourdeau et al. 2019)



La leishmaniose féline est cependant considérée comme une maladie féline émergente du fait du nombre de cas rapportés de plus en plus fréquents au cours des deux dernières décennies. Cette recrudescence du nombre de cas de leishmaniose féline peut aussi être liée au développement de la médecine féline ainsi qu'à la mise en place de techniques de diagnostic plus sensibles et spécifiques (Pennisi et al. 2015; Cantacessi et al. 2015).

En Europe, les cas cliniques décrits sont presque uniquement liés à l'espèce *L. infantum* comme pour le chien et se retrouvent essentiellement au niveau du bassin méditerranéen avec une prévalence très variable allant de 0,7 à 75% comme le montre le [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Prévalence de la leishmaniose féline dans différents pays du pourtour méditerranéen (Ahuir-Baraja et al. 2021)

ELISA = Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (litt. : méthode de dosage immuno-enzymatique sur support solide) ; PCR = Polymerase Chain Reaction (litt. : réaction de polymérisation en chaîne) ; IFAT = ImmunoFluorescence Antibody Test (litt. : test de détection des anticorps par immunofluorescence)

| Pays | Méthode diagnostique | Pourcentage de cas positifs | Référence |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Italie (Sicile) | ELISA, PCR | 36% | (Priolo et al. 2019) |
| Portugal (Lisbonne) | IFAT, PCR | 20,4% | (Maia et al. 2010) |
| Espagne (Sud) | IFAT, PCR | 48,3% | (Martín-Sánchez et al. 2007) |
| Grèce (Macédoine et Thessalie) | IFAT, ELISA, PCR | 46% | (Chatzis et al. 2014; 2020) |
| Albanie | IFAT, PCR | 0,7% | (Silaghi et al. 2014) |
| Allemagne | IFAT, PCR | 4% | (Schäfer et al. 2021) |
| Chypre | ELISA, PCR | 5,8% | (Attipa, Papasouliotis, et al. 2017) |
| Qatar (Doha) | PCR | 1,3% | (Lima et al. 2019) |
| Iran (Kerman) | PCR | 13,9% | (Akhtardanesh et al. 2020) |
| Israël | ELISA | 75% | (Baneth et al. 2020) |

Cette forte variabilité de prévalence entre les études peut certainement s’expliquer par différents niveaux d’endémicité d’une région à l’autre, des différences de caractéristiques entre les populations étudiées ou encore par les méthodes de diagnostic employées pour le diagnostic de l’infection, aucune n’étant standardisée chez le chat.

En France métropolitaine, la leishmaniose féline est très sporadique avec moins d’une vingtaine de cas cliniques publiés sur les 30 dernières années et très peu d’études épidémiologiques sur le sujet. Quelques rares études sérologiques ont été menées et ont montré une prévalence de l’infection variant de 0,6% à 12,4% selon les études (Pennisi, Killick-Kendrick, Desjeux 2002).

B. Rôle épidémiologique des hôtes intermédiaires

Lors de leur repas de sang, les phlébotomes sont capables d'infecter de nombreuses espèces de mammifères, (voir section I.C.3.), qui sont alors hôtes du parasite *Leishmania* et s'avèrent ensuite plus ou moins indispensables à sa transmission, selon qu'elles sont hôtes accidentels ou réservoirs du parasite.

Un hôte accidentel est un hôte pouvant être infecté par *Leishmania* lors de la piqûre d'un phlébotome, mais souvent incapable de transmettre le parasite à un phlébotome sain à son tour, il est alors qualifié de cul-de-sac épidémiologique.

Un hôte réservoir est un hôte pouvant être infecté par *Leishmania* lors de la piqûre d'un phlébotome et également lui-même capable de transmettre le parasite à un phlébotome sain. Une espèce hôte réservoir est une espèce représentant une source de nourriture significative pour le vecteur, à l'origine de contacts fréquents vecteur-hôte. De plus, l'infection par le parasite doit générer une charge parasitaire importante sans toutefois être trop pathogène pour l'espèce hôte afin d'assurer la pérennité du parasite en son sein et sa transmission (Quinnell, Courtenay 2009; Maia, Campino 2011).

Dans le cas de maladies zoonotiques telle que la leishmaniose, les génotypes parasitaires retrouvés dans une espèce supposée réservoir doivent être les mêmes que ceux retrouvés chez l'Homme (Dalvi, Carvalho, Werneck 2018).

Au sein des espèces hôtes réservoirs, on distingue les réservoirs dits primaires et ceux dits secondaires de l'infection.

Une espèce hôte réservoir primaire est une espèce au sein de laquelle le parasite peut persister indéfiniment, même s'il s'agit de la seule espèce présente et infectée dans une aire géographique donnée. Si des mesures de contrôle sont appliquées sur cette espèce, la transmission du parasite est interrompue et une diminution voire une élimination du parasite peut être constatée.

Une espèce hôte réservoir secondaire est une espèce pouvant participer à la transmission du parasite dans une aire géographique donnée mais qui est incapable de maintenir le parasite en l'absence d'un réservoir primaire dans cette même aire géographique. Si des mesures de contrôle sont appliquées sur cette espèce, la transmission du parasite est diminuée mais

persiste tout de même du fait de la coexistence avec un réservoir primaire de l'infection (Quinnell, Courtenay 2009; Maia, Campino 2011).

Ainsi, pour adapter les stratégies de contrôle d'une infection parasitaire, il est essentiel d'identifier le rôle précis de chaque espèce hôte du parasite. A ce jour, le rôle épidémiologique des différentes espèces pouvant se révéler hôtes du parasite n'est pas toujours bien élucidé.

1. Rôle épidémiologique du chien

Le rôle épidémiologique du chien a été investigué dès les années 1930 afin d'établir plus précisément son rôle dans la transmission des parasites *Leishmania*.

Il est aujourd'hui considéré que le chien est un réservoir primaire pour *L. infantum*. Il présente à ce titre de nombreuses caractéristiques favorables à la transmission et au maintien du parasite : le chien constitue en effet une source de nourriture pour les phlébotomes, peut être infecté par le parasite via les phlébotomes et peut contaminer les phlébotomes sains lors des repas de sang effectués par ces derniers (Quinnell, Courtenay 2009).

Par ailleurs, *L. infantum* est une espèce zoonotique et la relation de proximité entretenue entre les chiens et l'Homme est un facteur favorisant la transmission du parasite à la population humaine. Les souches parasitaires isolées depuis ces deux espèces sont souvent indissociables. Le rôle épidémiologique du chien n'est pas encore clairement établi pour les autres espèces de *Leishmania* (Pennisi et al. 2015).

La prévalence de l'infection dans les régions endémiques est bien plus élevée que celle de la maladie clinique et de ce fait, la forte proportion de chiens infectés mais asymptomatiques favorise la propagation inaperçue de l'infection à *L. infantum* dans la population canine. La détection précoce des porteurs asymptomatiques est cruciale pour assurer le contrôle de la maladie dans les zones endémiques et non endémiques (Baneth et al. 2008).

Des mesures de contrôle de l'infection (antiparasitaires externes, vaccination) ont été appliquées à l'espèce canine et ont permis une diminution de la prévalence de l'infection et de la maladie clinique sans permettre l'éradication de cette dernière. Cela peut s'expliquer en partie par des difficultés éthiques à appliquer certaines mesures, notamment l'abattage

systematique des chiens infectés, préconisé à une époque dans certains pays endémiques comme le Brésil. Il est aussi envisagé que d'autres espèces hôtes, réservoirs du parasite, contribuent au maintien de ce dernier en régions endémiques (Maia, Campino 2011).

Par exemple, une récente épidémie de leishmaniose humaine identifiée en périphérie de Madrid a permis de souligner le rôle des lagomorphes sauvages comme réservoirs du parasite (Molina et al. 2012; Moreno et al. 2014).

2. Rôle épidémiologique du chat

Pendant longtemps, les chats ont été considérés comme hôtes accidentels de l'infection à *Leishmania* en raison du peu de cas cliniques de leishmaniose féline décrits en zones endémiques depuis le début du XX^{ème} siècle. Cependant, après les années 1980, le nombre de cas de leishmaniose féline rapportés n'a cessé d'augmenter, conjointement à l'augmentation des connaissances théoriques et pratiques en médecine féline (Pennisi 2015).

En effet, plusieurs études ont révélé au cours des dernières années une prévalence non négligeable de la leishmaniose féline dans certaines zones endémiques de leishmaniose canine, notamment au niveau du pourtour méditerranéen. Il a également été montré que des personnes atteintes de leishmaniose causée par *L. infantum* possédaient des chats eux aussi infectés par le parasite (Pennisi et al. 2015).

Le chat a alors commencé à être envisagé comme potentiel réservoir de *L. infantum*. Par la suite, plusieurs études menées en conditions expérimentales ont permis de montrer que les chats constituent une source de repas sanguin pour les phlébotomes, que les phlébotomes peuvent transmettre certaines espèces de leishmanies aux chats et inversement qu'ils peuvent s'infecter à partir de ces derniers lors de leur repas de sang (Afonso et al. 2012; Vioti et al. 2021).

De surcroît, l'infection chez les chats peut persister longtemps, confirmant leur possible rôle dans l'épidémiologie de la leishmaniose (Maia, Campino 2011).

Les chats présentent par ailleurs plusieurs caractéristiques non négligeables pouvant favoriser la transmission du parasite et son maintien dans les zones endémiques.

D'une part, les chats domestiques sont désormais plus nombreux que les chiens domestiques dans l'Union Européenne, où ils vivent au sein de plus de 70 millions de foyers (Pennisi 2015). Ils sont de plus en plus proches de l'Homme avec lequel ils partagent les mêmes souches du parasite (Soares, Duarte, Sousa 2016).

D'autre part, la population de chats errants est considérée comme plus importante que celle de chiens errants : ils sont supposés plus exposés aux parasites et aux vecteurs de par leur comportement d'exploration et leur instinct de chasseur (Pennisi et al. 2015; Soares, Duarte, Sousa 2016; Dalvi, Carvalho, Werneck 2018).

Cependant, bien que la prévalence de la leishmaniose féline soit non négligeable dans certaines régions endémiques, elle demeure aujourd'hui nettement inférieure à celle retrouvée chez le chien dans les mêmes aires géographiques (Pennisi 2015).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence de prévalence, comme une médicalisation moins importante des chats par rapport aux chiens engendrant une sous-estimation des cas de maladies félines ; un mode de vie exclusivement en intérieur sur certaines aires urbaines qui diminuerait l'exposition aux phlébotomes. D'autres hypothèses sont émises, comme l'existence chez le chat d'une résistance immunitaire naturelle et génétique contre les pathogènes vectorisés associée à une sensibilité moindre aux protéines salivaires immunomodulatrices contenues dans la salive des arthropodes (voir section I.D.1) (Day 2016).

Ainsi, les chats sont actuellement considérés comme un réservoir secondaire de *L. infantum* (Pennisi et al. 2015). Cependant, davantage d'études doivent être menées afin de caractériser plus précisément leur rôle épidémiologique dans le contexte de maintenance et transmission de *L. infantum*, avec au préalable la standardisation d'une démarche diagnostique afin de pouvoir comparer les différentes études entre elles (Dalvi, Carvalho, Werneck 2018; Iatta et al. 2019).

C. Facteurs prédisposants à l'infection et co-infections

1. Facteurs prédisposants à l'infection à *Leishmania*

De nombreuses publications ont étudié différents facteurs pouvant prédisposer les chats à l'infection à *Leishmania* spp.

a. Pelage

Premièrement, la longueur du pelage a pu être considérée comme un facteur protecteur vis-à-vis de l'infection, supposant qu'un pelage long et dense protégerait davantage des piqûres de phlébotomes. Cependant, les zones glabres telles que les oreilles et la face sont les sites privilégiés de piqûres pour les phlébotomes, il n'a donc pas été démontré d'association entre la longueur du pelage et l'infection (Maia, Ramos, et al. 2015).

b. Race

Aucune race de chats ne semble prédisposée à l'infection par *Leishmania* spp. ni à l'expression de la maladie, contrairement au chien pour qui il a été démontré que la réponse immunitaire à l'infection est en partie médiée par des facteurs génétiques. Ainsi, par exemple, la race Boxer est plus susceptible de développer la maladie contrairement à la race Podenco d'Ibiza qui présente une résistance naturelle (Pennisi, Persichetti 2018).

c. Âge

Il n'y a pas de réels consensus concernant une association entre l'âge du chat et la prévalence de l'infection. De nombreuses études épidémiologiques ne trouvent pas d'association entre ces deux paramètres (Maia, Ramos, et al. 2015; Attipa, Pappasouliotis, et al. 2017; Priolo et al. 2019), tandis que d'autres estiment que les chats adultes sont plus susceptibles d'être infectés, avec quelques variations concernant l'âge seuil : 12 mois (Morganti et al. 2019) ; 18 mois (Iatta et al. 2019) ou encore 24 mois (Cardoso et al. 2010). Il est notamment suggéré que la prévalence de l'infection augmente avec l'âge du chat du fait d'une exposition cumulative aux piqûres de phlébotomes, et donc au risque d'infection.

d. Sexe, statut reproducteur

Actuellement, les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur une réelle association entre le sexe du chat et la prévalence de l'infection. Concernant le statut reproducteur, une seule étude datant de 2019 révèle une association significative entre la prévalence de l'infection et le statut reproducteur du chat : les chats entiers seraient plus à risque que les chats stérilisés (Iatta et al. 2019).

e. Dysimmunité

D'autre part, la prévalence de l'infection et de l'expression clinique de l'affection est significativement augmentée chez les chats présentant une dysimmunité, favorisant alors la survie et le développement du parasite en altérant la réponse immunitaire à médiation cellulaire (Pennisi et al. 2015).

Une étude répertoriant 46 cas cliniques de leishmaniose féline rapportés entre 1977 et 2014 en Europe a objectivé que la moitié des chats malades présentait une réponse immunitaire altérée (Pennisi 2015).

f. Autres facteurs

De multiples autres facteurs ont été étudiés, tels que le mode de vie en intérieur strict ou en extérieur (Cardoso et al. 2010; Priolo et al. 2019) ; le mode de vie urbain ou rural (Cardoso et al. 2010; Attipa, Pappasoulotis, et al. 2017), sans révéler à ce jour d'association significative positive ou négative avec la prévalence de l'infection.

2. Co-infections à la leishmaniose féline

Plusieurs études ont également révélé la coexistence de la leishmaniose féline avec une infection concomitante, à l'origine d'une dysimmunité chez le chat ou secondaire à celle-ci.

Il a ainsi été démontré une association positive significative entre l'infection par *L. infantum* et l'infection au FIV (Feline Immunodeficiency Virus, syndrome d'immunodéficience acquise du chat) (Iatta et al. 2019).

A l'inverse, une association positive significative entre l'infection par *L. infantum* et le FeLV (Feline Leukemia Virus, virus de la leucose féline) est controversée à ce jour, bien qu'il s'agisse d'un rétrovirus affectant le système immunitaire (Attipa, Papasouliotis, et al. 2017; Priolo et al. 2019).

Une faible association positive significative entre l'infection par *L. infantum* et le FCoV (Feline Corona Virus, coronavirus félin) a été observée sans trouver d'explication au phénomène (Spada et al. 2016).

D'autres co-infections parasitaires et bactériennes ont été décrites dans la littérature. L'ensemble des différents organismes, incluant bactéries, virus et autres protozoaires détectés en co-infection avec *L. infantum* chez les chats sont exposés dans le [Tableau 6](#).

Un phénomène de facilitation inter-pathogène serait suggéré pour expliquer la présence de co-infections : un premier pathogène favoriserait par la suite l'installation d'autres pathogènes, sans pour autant déterminer quel pathogène a été le premier à infecter l'animal (Ahuir-Baraja et al. 2021).

Tableau 6 : Organismes retrouvés en co-infection avec *L. infantum* chez le chat (Ahuir-Baraja et al. 2021)

| Organismes | Référence |
|---|---|
| FIV et FeLV | (Grevot et al. 2005; Iatta et al. 2019) |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | (Duarte et al. 2010; Lopes et al. 2017) |
| <i>Toxoplasma gondii</i> et FIV | (Miró et al. 2014) |
| <i>Hepatozoon felis</i> et <i>Candidatus mycoplasma haemominutum</i> (mycoplasme hémotrope du chat) | (Attipa, Neofytou, et al. 2017) |
| <i>Mycoplasma spp.</i> , FIV et FeLV | (Marcondes et al. 2018) |
| <i>Rickettsia felis</i> | (Morelli et al. 2019) |
| <i>Ehrlichia spp.</i> et <i>Bartonella spp.</i> | (Pedrassani et al. 2019) |
| <i>Babesia spp.</i> (seulement sur chats sauvages) | (Ortuño et al. 2022) |
| <i>Hepatozoon spp.</i> (seulement sur chats sauvages) | (Ortuño et al. 2022) |

III. Clinique de la leishmaniose

A. Une infection très souvent asymptomatique

La leishmaniose est une affection souvent asymptomatique au sein de la population féline (Solano-Gallego et al. 2007; Maia et al. 2010; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Il a été démontré que la prévalence de l'infection dans les régions endémiques de leishmaniose est bien plus élevée que celle de la maladie clinique. Par exemple, une étude menée à São Paulo au Brésil a révélé que sur 200 chats infectés par le parasite *Leishmania*, seulement 2 présentaient des signes cliniques de la maladie (Costa et al. 2010).

Certains chats peuvent présenter des signes cliniques de façon transitoire, suivis d'une rémission spontanée pouvant être expliquée par une réponse immunitaire à dominante Th1 qui conduit à une séroconversion et à la résolution clinique de l'affection (Montoya et al. 2018).

Ainsi, de nombreux chats sont porteurs du parasite et peuvent le transmettre mais n'expriment pas de symptômes cliniques de l'affection.

B. Une expression clinique polymorphe

Bien que le développement de la médecine féline ait conduit à une augmentation du nombre de cas rapportés de leishmaniose féline au cours des dernières dizaines d'années, il y a peu d'informations aujourd'hui concernant les aspects cliniques de l'infection chez le chat. Les connaissances actuelles se basent sur des études épidémiologiques descriptives et des rapports de cas cliniques, soit un faible niveau de preuves scientifiques, à interpréter par conséquent avec prudence (Pennisi et al. 2015).

En Europe, entre 1977 et 2014, un total de 46 cas cliniques et 15 descriptions histologiques ont été publiés, pour lesquels la leishmaniose féline a été diagnostiquée par des méthodes sérologiques et/ou d'observation directe du parasite sur des chats adultes, âgés de 2 à 21 ans. Les chats infectés se trouvaient dans des pays endémiques de leishmaniose, à savoir l'Italie (27 cas), l'Espagne (21 cas), la France (6 cas) et le Portugal (3 cas). Il y avait également quatre

chats diagnostiqués en Suisse mais qui étaient importés d’Espagne ou y avaient séjourné (Pennisi 2015; Pennisi, Persichetti 2018).

Sur la base de ces rapports de cas, la leishmaniose féline se manifeste principalement par des signes cutanés, cutanéomuqueux, oculaires, systémiques ou viscéraux dont la fréquence est reportée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Fréquence des signes cliniques retrouvés sur 46 cas de leishmaniose féline (Pennisi et al. 2015)

Signes d’atteinte cutanée et/ou cutanéomuqueuse ; *Signes d’atteinte oculaire* ; *Signes d’atteinte systémique ou viscérale*

| Fréquence des signes cliniques observés (%) | | |
|--|--|---|
| Environ 50% des cas | 20 – 30% des cas | < 10% des cas |
| <p>Lésions cutanées ou cutanéomuqueuses Adénomégalie</p> | <p>Lésions buccales Lésions oculaires Amaigrissement Anorexie Léthargie Déshydratation</p> | <p>Prurit Pâleur des muqueuses Vomissements Diarrhée Cachexie Fièvre Hypothermie Jetage nasal chronique Respiration sifflante Dyspnée Avortement Hépatomégalie Ictère Splénomégalie Polyurie/Polydipsie</p> |

Certains chats présentent uniquement des signes cutanés, d’autres combinent signes cutanés et atteinte de l’état général, alors qu’à l’inverse, certains chats ne présentent aucune lésion cutanée à l’examen clinique (Hervás et al. 1999; Pennisi et al. 2015).

Il est d’ailleurs suggéré que la présentation clinique de l’affection varie selon l’espèce de leishmanie impliquée. Par exemple, *L. infantum* présente souvent un tropisme mixte, viscéral et cutané, tandis que *L. mexicana* présente un tropisme cutané uniquement, comme décrit chez l’Homme (Trainor et al. 2010).

D'autre part, l'expression clinique de la maladie est fréquemment associée à une dysimmunité due à des pathologies immunosuppressives (FIV, FeLV), un traitement immunosuppresseur, des co-infections, comme celles citées dans le Tableau 6 ou une affection débilante concomitante (tumeur maligne, diabète sucré, carcinome épidermoïde, pemphigus foliacé, ...). Cela peut influencer le tableau clinique observé : il est alors difficile d'être certain qu'un signe clinique soit dû à la leishmaniose féline plutôt qu'à une autre affection concomitante (Pennisi et al. 2013; Pennisi 2015; Pimenta et al. 2015; Pennisi, Persichetti 2018).

Le temps d'incubation de l'infection avant l'expression des signes cliniques est inconnu chez le chat ; il varie de 3 mois à 7 ans post-infection chez le chien (Miró et al. 2008).

Une étude menée au Brésil a révélé que les premières manifestations cliniques de la maladie commencent à apparaître dans les deux semaines qui suivent l'infection expérimentale de chats par *L. braziliensis* ; une régression des symptômes cliniques a également été observée entre 8 et 10 mois après l'infection par le parasite (Simões-Mattos et al. 2005).

Ainsi, la leishmaniose féline présente une expression clinique polymorphe avec de nombreux signes cliniques non-spécifiques et parfois frustrés, d'intensité légère à sévère et d'évolution aiguë à chronique, rendant le diagnostic difficile à établir notamment dans les régions non endémiques de leishmaniose (Maia, Sousa, et al. 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020).

1. Atteinte cutanée et cutanéomuqueuse

L'atteinte dermatologique est la plus fréquemment rapportée quelle que soit l'espèce de leishmanie impliquée, seule ou associée à d'autres signes cliniques systémiques et/ou viscéraux (Pennisi 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020; Abramo et al. 2021).

Une étude regroupant 66 cas de leishmaniose féline se manifestant par des troubles dermatologiques indique que les lésions cutanées les plus fréquentes sont des dermatites nodulaires (> 70% des cas de l'étude) suivies des dermatites ulcérales et croûteuses (> 30%) avec des lésions cutanées et/ou cutanéomuqueuses (Abramo et al. 2021).

Les dermatites exfoliatives sont plus rarement rapportées, contrairement à la leishmaniose canine où elles sont fréquentes (Pennisi et al. 2015).

Les nodules cutanés et cutanéomuqueux sont le plus souvent localisés au niveau de la face (paupières, pavillon externe des oreilles, museau, babines, muqueuse gingivale et linguale) et sur les parties distales des membres. Des nodules ont également été rapportés au niveau de la muqueuse anale (Silveira Neto et al. 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Ils sont de taille variable, généralement inférieure à 1 cm, non douloureux, non prurigineux et leur surface peut être d'aspect normal, alopecique ou ulcérée (Pennisi et al. 2015).

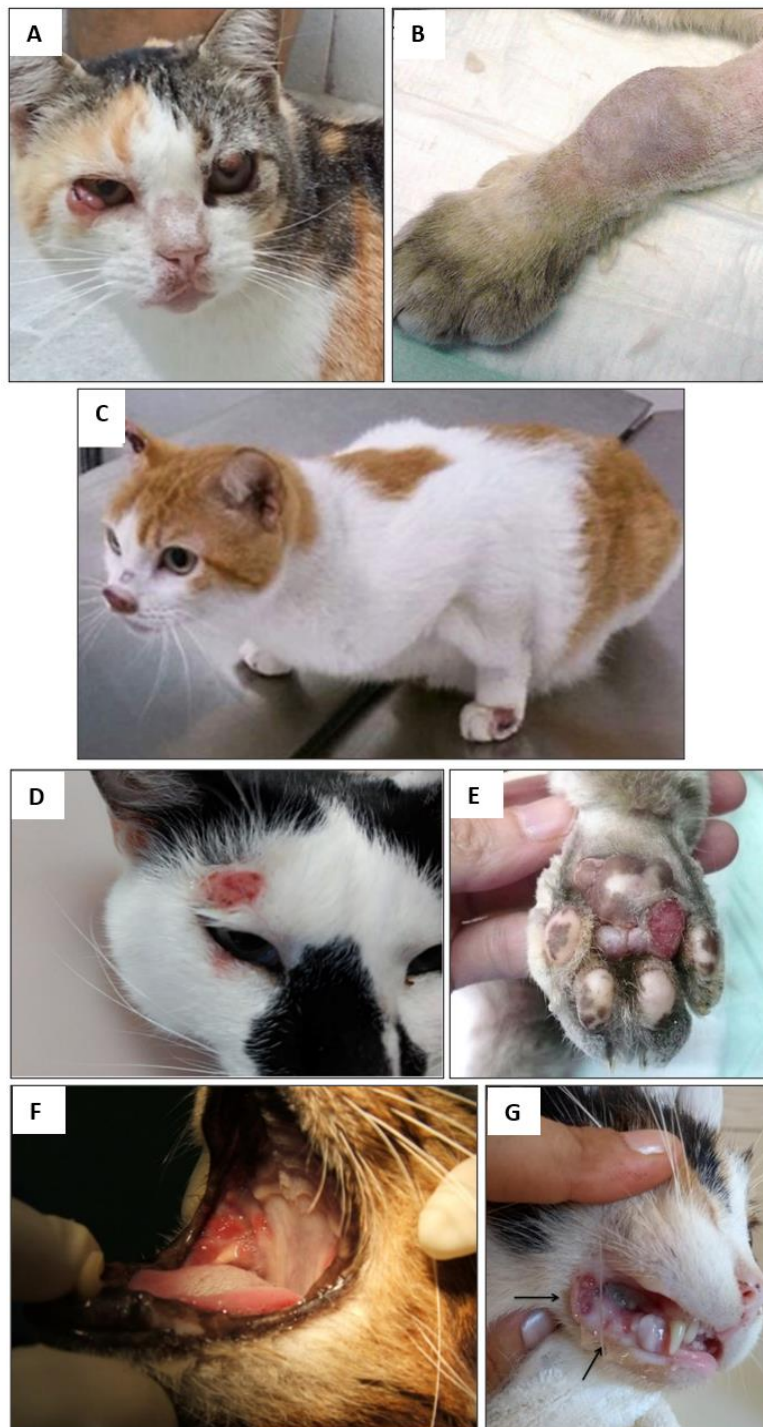
Les ulcères peuvent présenter une répartition diffuse ou focale, superficielle ou profonde. Ils ont une distribution corporelle similaire à celle des nodules, il est également possible d'en trouver au niveau du tronc ou sur les proéminences osseuses en cas de dermatite ulcéreuse diffuse. Les ulcérations peuvent se compliquer d'infections bactériennes : les ulcères sont alors recouverts de croûtes hémorragiques et/ou de matériel purulent (Hervás et al. 1999; Pennisi et al. 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Ces différentes lésions cutanées peuvent apparaître sur tout le corps de l'animal selon un schéma focal, multifocal, régional ou diffus. Certains chats peuvent présenter différents types de lésions cutanées simultanément ou les développer l'une après l'autre ; elles peuvent coexister avec des lésions cutanéomuqueuses et muqueuses, souvent à l'origine d'un complexe gingivostomatite et/ou d'une glossite (Pennisi et al. 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020; Dos Santos et al. 2021).

Des photographies représentant les différentes lésions cutanées évoquées sont disponibles en Figure 10.

Figure 10 : Photographies de lésions cutanées et cutané-muqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique

A - Dermatite nodulaire au niveau des paupières des deux yeux et de la conjonctive de l'œil droit (Brianti et al. 2019) ; B - Nodule au niveau de la région carpienne gauche (Fernandez-Gallego et al. 2020) ; C - Dermatite ulcéreuse avec lésions au niveau de la truffe, du pavillon auriculaire droit et de la région carpienne gauche (Rivas et al. 2018) ; D - Lésion ulcéreuse en région temporale droite de la face (Ahuir-Baraja et al. 2021) ; E - Lésion ulcéreuse sur le coussinet métatarsien gauche (Fernandez-Gallego et al. 2020) ; F - Stomatite et glossite affectant respectivement les joues et le bord de la langue (Pennisi et al. 2015) ; G - Ulcères dans la cavité buccale à l'origine d'un complexe gingivostomatite (Dos Santos et al. 2021)



L'alopecie et le prurit sont peu décrits chez le chat infecté et sont souvent expliqués par d'autres maladies cutanées concomitantes telles que la démodécie ou la dermatite allergique aux piqûres de puces (Pennisi et al. 2015).

D'autres lésions dermatologiques moins fréquentes sont également rapportées, incluant notamment :

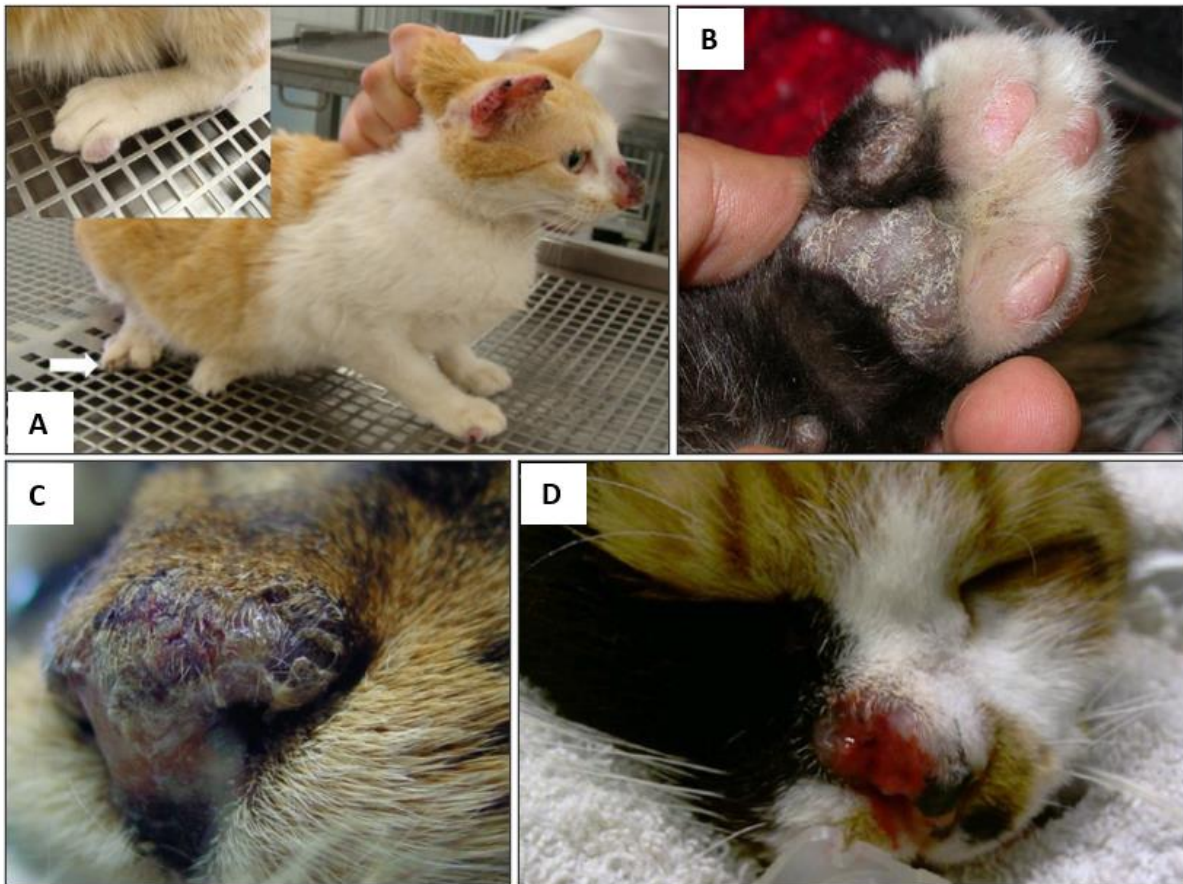
- des papules et nodules hémorragiques riches en formes amastigotes de *Leishmania* (Pennisi et al. 2004; 2015)
- une onychogryphose caractérisée par des griffes anormalement longues, déformées et fissurées, qui est un signe relativement spécifique de leishmaniose canine (Headley et al. 2019)
- une dépigmentation au niveau de la truffe (Rüfenacht et al. 2005)
- une hyperkératose du coussinet plantaire (Fernandez-Gallego et al. 2020)

Quelques cas plus rares de leishmaniose féline associés de façon concomitante à d'autres pathologies dermatologiques comme un carcinome épidermoïde invasif ou un pemphigus foliacé ont également été décrits (Grevot et al. 2005; Rüfenacht et al. 2005; Maia, Sousa, et al. 2015).

Ces différentes lésions sont représentées sur la [Figure 11](#).

Figure 11 : Photographies de lésions dermatologiques moins fréquemment rapportées chez des chats atteints de leishmaniose clinique

A - Onychogryphose associée à un nodule érythémateux (Headley et al. 2019) ; B - Hyperkératose du coussinet plantaire (Fernandez-Gallego et al. 2020) ; C - Croûtes, pustules, érythème et dépigmentation de la truffe sur un chat présentant une leishmaniose associée à un pemphigus foliacé (Rüfenacht et al. 2005) ; D - Lésions ulcérées au niveau de la truffe sur un chat présentant une leishmaniose associée à un carcinome épidermoïde (Maia, Sousa, et al. 2015)



De ce fait, la leishmaniose féline devrait être incluse dans le diagnostic différentiel de nombreuses atteintes dermatologiques. Il est essentiel de ne pas négliger cette étiologie notamment chez un chat présentant des lésions nodulaires et/ou ulcéreuses en région endémique de leishmaniose. D'autre part, en cas de présentation atypique de leishmaniose féline cutanée, il ne faut pas exclure l'implication d'une autre pathologie concomitante.

2. Atteinte oculaire

Les manifestations oculaires de l'affection sont également fréquemment rapportées chez le chat comme chez le chien. Elles se retrouvent chez 20 à 30% des chats atteints de leishmaniose (voir Tableau 7) (Pennisi et al. 2015).

Une étude datant de 2020 portant sur 16 chats présentant une expression clinique de la leishmaniose révèle que 37,5% d'entre eux présentaient une atteinte oculaire. Il s'agit parfois des seuls symptômes observés mais dans 2 cas sur 3, les atteintes oculaires sont associées à des signes cliniques systémiques (Fernandez-Gallego et al. 2020).

Les atteintes oculaires les plus fréquentes sont des uvéites uni ou bilatérales, suivie des blépharites (inflammation des paupières) et des panophtalmies (inflammation purulente du globe oculaire) secondaires à des masses nodulaires palpébrales et conjonctivales comme abordé dans la section III.B.1.

D'autres symptômes variés sont décrits dans la littérature et sont observables sur la Figure 12, tels que des ulcères cornéens pouvant générer une perforation cornéenne, des opacifications de la cornée, des kératites, des conjonctivites possiblement associées à un chémosis (œdème liquidien conjonctival), des chorioretinites ou des glaucomes (Leiva et al. 2005; Pimenta et al. 2015; Richter, Schaarschmidt-Kiener, Krudewig 2014; Hervás et al. 2001; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Figure 12 : Photographies de lésions oculaires chez des chats atteints de leishmaniose clinique

A - Uvéite bilatérale avec caillot sanguin (hyphéma) dans la chambre antérieure (Pennisi et al. 2015) ;
B - Nodule conjonctival sur la paupière supérieure, uvéite avec précipités kératiques et inflammation de l'iris sur l'œil droit (Pimenta et al. 2015) ;
C - Panuvéite exsudative avec écoulement mucoïde, chémosis et œdème cornéen endothélial diffus, présence d'une ulcération cornéenne stromale derrière la membrane nictitante (Leiva et al. 2005) ;
D - Papules palpébrales, œdème cornéen associé à un chémosis sévère et une conjonctivite proliférative (Fernandez-Gallego et al. 2020)



Les analyses histologiques des structures oculaires infectées se sont révélées riches en formes amastigotes du parasite *Leishmania*. Comme chez le chien, le parasite semble surtout se retrouver dans la chambre antérieure de l'œil (Hervás et al. 2001).

3. Atteinte systémique et viscérale

La leishmaniose féline se caractérise par de multiples signes cliniques systémiques et parfois viscéraux répertoriés par fréquence dans le Tableau 7.

Près d'un chat sur deux ayant une expression clinique de leishmaniose présente des signes d'atteinte systémique. Ils sont non spécifiques, souvent associés à une atteinte

dermatologique ou oculaire et parfois à une atteinte viscérale, affectant alors le foie, la rate ou la moelle osseuse (Hervás et al. 1999; Leiva et al. 2005; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Le signe clinique systémique le plus souvent rapporté chez le chat comme chez le chien (> 50% des cas) est une adénomégalie focale ou généralisée (Brianti et al. 2019; Silva et al. 2020; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Par ailleurs, chez 20 à 30% des chats atteints de leishmaniose, il est rapporté un amaigrissement, une dysorexie voire une anorexie, une gingivostomatite comme abordé dans la section III.B.1., une léthargie ou une déshydratation.

De façon moins fréquente il est également possible d'observer une pâleur des muqueuses, un ictère, une cachexie, une hypo ou hyperthermie, un avortement, un syndrome polyuro-polydipsie, des troubles digestifs (diarrhées, vomissements) ou respiratoires (jetage nasal chronique, dyspnée, éternuements) (Pennisi et al. 2015).

Enfin, des signes d'atteinte musculosquelettique avec une amyotrophie ; neurologique avec une ataxie ; mammaire avec une mastite ou urogénital avec des saignements vaginaux associés à des ecchymoses ont également été décrits dans la littérature. Cependant, dans certains cas, ils semblent secondaires à des affections concomitantes à la leishmaniose féline (da Silva et al. 2010; Fernandez-Gallego et al. 2020; Pereira, Valente, et al. 2019; Maia, Sousa, et al. 2015).

Un rapport de cas est paru début 2022 à propos d'un chat mâle castré de dix ans vivant en Espagne et diagnostiqué atteint de leishmaniose féline avec pour seuls signes cliniques une légère perte de poids et une diarrhée chronique de l'intestin grêle ne répondant pas au traitement antibiotique. Ainsi, en région endémique, il est indispensable d'inclure la leishmaniose féline dans le diagnostic différentiel de multiples signes cliniques non spécifiques (Tabar et al. 2022).

Toutes les espèces de *Leishmania* affectant le chat peuvent être à l'origine de signes cliniques systémiques. En revanche, l'espèce *L. infantum* semble être majoritairement responsable d'une atteinte viscérale. En effet, une étude consistant à inoculer des formes promastigotes de l'espèce *L. braziliensis* par voie intradermique à des chats n'a pas permis d'isoler de formes amastigotes du parasite dans le foie, la rate ou la moelle osseuse au bout de 72 semaines après inoculation alors qu'à l'inverse, des formes amastigotes du parasite ont été isolées à

plusieurs reprises dans ces organes chez des chats infectés naturellement par *L. infantum* (Simões-Mattos et al. 2005).

D'autre part, l'atteinte viscérale engendre une hypertrophie d'un ou plusieurs organes pouvant être expliquée par leur infiltration par les formes amastigotes du parasite, une augmentation des cellules du système phagocytaire mononucléaire ou des modifications structurales. Une étude sur 16 chats cliniques de la leishmaniose a révélé que l'hépatomégalie serait l'atteinte viscérale la plus fréquente, devant la splénomégalie et la néphromégalie (Fernandez-Gallego et al. 2020).

La maladie rénale est en effet une complication reconnue de la leishmaniose canine, causée par le dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules rénaux, engendrant alors une glomérulopathie. Chez le chat, il est difficile de déterminer si les signes d'atteinte rénale objectivés sont secondaires à la leishmaniose, à une maladie rénale chronique concomitante ou à des effets indésirables de traitements contre la leishmaniose (Baneth et al. 2008).

Les signes d'atteinte viscérale sont associés à une forte mortalité, du fait qu'ils sont souvent synonymes de dissémination du parasite au sein de l'organisme (Soares, Duarte, Sousa 2016).

IV. Diagnostic de la leishmaniose

A. Démarche diagnostique clinique

Contrairement à l'espèce canine, aucune démarche diagnostique clinique consensuelle n'existe à ce jour pour le chat en cas de suspicion de leishmaniose, seules des recommandations dérivant de celles de l'espèce canine ont été formulées (Bourdoiseau, Chermette 2015). La confirmation d'un diagnostic de leishmaniose féline peut donc être un véritable défi pour le clinicien.

1. Bilan anamnestico-clinique

Dans un premier temps, le bilan anamnestico-clinique doit permettre d'orienter vers l'hypothèse d'une leishmaniose lorsqu'un chat présente un profil épidémiologique et/ou des signes cliniques compatibles avec l'affection.

Les chats atteints cliniquement de leishmaniose sont généralement des chats adultes, vivant en zone endémique ou y ayant circulé, présentant une maladie pouvant générer une dysimmunité ou recevant un traitement immunosuppresseur (Pimenta et al. 2015; Pennisi 2015; Pennisi, Persichetti 2018).

Par ailleurs, comme abordé dans la section III.B., l'expression clinique de la leishmaniose féline se manifeste par des symptômes très variés avec essentiellement des troubles cutanés, oculaires, systémiques voire viscéraux pour lesquels la leishmaniose doit faire partie du diagnostic différentiel, notamment dans les régions endémiques de la maladie.

Les chats atteints de leishmaniose peuvent présenter de plus des co-infections comme celles abordées dans la section II.C.2. ou souffrir de pathologies dysimmunitaires concomitantes pouvant affecter le tableau clinique, ce qui complique et diversifie les diagnostics différentiels (Solano-Gallego et al. 2011).

2. Anomalies lors d'examens complémentaires

Dans un second temps, des examens complémentaires comprenant la biochimie sanguine, la numération formule sanguine, l'électrophorèse des protéines et l'analyse d'urine sont à réaliser : ils peuvent révéler des anomalies paracliniques orientant le diagnostic clinique de manière non spécifique. Chez le chat, les informations concernant ces anomalies sont limitées et se basent surtout sur des rapports de cas (Gramiccia 2011; Garcia-Torres et al. 2022).

L'anomalie la plus fréquemment décrite (plus de 50% des cas) chez le chat comme chez le chien est une hypergammaglobulinémie polyclonale, parfois associée à une hyperprotéïnémie (Fernandez-Gallego et al. 2020; Abramo et al. 2021; Garcia-Torres et al. 2022).

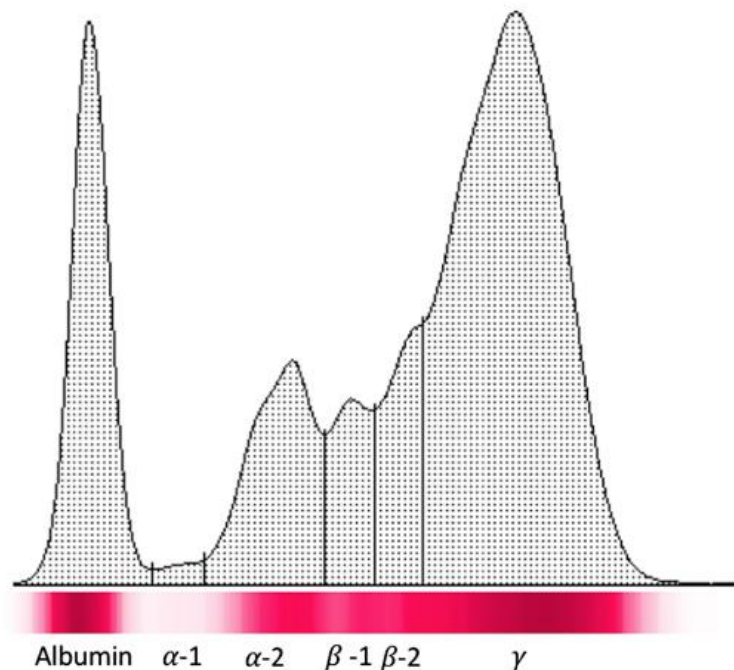
L'hypergammaglobulinémie polyclonale se retrouve aussi dans le contexte de nombreuses autres maladies inflammatoires, néoplasiques ou à transmission vectorielle chez les chats et

n'est donc pas un signe spécifique de leishmaniose. En revanche, le suivi de ce paramètre pourrait avoir un intérêt thérapeutique car il a été constaté une diminution de l'hypergammaglobulinémie en cas de réponse favorable à un traitement après sa mise en place. Ce raisonnement est déjà appliqué chez le chien (Fernandez-Gallego et al. 2020; Savioli et al. 2021).

De façon plus rare (dans moins de 25% des cas), il est possible d'observer une hypoalbuminémie à l'origine d'une inversion du rapport albumine sur globulines (Pennisi, Persichetti 2018).

Le profil des protéines sériques chez un chat atteint de leishmaniose avec hypergammaglobulinémie et hypoalbuminémie engendrant une inversion du rapport albumine sur globulines est observable en [Figure 13](#).

Figure 13 : Profil de protéines sériques d'un chat atteint cliniquement de leishmaniose, obtenu par électrophorèse sur acétate de cellulose (Brianti et al. 2019)



Récemment, des études ont montré que des taux élevés d'amyloïde A et d' α -2 globulines associés à une hypergammaglobulinémie pourraient être de bons indicateurs de la maladie chez les chats (Savioli et al. 2021).

La seconde anomalie paraclinique la plus fréquente lors de leishmaniose féline est une anémie normochrome normocytaire non régénérative modérée à sévère, observée à la numération formule sanguine dans 25 à 50% des cas.

Une pancytopénie (anémie, leucopénie et thrombopénie) modérée à sévère est rapportée dans moins de 25% des cas chez des chats présentant le FIV de façon concomitante à la leishmaniose, sans qu'il soit possible de déterminer à quelle affection est due la pancytopénie. D'autres anomalies hématologiques sont rapportées dans moins de 25% des cas de leishmaniose féline, telles qu'une thrombocytopénie ou une leucocytose neutrophilique parfois associée à une éosinophilie ou une monocytose. D'autres causes explicatives doivent être recherchées lors d'une atteinte sévère de l'une ou plusieurs des lignées sanguines (Pennisi, Persichetti 2018; Fernandez-Gallego et al. 2020; Pereira, Maia 2021).

A l'analyse d'urine, il est possible d'objectiver dans moins de 25% des cas une protéinurie associée ou non à une azotémie d'origine rénale. Ces résultats sont compatibles avec une maladie rénale aiguë ou chronique, complication possible de la leishmaniose du fait de dépôts de complexes immuns au niveau des glomérules rénaux (Pennisi, Persichetti 2018; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Une étude menée en 2020 a observé que les chats infectés par le parasite *Leishmania* présentaient également des concentrations plus élevées en phosphore inorganique que les chats sains (Chatzis et al. 2020).

Enfin, quelques cas de leishmaniose féline rapportent des anomalies biochimiques autre que l'hyperprotéïnémie décrite ci-dessus, notamment une hypercréatininémie, une hyperurémie, une hyperbilirubinémie, une hyperglycémie ou une augmentation de l'activité enzymatique des créatines kinases sériques (abrégées CK) (Pennisi, Persichetti 2018; Persichetti et al. 2018; Fernandez-Gallego et al. 2020).

Contrairement au chien, une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques alanines amino-transférases (abrégées ALAT) et aspartates amino-transférases (abrégées ASAT) est très rarement rapportée chez le chat (Fernandez-Gallego et al. 2020; Abramo et al. 2021).

La fréquence de la plupart des anomalies paracliniques pouvant être retrouvées chez le chat atteint de leishmaniose est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Fréquence de plusieurs anomalies paracliniques retrouvées sur des chats atteints cliniquement de leishmaniose féline (Pennisi et al. 2015; Pennisi, Persichetti 2018)

| Fréquence des signes cliniques observés (%) | | |
|---|---|--|
| < 50% des cas | 25 – 50% des cas | < 25% des cas |
| Hypergammaglobulinémie | Anémie normochrome normocytaire non régénérative modérée à sévère | Hypoalbuminémie Leucocytose Leucopénie Thrombocytopénie Pancytopénie Protéinurie Azotémie d'origine rénale |

Si le bilan anamnestico-clinique et paraclinique est en faveur d'une forte suspicion de leishmaniose féline, il convient alors de réaliser des examens complémentaires spécifiques permettant d'établir le diagnostic final.

B. Méthodes de diagnostic étiologique

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques afin de mettre en évidence la présence du parasite *Leishmania* spp. au sein de l'organisme.

On distingue d'une part les méthodes de diagnostic direct qui permettent de mettre en évidence la présence du parasite sous forme amastigote ou ses composants via des méthodes parasitaires (cytologie, histologie, immunohistochimie, culture) ou moléculaires (« Polymerase Chain Reaction », abrégé PCR) ; et d'autre part les méthodes de diagnostic indirect s'appuyant sur des méthodes sérologiques pour mettre en évidence la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection parasitaire (Pereira, Maia 2021).

Chez le chat, ces méthodes dérivent de celles employées chez le chien sans qu'il n'existe actuellement de consensus sur les protocoles appliqués. Cela engendre une grande variabilité dans les résultats obtenus et il est recommandé en conséquence de combiner plusieurs

examens diagnostiques afin de confirmer ou infirmer une suspicion de leishmaniose féline (Pennisi 2015).

1. Méthodes de diagnostic direct

Les méthodes diagnostiques directes visent à mettre en évidence la forme amastigote du parasite ou ses composants. Cela nécessite donc de réaliser un prélèvement adapté, c'est-à-dire habituellement ciblé par le parasite afin d'augmenter la sensibilité du test diagnostique. Il n'y a pas de consensus sur l'échantillon biologique idéal à prélever dans le cadre d'un diagnostic cytologique ou moléculaire de leishmaniose féline (Costa-Val et al. 2020).

Chez le chat, les formes amastigotes de *Leishmania* sont surtout retrouvées dans les macrophages des nœuds lymphatiques, de la moelle osseuse, de la peau, des muqueuses buccales, des structures oculaires et parfois du foie, de la rate, de l'estomac, des intestins ou des reins. A l'inverse, elles ont rarement été observées sur des prélèvements effectués à partir de sang total, de buffy coat (couche leucocytaire correspondant à la fraction d'un échantillon de sang non coagulé après centrifugation) ou d'urines (Gramiccia 2011; Pennisi 2015; Pennisi, Persichetti 2018; Foroughi-Parvar et al. 2021).

a. Cytologie

La cytologie permet de mettre en évidence la présence d'amastigotes en quantité variable sur des lames colorées correspondant à des étalements de tissus ou liquides biologiques.

Elle est particulièrement indiquée chez les chats présentant des lésions dermatologiques nodulaires ou ulcéreuses et/ou une adénomégalie focale ou généralisée (Pereira, Maia 2021). Les prélèvements sont réalisés de manière peu invasive par cytoponction à l'aiguille fine au niveau des lésions nodulaires ou des nœuds lymphatiques ; raclage ou calque cutané sur les lésions ulcéreuses et croûteuses. Une ponction de moelle osseuse ou d'autres organes sous anesthésie générale est également réalisable (Soares, Duarte, Sousa 2016).

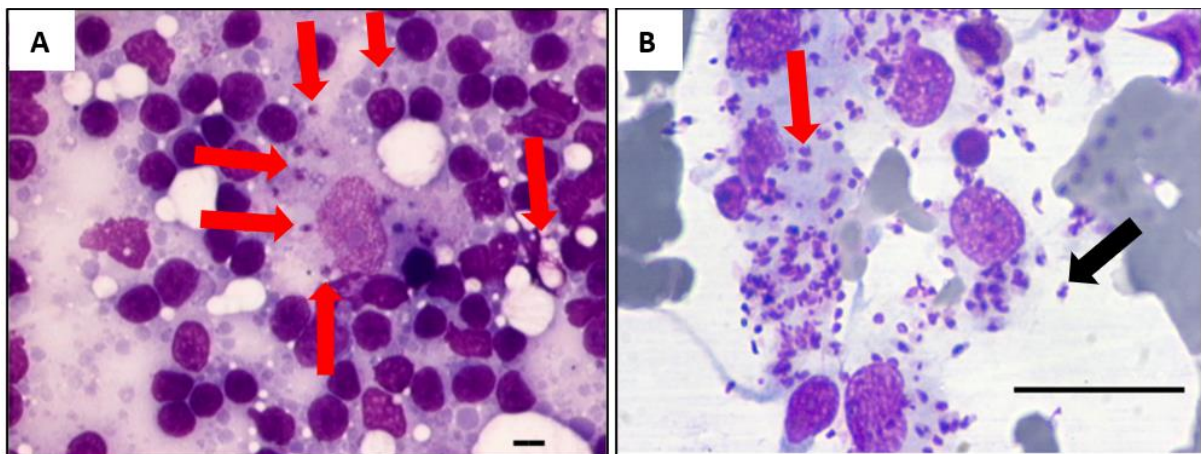
La coloration classiquement utilisée pour la lecture des lames est celle de May-Grünwald Giemsa (abrégée MGG) et la lecture des lames se fait au microscope optique avec un objectif

de grossissement x 1 000. Les préparations cytologiques compatibles avec une leishmaniose féline présentent généralement une composition cellulaire caractérisée par une inflammation pyogranulomateuse, granulomateuse ou lymphoplasmocytaire. Chez le chat comme chez le chien, une hyperplasie lymphoïde est fréquemment rencontrée dans les nœuds lymphatiques infectés par *L. infantum*. Les formes amastigotes peuvent aussi être observées en position extracellulaire après l'éclatement de leurs cellules hôtes, ce phénomène est visible sur la [Figure 14](#).

Figure 14 : Photographies de lames cytologiques au microscope optique permettant le diagnostic de leishmaniose féline (Pennisi et al. 2015; Pennisi, Persichetti 2018; Pereira, Maia 2021)

A - Cytoponction à l'aiguille fine d'un nœud lymphatique de chat atteint de leishmaniose. Coloration MGG, échelle : 20µm (Pennisi et al. 2015) ; B - Cytoponction à l'aiguille fine d'un nodule palpébral sur un chat atteint de leishmaniose, échelle : 30µm (Brianti et al. 2019)

Des formes amastigotes de Leishmania sont retrouvées à la fois dans les macrophages (flèches rouges) et en position extra-cellulaire (flèche noire).



La cytologie est une méthode rapide, peu coûteuse et très spécifique, permettant d'établir un diagnostic de certitude. En revanche, sa sensibilité varie selon la nature du prélèvement réalisé, la charge parasitaire sur l'échantillon prélevé, la qualité de l'étalement et la qualité de la lecture, nécessitant un opérateur qualifié (Chatzis et al. 2014).

b. Histologie et immunohistochimie

L'histologie permet de détecter la présence de formes amastigotes de *Leishmania* sur des lames colorées correspondant à des étalements issus de biopsies chirurgicales de tissus.

Cette technique de diagnostic est d'une part plus invasive que la cytologie et requiert d'autre part davantage de temps pour permettre la lecture des lames : en effet, les tissus prélevés doivent d'abord être traités avant d'être colorés (généralement avec la coloration MGG ou à l'hématoxyline-éosine) puis observés.

En revanche, cet examen apporte davantage de précisions quant à l'architecture tissulaire que l'examen cytologique. Elle permet par exemple de détecter certaines affections dermatologiques concomitantes à la leishmaniose, comme un carcinome épidermoïde ou pemphigus foliacé (Grevot et al. 2005; Rüfenacht et al. 2005; Maia, Sousa, et al. 2015; Paltrinieri et al. 2016).

Comme lors de l'examen cytologique, les tissus infiltrés par le parasite, observables sur la Figure 15, présentent une composition histologique caractéristique d'une inflammation granulomateuse ou pyogranulomateuse. Les formes amastigotes sont visualisées dans des vacuoles rondes au sein de macrophages ou plus rarement de neutrophiles. Il est aussi possible d'observer des formes amastigotes extracellulaires en cas de nécrose des tissus environnants (Navarro et al. 2010).

C'est une méthode diagnostique qui est très spécifique à l'image de la cytologie, nécessitant des prélèvements adaptés pour être suffisamment sensible ainsi que la pratique d'un opérateur expérimenté.

L'immunohistochimie est une méthode qui permet d'augmenter la sensibilité de l'histologie. Elle permet de localiser certaines protéines dans les cellules d'une coupe de tissu grâce à des anticorps spécifiques d'antigènes, capables de catalyser une réaction chimique produisant de la couleur ou marqués par un fluorochrome. Cela permet alors de colorer les formes amastigotes de *Leishmania* et d'estimer leur nombre de façon semi-quantitative, comme cela est visible sur la Figure 15.

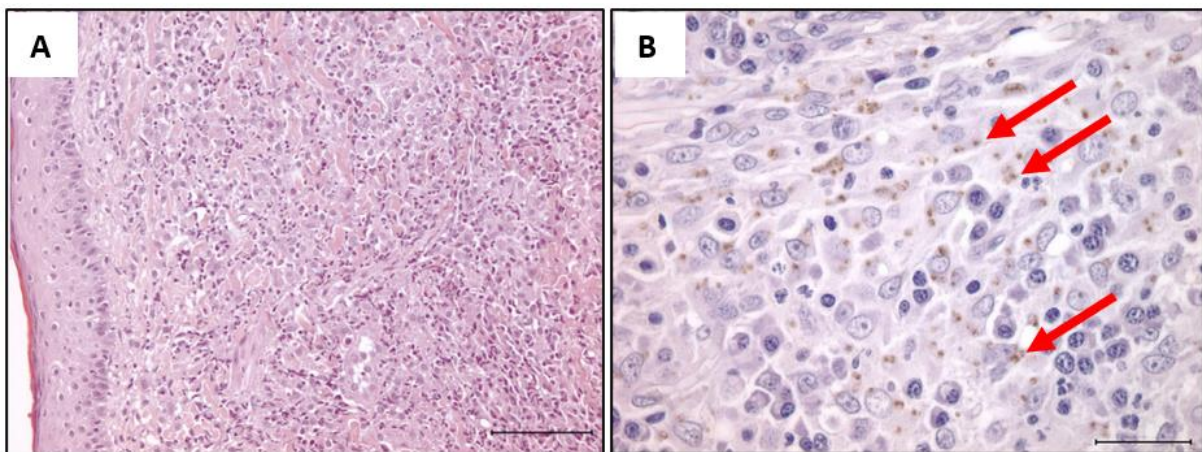
Une méthode d'immunohistochimie alternative utilisant du sérum hyperimmun hétérologue canin a été testée avec succès sur un chat atteint de leishmaniose (Tafari et al. 2004).

Cette méthode n'est cependant pas toujours accessible car elle nécessite du matériel précis et un observateur expérimenté pour pouvoir être correctement réalisée.

Chez le chat, l'histologie et l'immunohistochimie ont permis de mettre en évidence le parasite à partir de biopsies réalisées sur plusieurs organes : peau, muqueuse nasale et buccale, structures oculaires, nasopharynx, estomac, foie, rate, reins, moelle osseuse et nœuds lymphatiques (Ozon et al. 1998; Leal et al. 2018; Fernandez-Gallego et al. 2020; Pereira, Maia 2021).

Figure 15 : Photographies de lames histologiques réalisées à partir de biopsies d'un nodule cutané chez un chat atteint de leishmaniose (Kenner et al. 1999; Ordeix et al. 2005; Navarro et al. 2010; Pennisi et al. 2015)

A - Inflammation granulomateuse diffuse avec présence de macrophages, lymphocytes et plasmocytes. Coloration à l'hématoxyline-éosine, échelle : 100µm ; B - Coupe histologique d'un nodule cutané montrant un nombre modéré de formes amastigotes de Leishmania dans le cytoplasme de nombreux macrophages, indiquées par les flèches rouges. Coloration par immunohistochimie, échelle : 30µm



c. Culture parasitaire

La culture parasitaire consiste à mettre en culture sur un milieu adapté un échantillon infecté par le parasite afin de permettre la multiplication de ce dernier.

C'est une méthode très spécifique permettant d'identifier l'espèce de *Leishmania* en cause. Cependant, elle est aussi très chronophage avec une durée d'incubation pouvant atteindre 30 jours et est donc uniquement destinée aux travaux de recherche en laboratoire (Soares, Duarte, Sousa 2016; Pennisi, Persichetti 2018).

Chez le chat, des parasites ont pu être isolés à partir de sang total, lésions nodulaires, rate, nœuds lymphatiques et moelle osseuse. Il est conseillé de choisir un échantillon susceptible d'être infecté et de présenter une forte charge parasitaire afin d'augmenter la sensibilité de

cette méthode diagnostique, qui est généralement assez faible. Les échantillons de sang sont considérés comme présentant une mauvaise sensibilité, avec un parasitisme transitoire ou faible (Martín-Sánchez et al. 2007; Pereira, Maia 2021).

d. Biologie moléculaire

Les tests de biologie moléculaire sont des tests de réaction de polymérisation en chaîne, abrégés PCR, largement utilisés pour le diagnostic de la leishmaniose canine comme féline. Ils permettent d'amplifier de manière exponentielle un fragment d'ADN spécifique du parasite afin de pouvoir le détecter puis l'étudier. Cette technique permet de caractériser l'espèce de *Leishmania* en cause. Plusieurs séquences cibles du parasite *Leishmania* peuvent être répliquées, la plus fréquemment utilisée et considérée comme la plus sensible correspond à l'ADN kinétoplastique en mini-cercle du parasite (Basso et al. 2016; Abramo et al. 2021).

On distingue la PCR traditionnelle de la PCR quantitative et la PCR nichée.

La PCR quantitative ou PCR en temps réel, abrégée qPCR permet une analyse quantitative des parasites dans l'échantillon étudié, rendant la méthode diagnostique plus sensible et précise. Chez le chien, le seuil de détection de la qPCR est inférieur à 1 parasite/mL ; celui de la PCR traditionnelle est de plus de 30 parasites/mL. Ces seuils ne sont pas encore déterminés précisément chez le chat (Miró et al. 2008).

La qPCR permet également d'assurer un suivi thérapeutique chez le chien afin de vérifier si une diminution de la charge parasitaire a lieu avec la mise en place d'un traitement adapté (Pennisi et al. 2005; Manna et al. 2008).

La PCR nichée, appelée nested-PCR en anglais, permet de limiter l'amplification de segments non spécifiques pouvant survenir accidentellement avec la PCR traditionnelle, rendant donc la méthode diagnostique plus spécifique.

Les tests PCR sont plus sensibles et spécifiques que la plupart des autres méthodes diagnostiques, notamment la cytologie, l'histologie ou les méthodes sérologiques. Ainsi, un même échantillon peut revenir négatif aux examens cytologiques et histologiques et être positif par PCR. Il existe cependant des faux-positifs liés à des réactions croisées au niveau de

l'ADN, notamment rapportées avec *Trypanosoma* spp. (Silveira Neto et al. 2015; Benassi et al. 2017).

Comme pour les autres méthodes de diagnostic direct, la sensibilité des tests PCR varie selon la nature de l'échantillon analysé. Pour rappel, une meilleure sensibilité est obtenue avec des échantillons multiples provenant de la peau, de la moelle osseuse, des nœuds lymphatiques, de la rate et de la conjonctive oculaire par rapport aux échantillons provenant du sang, du buffy coat ou des urines. Ces derniers restent néanmoins fréquemment utilisés en raison de la facilité d'obtention d'un prélèvement sanguin ou urinaire en pratique vétérinaire (Solano-Gallego et al. 2011).

Chez le chat, de l'ADN de *Leishmania* spp. a aussi pu être identifié par PCR à partir de frottis conjonctival et oral, de tissu nasal, de foie, de reins et de liquide mammaire (da Silva et al. 2010; Leal et al. 2018; Migliazzo et al. 2015; Costa-Val et al. 2020; Pereira, Maia 2021).

Enfin, les tests PCR sont très utiles pour mettre en évidence l'infection chez les animaux asymptomatiques. En effet, un résultat positif par PCR signifie que l'ADN de *Leishmania* spp. est présent dans l'échantillon étudié, il indique donc l'infection par le parasite mais ne renseigne pas sur le caractère actif ou non de cette infection : la PCR ne permet pas de déterminer si le parasite est vivant et capable de se multiplier ou non (Gramiccia, Gradoni 2005; Soares, Duarte, Sousa 2016).

2. Méthodes de diagnostic indirect

a. Sérologie

Les méthodes sérologiques sont nombreuses et consistent à rechercher chez un individu la présence d'anticorps (essentiellement les immunoglobulines G, abrégées IgG) dirigés spécifiquement contre *Leishmania* spp. (Solano-Gallego et al. 2011).

Afin de fixer ces anticorps, des antigènes bruts du parasite issus de cultures parasitaires ou des antigènes purifiés sont utilisés. Le titre en anticorps désigne la plus grande dilution pour laquelle le sérum d'un individu fournit toujours une réponse positive au test sérologique. Une sérologie est considérée comme significative lorsque le titre en anticorps obtenu dépasse une

valeur seuil fixée, différente selon la méthode sérologique utilisée, et pouvant varier en fonction du laboratoire réalisant l'analyse (Persichetti et al. 2018).

Les protocoles utilisés chez le chat sont dérivés de ceux employés pour l'espèce canine mais ne sont cependant pas encore standardisés pour le diagnostic de la leishmaniose féline. De ce fait, plusieurs enquêtes épidémiologiques s'appuyant sur différentes méthodes sérologiques ont révélé des séroprévalences très variables de leishmaniose féline dans les pays méditerranéens, allant d'environ 1 à 60%. Les valeurs seuils choisies, différentes d'une enquête épidémiologique à l'autre pour une même méthode sérologique, sont probablement l'un des facteurs impactant le plus cette différence de prévalence observée et reflètent le manque de standardisation dans la technique utilisée pour la détection d'infection à *Leishmania* spp. chez le chat (Gramiccia 2011; Dedola et al. 2018).

La spécificité et la sensibilité des méthodes sérologiques varient selon le test utilisé, la valeur seuil fixée et l'antigène choisi.

Ainsi, il est essentiel d'interpréter les résultats des tests sérologiques avec prudence et de les confronter aux résultats d'autres examens diagnostiques (Pennisi et al. 2015; Pennisi, Persichetti 2018).

Un résultat sérologique négatif ou douteux lors d'une forte suspicion clinique de leishmaniose ne permet pas d'exclure l'hypothèse de l'affection : en effet, le risque de faux-négatifs n'est pas négligeable et d'autres examens diagnostiques doivent être menés.

De même, un résultat sérologique positif est toujours à confronter au contexte clinique et à conforter avec la réalisation d'autres examens diagnostiques. En effet, des faux-positifs peuvent être la conséquence de réactions croisées lors de la réalisation des tests sérologiques, notamment avec d'autres parasites comme *Trypanosoma* spp. ou entre les différentes espèces de *Leishmania* en raison de leur proximité phylogénétique (Gramiccia 2011; Longoni et al. 2012; Pennisi et al. 2015).

Chez le chien, il a également été démontré que les tests sérologiques ne permettent pas de distinguer les chiens infectés de ceux vaccinés contre l'affection (Maia, Campino 2018).

Par ailleurs, comme abordé dans la section I.D.3., il est important de rappeler que chez le chien comme chez le chat, la présence d'anticorps anti-*Leishmania* à elle seule ne permet pas de

conclure à une infection à *Leishmania*, elle peut simplement refléter une exposition au parasite (Maia, Campino 2018).

Il a en revanche été observé que les chats atteints cliniquement de la leishmaniose présentent souvent une concentration plus importante en anticorps spécifiques que les chats asymptomatiques. De même, un traitement spécifique conduit fréquemment à une diminution significative du titre en anticorps dirigés contre *Leishmania* et une rechute clinique se manifeste par une nouvelle augmentation du titre en anticorps (Manna et al. 2015; Pennisi, Persichetti 2018).

□ Immuno Fluorescence Antibody Test (IFAT)

La méthode sérologique la plus fréquemment utilisée pour le diagnostic de la leishmaniose est le test de détection des anticorps par immunofluorescence, abrégée IFAT (pour ImmunoFluorescence Antibody Test en anglais). Elle permet de mettre en évidence un anticorps spécifique dirigé contre *Leishmania* par l'utilisation d'un conjugué fluorescent.

En raison de sa sensibilité et sa spécificité très élevées (respectivement 96% et 98%), il s'agit de la méthode de référence pour le dépistage de la leishmaniose chez l'Homme et le chien.

Une étude menée en 2020 a également validé l'IFAT comme étant un test précis pour évaluer l'exposition des chats à *L. infantum* (Maia, Campino 2018; Iatta et al. 2020; Rombolà et al. 2021).

Lors de la réalisation d'un test IFAT, les valeurs obtenues correspondent à des facteurs de dilution sérique. Sur la base d'observations, la valeur seuil recommandée pour le diagnostic de la leishmaniose féline est une dilution sérique 1 : 80. Cela signifie que lorsqu'un chat présente une réaction sérologique positive avec ce facteur de dilution, il est considéré comme étant infecté ou ayant été infecté par le parasite (Pennisi et al. 2015; Persichetti et al. 2017).

Cette méthode est adaptée aussi bien pour les études épidémiologiques que pour le diagnostic individuel ou le suivi thérapeutique. Elle présente une certaine facilité de réalisation mais nécessite un personnel formé et expérimenté pour l'interprétation des résultats (Maia, Campino 2008).

□ Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

La méthode sérologique de dosage immuno-enzymatique sur support solide, abrégée ELISA (pour Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay en anglais) est également fréquemment employée.

Il existe plusieurs protocoles ELISA mais dans le cadre du diagnostic de la leishmaniose, ce sont généralement des tests ELISA indirects qui sont utilisés : un antigène spécifique de *Leishmania* est placé au fond du puits de la microplaque et sera reconnu par les anticorps spécifiquement dirigés contre le parasite s'ils sont présents. Un anticorps secondaire, conjugué à une enzyme ou un conjugué fluorescent, va ensuite se fixer de façon spécifique sur l'anticorps primaire s'il est présent, permettant de visualiser une coloration.

Les valeurs d'un test ELISA correspondent à des valeurs d'absorbance, appelées « valeurs d'unités ELISA ». La valeur seuil recommandée pour le diagnostic de la leishmaniose féline est de 40 unités ELISA : si un chat présente une réaction sérologique positive au-dessus de ce seuil, il est considéré comme infecté ou ayant été infecté par le parasite (Persichetti et al. 2017).

Différents antigènes peuvent être utilisés pour être fixés au fond des puits du test notamment des antigènes bruts du parasite issus de cultures parasitaires ou des antigènes recombinants, plus spécifiques mais plus difficiles à obtenir.

Des réactions croisées non spécifiques entre *L. infantum* et *Trypanosoma* spp. peuvent être observées avec l'usage de certains antigènes. A l'inverse, le superoxide dismutase du fer (abrégé Fe-SOD) excrété par les parasites *Leishmania* spp. est un antigène très spécifique (97-100%) et très sensible (100%) qui ne présente pas de réaction croisée (Longoni et al. 2012).

Le test ELISA est donc une méthode sérologique rapide dont la sensibilité et la spécificité dépendent en grande partie de la valeur seuil fixée et de l'antigène utilisé ; certaines études jugent cette méthode plus sensible que l'IFAT (Pennisi et al. 2015).

b. Western Blot (WB)

La méthode sérologique de transfert de protéines, abrégée WB (pour Western Blot en anglais) permet de détecter des antigènes protéiques spécifiques sur une membrane en fonction de leur poids moléculaire.

Plusieurs antigènes différents peuvent être fixés sur la membrane de migration d'électrophorèse, ce sont généralement les mêmes que ceux utilisés pour les tests ELISA. Des réactions croisées non spécifiques sont également décrites lors de la réalisation de ce test.

Les résultats sont fournis sous forme de bandes de différents poids moléculaires. La limite entre les bandes de bas poids moléculaire et celles de haut poids moléculaire est fixée à 31 kiloDalton (abrégé kDa). Les chats atteints de leishmaniose présentent des bandes de bas poids moléculaire et la présence d'une bande à 18 kDa serait spécifique de l'espèce *L. infantum* (Persichetti et al. 2017).

C'est une méthode qualitative qui offre une meilleure sensibilité (97%) et spécificité (99%) que l'ELISA ou l'IFAT mais qui est principalement destinée à la recherche de par sa difficulté de réalisation (Persichetti et al. 2017; Pereira, Maia 2021).

c. Test d'agglutination directe (DAT)

Le test d'agglutination directe, abrégé DAT (pour Direct Agglutination Test en anglais), consiste à mettre en contact des antigènes spécifiques avec le sérum de l'animal testé : si des anticorps dirigés contre *Leishmania* sont contenus dans le sérum, ils vont réagir avec les antigènes en formant un agglutinat.

Les valeurs d'un DAT sont des facteurs de dilution sérique. La valeur seuil recommandée pour le diagnostic de la leishmaniose féline d'après le groupe LeishVet est une dilution sérique de 1 : 800. Cela signifie que lorsqu'un chat présente une réaction sérologique positive avec ce facteur de dilution, il est considéré comme étant infecté ou ayant été infecté par le parasite (Ahuir-Baraja et al. 2021).

Cependant, cette technique est considérée comme moins sensible que les autres méthodes de diagnostic indirect et peu d'informations sont disponibles sur l'utilisation de cette méthode chez le chat comparé au chien ou à l'Homme (Pennisi et al. 2015).

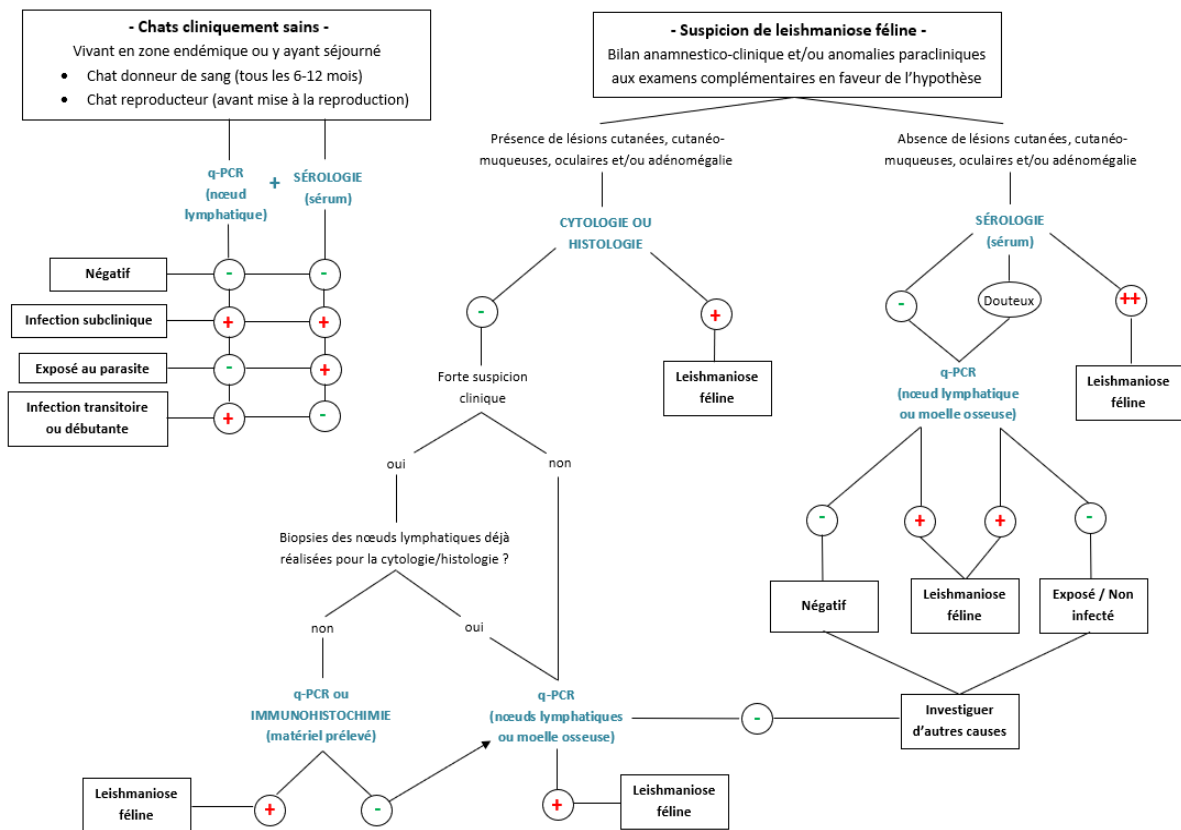
d. Autres méthodes

D'autres méthodes sérologiques pour dépister la leishmaniose féline existent de manière anecdotique et ne sont pas utilisées en pratique vétérinaire de routine, comme le test d'hémagglutination indirecte, le test cutané aussi appelé test de Montenegro ou encore la mesure de l'IFN- γ (Barnes, Stanley, Craig 1993; Pereira, Maia 2021; Priolo et al. 2022).

C. Proposition d'approche diagnostique

En 2021, le groupe LeishVet a créé une approche diagnostique simplifiée pour le diagnostic de la leishmaniose féline, indiquant l'ordre des différents examens diagnostiques ainsi que leur interprétation, représentée dans la Figure 16. Cette approche a pour objectif d'aiguiller le clinicien dans sa démarche diagnostique face à une suspicion de leishmaniose féline ou dans le contexte de chats cliniquement sains utilisés comme donneurs de sang ou à des fins de reproduction. Elle doit ensuite être adaptée à chaque patient.

Figure 16 : Proposition d'approche diagnostique de la leishmaniose féline (Pereira, Maia 2021)



Il est important de rappeler que les méthodes sérologiques telles que l'IFAT ou l'ELISA conduisant à un résultat positif doivent être idéalement complétées et suivies de méthodes diagnostiques directes comme la cytologie, l'histologie ou les tests de biologie moléculaire par PCR afin de confirmer définitivement l'hypothèse de leishmaniose.

D'autre part, la combinaison de méthodes sérologiques et moléculaires aboutit parfois à des résultats non concordants pouvant être interprétés de la manière suivante (Morganti et al. 2019) :

- Un chat positif à la sérologie mais négatif au test moléculaire témoigne d'une exposition au parasite *Leishmania* suivie d'une guérison parasitologique et du développement d'une réponse immunitaire à médiation humorale détectée par la sérologie.
- Un chat négatif à la sérologie mais positif au test moléculaire témoigne d'une infection transitoire avec un chat résistant à l'infection ou d'un stade débutant d'infection.

Davantage d'études doivent être menées pour aboutir à une standardisation des différentes méthodes diagnostiques et ainsi systématiser la démarche diagnostique de la leishmaniose féline. Cela permettrait alors de perfectionner le diagnostic de l'infection et mieux appréhender les caractéristiques de l'affection chez le chat ainsi que son rôle épidémiologique.

V. Traitement de la leishmaniose, suivi et pronostic

A. Prise en charge thérapeutique

Une prise en charge thérapeutique peut être envisagée après confirmation de la maladie. Cependant, en raison du faible nombre de cas rapportés, traités et suivis dans le temps, très peu d'informations sont disponibles concernant les possibilités de traitement de la leishmaniose féline.

Tout comme chez le chien, la mise en place d'un traitement efficace chez le chat peut conduire à une diminution voire une résolution des signes cliniques associés à la maladie ainsi qu'à une réduction de la charge parasitaire et du titre en anticorps dirigés contre *Leishmania* mais ne permet pas l'élimination totale du parasite (Pereira, Maia 2021).

D'autre part, il est supposé que l'espèce de *Leishmania* responsable de l'infection, en plus d'influencer la présentation clinique comme mentionné dans la section III.B., modulerait également la sensibilité ou la résistance du parasite à une molécule thérapeutique (Aït-Oudhia et al. 2012; Soares, Duarte, Sousa 2016).

Plusieurs schémas thérapeutiques, dérivant de ceux utilisés chez le chien, ont été utilisés de façon empirique. Une liste non exhaustive de ces derniers est répertoriée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Protocoles thérapeutiques employés sur des chats atteints de leishmaniose

PO : per os, par voie orale ; *SC* : voie injectable sous-cutanée ; *IM* : voie injectable intra-musculaire

| Traitement et Dosage | Durée de traitement | Référence |
|--|--|--|
| Allopurinol 10-15mg/kg/12h PO | 2 à 3 mois | (Leiva et al. 2005; Rufenacht et al. 2005; Richter, Schaarschmidt-Kiener, Krudewig 2014) |
| Allopurinol 20mg/kg/24h PO | 15 mois 7 mois | (Pennisi et al. 2004; Brianti et al. 2019) |
| Allopurinol 50mg/chat/12h PO | 12 mois | (Fernandez-Gallego et al. 2020) |
| Allopurinol 100mg/chat/24h PO | 4 mois | (Pocholle et al. 2012) |
| Allopurinol 10mg/kg/12h ou 24h PO Antimoniote de méglumine 50mg/kg/24h SC | Long terme 30 jours | (Pimenta et al. 2015; Fernandez-Gallego et al. 2020) |
| Allopurinol 10mg/kg/12h PO Miltéfosine 2mg/kg/24h PO | Long terme 28 jours | (Fernandez-Gallego et al. 2020) |
| Antimoniote de méglumine 50mg/kg/24h SC | 25 jours | (Leal et al. 2018) |
| Antimoniote de méglumine 175mg/chat/48h IM | 55 jours | (Durão et al. 1993) |
| Antimoniote de méglumine 300mg/chat/24h SC | 4 mois | (Fernandez-Gallego et al. 2020) |
| Antimoniote de méglumine 5mg/kg/24h SC Kétoconazole 10mg/kg/24h PO | 3 cycles de 4 semaines à 10 jours d'intervalle | (Hervás et al. 1999) |
| Miltéfosine 2mg/kg/24h PO | 28 jours | (Leal et al. 2018) |
| Domperidone 0,5mg/kg/24h PO | 1 mois | (Maia, Sousa, et al. 2015) |
| Fluconazole 5mg/kg/24h PO | 2 mois | (Pennisi et al. 2004) |
| Spiramycine 150 000 UI/kg/24h PO Métronidazole 25mg/kg/24h PO | 35 jours | (Pennisi et al. 2004) |
| Itraconazole 50mg/chat/24h PO | 2 mois | (Pennisi et al. 2004) |

En France, deux possibilités de traitement thérapeutique contre la leishmaniose féline sont disponibles hors AMM : l'allopurinol et l'antimoniote de méglumine, en association ou non. Aucune étude n'a été menée afin de déterminer précisément leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, leur efficacité et leur sûreté d'emploi chez les chats. Ces traitements sont donc à utiliser avec une grande prudence et imposent une

surveillance régulière des individus traités (Pennisi 2015; Pereira, Maia 2021; Ahuir-Baraja et al. 2021).

Enfin, les traitements spécifiques contre la leishmaniose doivent être complétés par des traitements de soutien adaptés aux signes cliniques et paracliniques présentés par les individus traités, notamment dans le cas de lésions oculaires, dermatologiques ou dans un contexte de maladie rénale concomitante.

1. Allopurinol

L'allopurinol est un dérivé de l'hypoxanthine, une base nucléique purique, initialement utilisé en médecine humaine pour le traitement de la goutte en limitant la formation d'acide urique grâce à son pouvoir inhibiteur de la xanthine oxydase qui transforme habituellement la xanthine en acide urique.

Il s'agit du traitement le plus utilisé contre la leishmaniose canine et féline. L'allopurinol présente en effet une activité leishmaniostatique qui permet d'obtenir une faible charge parasitaire au sein de l'organisme : la molécule est métabolisée par les parasites *Leishmania* en un analogue hautement toxique de l'adénosine triphosphate (abrégé ATP), conduisant à une synthèse protéique défectueuse pour le parasite (Koutinas et al. 2001).

Il est recommandé en première intention par l'European Advisory Board on Cat Disease, abrégé ABCD, considéré comme efficace à la dose de 10 à 20 mg/kg en une (abrégé SID) ou deux (abrégé BID) prises journalières. La dose quotidienne doit être adaptée afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante, de nombreuses autres posologies sont décrites dans la littérature dont certaines sont indiquées dans le Tableau 9 ci-dessus.

Cette molécule peut être administrée par voie injectable sous-cutanée ou par voie orale. C'est un traitement de longue durée sur généralement plus de 6 mois, parfois prescrit à vie. Comme pour le chien, il peut être arrêté lorsque le suivi clinique, sérologique et parasitaire est satisfaisant mais des rechutes sont fréquemment rapportées après l'arrêt du traitement (Pennisi et al. 2013; Soares, Duarte, Sousa 2016).

Une amélioration clinique peut être observée au bout d'une période variable, allant de quelques semaines à plusieurs mois. Certains chats ne répondent cependant pas au

traitement et présentent alors une dégradation clinique plus ou moins rapide (Pennisi et al. 2004; 2015; Marcos et al. 2009).

Chez le chien comme chez le chat, l'usage de l'allopurinol semble relativement sûr, quelques cas de dysfonctionnement hépatique et rénal sont décrits chez le chien. De même chez le chat, en appliquant les posologies recommandées, plusieurs effets indésirables ont parfois été décrits dans la littérature. Ils incluent une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques ALAT et ASAT ; la présence de cristaux de xanthine dans les urines de par l'inhibition de la xanthine oxydase par l'allopurinol, empêchant la transformation de xanthine en acide urique ; une coprostase et des réactions cutanées également décrites chez l'Homme, caractérisées par une alopécie, un érythème, des lésions croûteuses sur la face, les oreilles et en région cervicale (Rüfenacht et al. 2005; Domínguez Ruiz, Hernandez, Rodríguez 2019; Maia, Sousa, et al. 2015; Brianti et al. 2019).

2. Antimoniote de méglumine

Les antimoinees sont utilisés pour le traitement de la leishmaniose depuis le début des années 1910, au départ chez l'Homme puis chez les animaux et notamment le chien. Le Glucantime® est la seule présentation bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (abrégé AMM) leishmaniose canine en France (Bourdoiseau, Chermette 2015).

L'antimoniote de méglumine, aussi appelé antimoniote de n-méthyl glucamine, est un antimoine de synthèse ayant une activité leishmanicide : il permet d'inhiber les enzymes nécessaires au fonctionnement métabolique du parasite et augmente les capacités de phagocytose des neutrophiles, macrophages et monocytes (Muniz-Junqueira, de Paula-Coelho 2008).

Il n'y a pas de recommandations précises concernant le dosage de la molécule, différents protocoles existent et sont indiqués dans le Tableau 9. Elle est généralement utilisée sur des périodes courtes d'environ 1 mois et doit être administrée par voie injectable sous-cutanée ou intra-musculaire. Elle est souvent utilisée en association avec l'allopurinol, occasionnant davantage de rechutes lorsqu'elle est utilisée seule (Pennisi et al. 2015; Pereira, Maia 2021; Abramo et al. 2021).

Chez le chat comme chez le chien, une néphrotoxicité a parfois été rapportée avec une dose de 50mg/kg SID d'antimoniote de méglumine. Il est difficile de déterminer si les lésions tubulaires sont secondaires au traitement ou à une maladie rénale sous-jacente, il est donc primordial d'utiliser cette molécule thérapeutique avec précaution notamment sur un chat présentant une fonction rénale altérée (Leal et al. 2018).

3. Autres traitements

D'autres molécules et protocoles thérapeutiques ont été testés afin de lutter contre la leishmaniose féline et sont indiqués dans le Tableau 9.

Il existe par exemple la miltéfosine, un alkyl-lysophospholipide également utilisé lors de chimiothérapies ou dans le traitement de la sporotrichose, une maladie fongique féline. La molécule s'accumule dans les macrophages où elle présente une toxicité pour les parasites *Leishmania* ; elle augmente également l'activité des cellules phagocytaires (Baneth, Shaw 2002; Sundar, Olliaro 2007).

Une étude utilisant la miltéfosine à la même posologie que chez le chien soit 2mg/kg per os SID sur des chats atteints de leishmaniose a permis de mettre en évidence une amélioration clinique au bout de 7 jours de traitement.

L'usage de ce traitement dans l'espèce féline est cependant controversé du fait que la miltéfosine possède comme excipient de l'éthylène glycol, pouvant générer chez le chat la formation de corps de Heinz et donc entraîner une diminution de la durée de vie des globules rouges. Des épisodes de vomissements transitoires au bout d'une semaine de traitement et une insuffisance rénale aiguë après trois semaines de traitement ont également été signalés dans un cas clinique (Leal et al. 2018; Pennisi, Persichetti 2018; Garcia-Torres et al. 2022).

De plus contrairement à l'Italie et l'Espagne, la miltéfosine n'est pas autorisée en médecine vétérinaire en France, elle est à ce jour réservée uniquement à la médecine humaine (Bourdoiseau, Chermette 2015).

D'autres molécules ou associations de molécules ont été testées comme la pentamidine administrée par voie injectable intramusculaire ou la dompéridone en association avec l'allopurinol ou la miltéfosine (Soares, Duarte, Sousa 2016; Pennisi, Persichetti 2018).

Des traitements antifongiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), antiparasitaires (lévamisole) et antibiotiques (métronidazole, spiramycine) ont été testés seuls ou en association avec des traitements spécifiques de la leishmaniose et sont considérés comme non efficaces (Pennisi et al. 2004; Pereira, Maia 2021; Pennisi et al. 2015).

Enfin, lorsque la leishmaniose féline se traduit cliniquement par des lésions dermatologiques nodulaires ou ulcérées, une prise en charge chirurgicale par exérèse ou cautérisation peut être envisagée. Cependant, en l'absence de traitement médical associé, une rechute est souvent constatée (Rüfenacht et al. 2005; Pennisi et al. 2015; Basso et al. 2016).

B. Suivi thérapeutique

Au vu du peu d'informations disponibles concernant les traitements de la leishmaniose féline, un suivi clinique, biologique et sérologique régulier de l'animal sous traitement est essentiel. Le propriétaire doit également être informé des signes de rechute afin de présenter son animal au plus vite en cas de suspicion de rechute.

Le groupe LeishVet a émis plusieurs recommandations concernant le suivi thérapeutique d'un chat traité avec de l'allopurinol ou de l'antimoniote de méglumine. Celles-ci sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Recommandations du groupe LeishVet concernant le suivi des chats traités contre la leishmaniose (Bourdoiseau, Chermette 2015; Silvestrini 2019; LeishVet 2019)

| Nature de l'examen | Fréquence |
|---|---|
| Examen clinique Numération formule sanguine Biochimie sanguine Analyse d'urine avec rapport protéines sur créatinine urinaires (abrégé RPCU) | <u>Le premier mois de traitement</u> : chaque semaine pour l'antimoniote de méglumine ; tous les 15 jours pour l'allopurinol <u>La première année ou après l'arrêt du traitement</u> : tous les 3 mois <u>Après la première année</u> : tous les 6 mois |
| Sérologie +/- PCR | <u>La première année ou après l'arrêt du traitement</u> : tous les 3 mois <u>Après la première année</u> : tous les 6 mois |

C. Pronostic

Une fois le diagnostic de leishmaniose établi, un pronostic peut être prononcé.

Chez le chien, la sévérité de l'affection est gradée en 4 stades cliniques selon l'examen clinique, biologique et sérologique de l'animal, permettant ainsi d'émettre un pronostic individuel selon le degré de gravité de l'affection.

D'après le groupe LeishVet, l'espérance de vie d'un chat atteint de leishmaniose est généralement bonne, de l'ordre de plusieurs années après le diagnostic en l'absence de facteurs aggravants. La présence d'infections virales concomitantes telles que le FIV ou le FeLV ne semble pas influencer le pronostic (Pennisi et al. 2015; Pereira, Maia 2021).

En revanche, l'euthanasie de l'animal peut être envisagée dans certains cas, notamment en présence de facteurs aggravants tels qu'une insuffisance rénale évolutive et/ou réfractaire au traitement, une anémie arégénérative irréversible, une panleucopénie, une atteinte viscérale, une néoplasie, une situation de rechute clinique péjorative pour l'animal ou si une personne immunodéprimée se trouve dans l'entourage proche de l'animal. Elle est alors décidée par les propriétaires et exécutée par le praticien. Il existe également de rares cas où le chat atteint

de leishmaniose meurt d'une forme aiguë atypique (Bourdoiseau, Chermette 2015; Silveira Neto et al. 2015; Pereira, Maia 2021).

Une étude menée en 2016 sur un effectif de 14 chats malades n'avait pas montré de différence significative sur l'espérance de vie des chats selon qu'ils soient traités ou non contre la leishmaniose (Pennisi, Persichetti 2018).

Une seconde étude plus récente, combinant un total de 63 cas cliniques, a révélé que l'espérance de vie des chats traités contre la leishmaniose était significativement plus longue que celle des chats non traités, avec un temps de survie moyen respectivement de 520 et 210 jours (Garcia-Torres et al. 2022).

Ainsi, le traitement contre la leishmaniose féline devrait toujours être tenté : il peut permettre d'offrir une meilleure qualité de vie à l'animal via la résolution clinique de l'affection tout en engendrant une diminution significative de sa charge parasitaire, ce qui permet de réduire l'effet réservoir de *Leishmania* spp. pour les phlébotomes naïfs (Brianti et al. 2019).

VI. Prévention de la leishmaniose

La leishmaniose est une maladie zoonotique vectorisée en voie d'expansion représentant un enjeu majeur en médecine humaine comme vétérinaire. Dans les zones endémiques, les chats sont fréquemment exposés aux piqûres de phlébotomes, ce qui est associé à un risque accru d'infection à *Leishmania* spp. (Pereira, Cristóvão, et al. 2019).

Ainsi, afin de diminuer la prévalence de l'infection et le risque de développer la maladie clinique chez le chat, plusieurs stratégies préventives dérivant de celles recommandées pour le chien ont été mises en place (Pennisi et al. 2015).

Il est d'autant plus important de prévenir l'infection du fait que les traitements employés contre la leishmaniose humaine comme animale ne permettent pas une élimination totale du parasite. D'autre part, il a également été démontré que l'usage préventif d'allopurinol n'est pas efficace pour empêcher l'infection par le parasite chez le chien (Miró et al. 2008).

De nombreuses études ont montré une diminution voire un arrêt de la transmission des leishmanies en l'absence de phlébotomes ou bien en présence de méthodes de lutte efficaces contre les phlébotomes dans une région donnée. De ce fait, la plupart des mesures préventives adoptées dans la lutte contre la leishmaniose ont pour objectif de réduire l'exposition des espèces réservoirs aux phlébotomes (Ashford 2000; Quinnell, Courtenay 2009).

A. Mesures préventives thérapeutiques

Afin de lutter contre les phlébotomes, des insecticides et répulsifs de la famille des pyréthrinés et des pyréthrinoïdes sont fréquemment utilisés.

Les pyréthrinoïdes sont des dérivés de synthèse de la famille des pyréthrinés qui ont une activité insecticide : ces molécules déclenchent une ouverture des canaux sodiques membranaires, provoquant une dépolarisation des cellules nerveuses du phlébotome aboutissant à sa mort si la quantité de produit appliquée est suffisante. Il s'agit de la meilleure stratégie de prévention contre la leishmaniose chez le chien (Pennisi 2015).

Les pyréthrinoïdes sous forme volatile comme la perméthrine, la deltaméthrine et la fluméthrine présentent également un effet répulsif contre les insectes volants et les acariens, bien que quelques cas de résistance à la deltaméthrine soient décrits chez les phlébotomes (Quinnell, Courtenay 2009).

En revanche, la plupart des pyréthrinoïdes comme la perméthrine ou la deltaméthrine sont toxiques pour les chats : en effet, ces derniers ne possèdent pas les enzymes nécessaires à la métabolisation hépatique des pyréthrinoïdes. Ils peuvent donc présenter des signes de toxicité dès l'administration de faibles doses de pyréthrinoïdes, tels que du ptyalisme, des vomissements, une dyspnée, une faiblesse, des crises épileptiformes, des trémulations, une hyperexcitabilité et un abattement pouvant parfois aller jusqu'au décès (Linnett 2008; Ahuir-Baraja et al. 2021).

La fluméthrine est le seul pyréthrinoïde non toxique homologué pour le chat. Elle est utilisée depuis 1986 pour son activité acaricide et est principalement employée dans l'espèce féline

pour la lutte contre les ectoparasites comme les puces ou les tiques. Une étude a récemment prouvé l'efficacité de cette molécule pour la prévention de la leishmaniose chez le chat via le port d'un collier combinant la fluméthrine à 4,5% et l'imidaclopride à 10% (SerestoND) (Brianti et al. 2017).

L'imidaclopride est une molécule qui présente une activité insecticide en agissant sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine de la membrane post-synaptique des récepteurs des cellules nerveuses des insectes, interférant ainsi dans la neurotransmission des informations en synergie avec la fluméthrine.

L'étude a été menée sur 159 chats sains répartis en deux groupes : un groupe traité, doté du collier combinant fluméthrine et imidaclopride et un groupe témoin ne portant pas le collier. Ces chats vivaient en Sicile dans une zone fortement endémique de leishmaniose. Au bout de 3 mois, 6,3% des chats du groupe traité se sont avérés positifs à *L. infantum* par des méthodes sérologiques et/ou de biologie moléculaire, contre 25% des chats du groupe témoin. D'autre part, seulement 3,9% des chats inclus dans l'étude ont présenté des réactions cutanées locales liées au port du collier. Ce dernier protège également contre les tiques, les puces et les autres arthropodes (Brianti et al. 2017).

Ce collier est également considéré comme efficace de 88 à 100% pour la prévention de l'infection à *L. infantum* chez les chiens vivant en zone endémique, tout en assurant le contrôle des tiques et des puces sur une durée pouvant atteindre 8 mois (Otranto et al. 2013). Cependant il est important de souligner que ce produit ne possède pas d'AMM spécifique à la protection contre les piqûres de phlébotomes.

Il n'y a pas de recommandations particulières concernant l'usage de ce collier chez le chat pour la prévention de la leishmaniose en termes de durée d'action. Il est cependant supposé qu'à l'image du chien, le port du collier doit être initié avant la saison d'activité des phlébotomes et être porté par tous les chats vivant ou voyageant en zone endémique de leishmaniose ou d'autres maladies à transmission vectorielle, comme la dirofilariose par exemple.

La pulvérisation d'insecticides à base de pyréthrine ou pyréthrinoïdes à effet rémanent et/ou la mise en place de filets imprégnés d'insecticides sur les murs et toits des habitations et des refuges pour animaux ont été proposées comme mesures supplémentaires de prévention de

la leishmaniose canine mais ne sont pas réellement applicables dans l'espèce féline en raison de la toxicité des composés utilisés (Maroli et al. 2010; Pereira, Maia 2021).

Il n'existe pas d'autre méthode de prévention efficace contre la leishmaniose féline à ce jour.

Par ailleurs, depuis une dizaine d'années, il existe en Europe et en Amérique du Sud des vaccins commercialisés pour les chiens visant à prévenir au mieux le risque d'infection par *Leishmania* spp.

Le seul vaccin actuellement disponible en Europe pour la prévention de la leishmaniose canine est un vaccin non adjuvé constitué d'une protéine recombinante Q de *L. infantum* (LetiFendND). Il est réservé à des chiens âgés de plus de 6 mois, cliniquement sains et séronégatifs pour *L. infantum*. La primovaccination nécessite une injection unique suivie d'un rappel annuel ; l'immunité s'installe à partir de la 4^{ème} semaine post-injection de primovaccination. Malheureusement, l'espèce canine est la seule pour laquelle des vaccins sont disponibles à l'heure actuelle (Moreno et al. 2012; Bourdoiseau, Chermette 2015; Fernández Cotrina et al. 2018).

B. Mesures préventives hygiéniques

D'autres mesures préventives non chimiques existent, notamment des mesures hygiéniques employées dans le but de limiter la rencontre entre le chat et le phlébotome.

Il est par exemple conseillé de garder les chats en intérieur strict durant les périodes d'activité des phlébotomes, du soir au petit matin essentiellement pendant les mois de mai à octobre et de restreindre leur accès aux lieux présentant des conditions favorables à la présence de phlébotomes : murs en pierre sèche, lieux abrités et humides (Rocha et al. 2019; Alten et al. 2016). Cependant, pour des raisons évidentes, il est très difficile de faire respecter ce genre de mesures aux propriétaires.

Il est aussi possible de recourir à des barrières physiques comme la fermeture des fenêtres pendant la nuit ou la mise en place de moustiquaires à mailles très fines sur les portes et les fenêtres afin de limiter la pénétration des phlébotomes à l'intérieur des habitations (Faiman, Cuño, Warburg 2009).

Enfin, plusieurs modes de transmission non vectorielle sont suspectés d'exister chez le chat, tels que la transmission vénérienne, transplacentaire ou via des transfusions sanguines. Bien qu'aucun de ces modes de transmission n'ait été démontré à ce jour chez le chat, il semble toutefois judicieux de réaliser des tests de dépistage sur les chats donneurs de sang ainsi que sur les chats reproducteurs vivant en zone endémique de leishmaniose (Pennisi, Persichetti 2018; Mesa-Sanchez et al. 2021; Pereira, Maia 2021).

PARTIE 2. ETUDE EXPÉRIMENTALE

I. Contexte et intérêt de l'étude

A. La leishmaniose : un enjeu de santé publique

1. La leishmaniose humaine

La leishmaniose est une parasitose zoonotique majeure : il s'agit de la troisième maladie humaine à transmission vectorielle la plus importante, derrière le paludisme et la filariose lymphatique, avec 12 millions de cas dans le monde et environ 30 000 décès chaque année d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Pennisi et al. 2013; OMS).

Plus de 90 espèces de phlébotomes peuvent transmettre le parasite *L. infantum*, à l'origine de 700 000 à plus d'un million de nouveaux cas chaque année (Alvar et al. 2012; OMS).

La leishmaniose affecte essentiellement les enfants de moins de dix ans et les personnes immunodéprimées, par exemple touchées par le virus de l'immunodéficience humaine (abrégé VIH) responsable du sida chez l'Homme ou prenant un traitement immunosuppresseur. La malnutrition et les mauvaises conditions d'hygiène représentent aussi des facteurs de risque pour la propagation de l'infection dans les populations humaines (ESCCAP; Alvar et al. 2012).

Chez l'Homme, il existe trois formes principales de la maladie : (OMS)

- La leishmaniose viscérale, la plus grave car mortelle dans 95% des cas si elle n'est pas traitée, qui engendre une perte de poids, une hépatomégalie associée à une splénomégalie, une anémie et des poussées irrégulières de fièvre. On estime que 50 000 à 90 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale sont déclarés chaque année dans le monde, ce chiffre étant probablement sous-estimé.

- La leishmaniose cutanée, la plus fréquente, qui se manifeste principalement par des ulcères cutanés simples ou multiples sur les parties exposées du corps. On estime que 600 000 à 1 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde.

- La leishmaniose cutanéomuqueuse, plus rarement rapportée, qui détruit de façon partielle ou totale les muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge.

Cette maladie est endémique dans plus de 90 pays dans le monde.

La leishmaniose cutanée et la leishmaniose viscérale sont endémiques dans respectivement 47% et 51% des pays européens. L'affection touche 82% des territoires de la région Méditerranée orientale (correspondant aux pays situés au sud et à l'est de la Sicile), qui constitue donc un foyer éco-épidémiologique majeur de leishmaniose (Ruiz-Postigo et al. 2021).

Des stratégies de surveillance ont été mises en place dans la plupart des pays endémiques afin d'évaluer les foyers autochtones et leur dynamique, les cas d'importations et d'éventuelles augmentations d'incidence dans les foyers endémiques situés à l'étranger pour ainsi anticiper les implications de cette affection sur le plan de la santé publique.

En France, la leishmaniose humaine n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Elle est cependant recensée depuis 1999 par le Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL), au départ en France métropolitaine puis également en Guadeloupe depuis 2003. Les données épidémiologiques de surveillance sont ensuite communiquées annuellement à Santé Publique France (CNRL; Dedet et al. 2013).

Ainsi, en France, 104 cas autochtones de leishmaniose humaine ont été déclarés entre 2013 et 2019, dont 78 formes viscérales, 28 formes cutanées et 6 formes cutanéomuqueuses (CNRL).

2. Le concept « One Health »

Le concept « One Health » (signifiant littéralement « une seule santé ») est mis en avant depuis le début des années 2000 avec la prise de conscience des liens étroits entre la santé humaine, animale et celle des écosystèmes. Il vise à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires en prenant en compte tous les facteurs d'émergence des maladies. Ce concept est promu par les institutions internationales que sont l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale et l'Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation.

La gestion sanitaire de nombreuses maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes comme la leishmaniose s'inscrit pleinement dans cette approche.

Un groupe d'experts nommé LeishVet a été fondé en 2005 par des spécialistes en parasitologie vétérinaire afin de développer la recherche, les initiatives, les connaissances et la communication sur les leishmanioses animales (Solano-Gallego et al. 2011; Pennisi et al. 2015).

B. Présentation de l'étude

1. Objectifs

Cette étude a eu pour but de déterminer la prévalence de la leishmaniose féline dans le sud de la France ; les dernières études menées à ce sujet remontant à avant l'an 2000.

Ce travail s'inscrit au sein d'une étude multicentrique, débutée en 2019, avec pour objectifs de :

- déterminer la prévalence globale de l'infection à *L. infantum* chez les chats dans plusieurs pays du bassin méditerranéen (France, Italie, Espagne, Portugal, Grèce et également Israël) en utilisant les mêmes méthodes de diagnostic (combinaison de méthodes sérologiques et de biologie moléculaire).
- déterminer une éventuelle association significative entre l'infection à *L. infantum* et des facteurs de risque, tels que des facteurs épidémiologiques (race, sexe, statut reproducteur, âge, mode de vie) ou cliniques et paracliniques (anomalies cliniques et paracliniques, statut FIV/FelV).

L'étude expérimentale présentée dans cette thèse est une étude pilote qui a été soutenue financièrement par le laboratoire pharmaceutique ELANCO. Certains résultats obtenus sont encore actuellement en attente d'interprétation afin d'être comparés aux résultats des autres pays concernés par cette étude multicentrique.

2. Présentation de l'étude pionnière menée en Italie

L'étude pionnière de ce vaste projet est parue en 2019. Elle a été menée sur 2 659 chats à travers l'Italie afin de déterminer la prévalence de la leishmaniose féline dans une zone endémique connue, avec des cas de leishmaniose viscérale humaine rapportés. Ainsi, une prévalence cumulée globale de 3,9% a été observée grâce à l'utilisation combinée de méthodes sérologiques et moléculaires. La prévalence de l'infection à *L. infantum* était significativement plus élevée dans les régions du sud (10,5%) que dans celles du nord (1,6%) ou du centre (2,3%) de l'Italie. Elle était également significativement associée à la classe d'âge (19 mois à 6 ans par rapport à < 18 mois, $p = 0,0003$), au statut reproducteur (entier par rapport à castré, $p = 0,0028$) ou à l'infection concomitante par le FIV ($p = 0,0051$) (Iatta et al. 2019).

II. Matériel et méthode

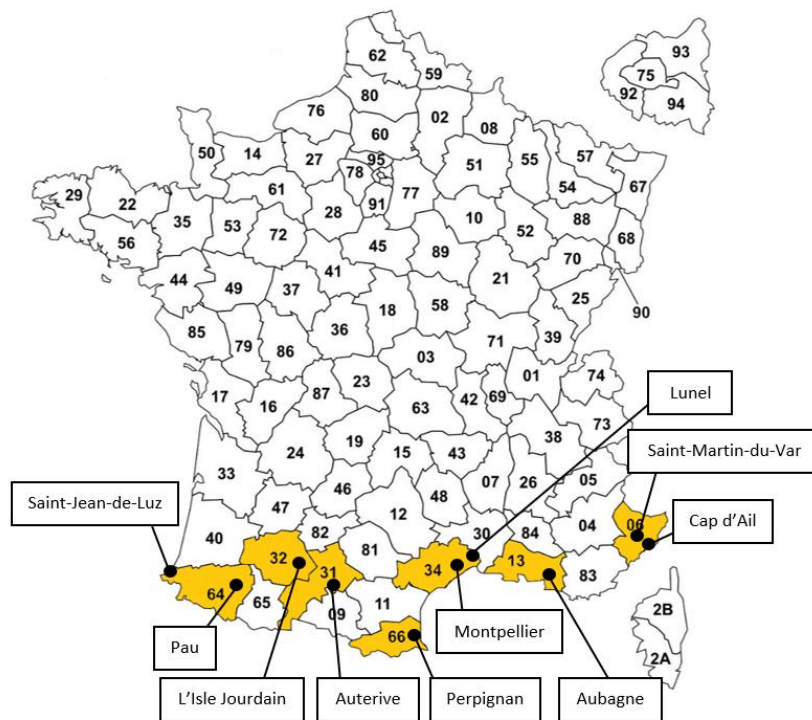
A. Population de chats

1. Recrutement de cliniques vétérinaires dans le sud de la France

Afin de constituer la population féline participant à cette étude, plusieurs cliniques vétérinaires situées dans des départements répartis du sud-ouest au sud-est de la France ont été contactées. Au total, dix cliniques situées dans sept départements du sud de la France ont accepté de participer à l'étude, avec l'objectif de prélever 30 chats chacune afin d'obtenir un total de 300 chats. Leur distribution géographique est représentée sur la Figure 17.

Figure 17 : Répartition géographique des dix cliniques vétérinaires incluses dans l'étude

Source de la carte vierge : <https://www.regions-departements-france.fr/>



2. Travail préliminaire : élaboration de cahiers d'observation clinique

Une fois les différentes cliniques vétérinaires participant à l'étude contactées, un travail préliminaire a consisté en l'élaboration de cahiers d'observation clinique à destination de chacun des investigateurs, afin de recueillir les données descriptives de chaque animal inclus dans l'étude (identification, âge, sexe, localisation géographique, ...), comme décrit ci-dessous.

Un exemplaire de cahier d'observation clinique est consultable en Annexe 1. Ainsi, chaque cahier contenait :

- Une fiche d'information à destination du propriétaire lui expliquant les enjeux et objectifs de l'étude menée, ainsi que la nature des prélèvements devant être effectués sur les chats participant à l'étude
- Un consentement éclairé devant être rempli par le propriétaire acceptant que son chat participe à l'étude, avec une copie remise à ce dernier et une autre conservée par la structure vétérinaire réalisant le prélèvement

- Une fiche clinique de renseignements à propos de l'animal, permettant de collecter différentes données épidémiologiques : le lieu et le mode de vie (chat domestique ou errant), l'âge, la race, le sexe et le statut reproducteur, le respect des critères d'inclusion dans l'étude (précisés dans la section suivante), les anomalies à l'examen clinique réalisé par le vétérinaire le jour du prélèvement, le statut FIV/FelV s'il était connu et d'éventuels résultats paracliniques, plus amplement détaillés par la suite dans la section II.B.2 de l'étude expérimentale
- Une fiche de transfert des différents prélèvements réalisés

Une réunion de lancement de l'étude a également été réalisée en visioconférence avec les vétérinaires praticiens participant à l'étude avant le début de la phase d'échantillonnage, afin de rappeler les enjeux et objectifs de l'étude et le protocole de réalisation et conservation des prélèvements avant leur envoi pour analyse.

Enfin, tout au long de la phase d'échantillonnage, un suivi régulier était effectué par mail et/ou par téléphone avec l'ensemble des différentes structures vétérinaires, afin de suivre l'avancée des prélèvements et répondre aux éventuelles questions.

3. Critères d'inclusion dans l'étude

Afin de pouvoir être inclus dans l'étude, les chats devaient :

- être âgés de plus d'un an
- avoir un accès régulier à l'extérieur
- ne pas avoir reçu de traitement antiparasitaire externe ou de répulsif au cours du mois qui précédait leur participation à l'étude

Les chats présentant des affections chroniques comme une insuffisance rénale chronique ou un diabète pouvaient être inclus dans l'étude. Les chats errants vivant dans la rue ou en refuge pouvaient aussi être acceptés dans l'étude si les critères d'inclusion étaient respectés.

B. Prélèvements sanguins et analyses

1. Protocole de prélèvement et conservation

Pour chaque animal inclus dans l'étude, il était demandé de remplir le cahier d'observation clinique et de réaliser un examen clinique complet, en identifiant chaque individu par un numéro unique permettant le suivi des informations. Cet identifiant correspondait aux trois premières lettres du nom de la clinique vétérinaire ayant réalisé le prélèvement suivies du numéro « 01 » à « 30 », par exemple : EAU-01 pour le premier chat inclus par la clinique vétérinaire des Hautes-Eaux.

Des échantillons de sang étaient ensuite prélevés pour l'ensemble des chats, à savoir :

- 2mL de sang dans un tube de prélèvement EDTA (pour Éthylène Diamine Tétracétique)
- 0,5mL de sérum, récupéré après centrifugation d'un tube sec contenant du sang total

Ces échantillons de sérum et de sang devaient être étiquetés selon l'identifiant de l'individu comme expliqué ci-dessus puis être conservés à -20°C jusqu'à leur envoi au service de parasitologie de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (abrégée ENVT).

De plus, pour 10 chats parmi les 30 prélevés dans chacune des cliniques, il était demandé la réalisation d'examens complémentaires avec l'accord du propriétaire, notamment :

- Une numération formule sanguine
- Une biochimie sanguine comprenant le dosage des protéines totales, de l'albumine, de la créatinine, de l'urée, des PAL et des ALAT

Les résultats de ces examens sanguins supplémentaires devaient être imprimés et joints dans le cahier d'observation clinique, à renvoyer avec les prélèvements sanguins effectués.

Les classeurs des différentes cliniques vétérinaires et les prélèvements des chats ont été centralisés début novembre 2021 au service de Parasitologie de l'ENVT. Les colis contenant les classeurs adressés initialement aux différentes cliniques participant à l'étude contenaient également le nécessaire pour permettre l'envoi des prélèvements (pain de glace, enveloppe hermétique réfrigérée), qui devait être réalisé via Chronospost (en 24h). À leur arrivée à l'ENVT, l'ensemble des classeurs et des prélèvements a été vérifié et au besoin réidentifié de

façon plus lisible avant leur envoi pour analyse à l'Université de Médecine Vétérinaire de Bari, en Italie.

2. Analyse par sérologie

En effet, les différents prélèvements étaient ensuite envoyés à l'Université de Médecine Vétérinaire de Bari en Italie afin de procéder à des analyses par sérologie et biologie moléculaire.

Des tests sérologiques ont été effectués avec la méthode IFAT afin de mettre en évidence d'éventuels anticorps dirigés contre *L. infantum* dans le sérum des chats participant à l'étude. Cette méthode a été abordée dans la section IV.B.2.a. de l'étude bibliographique.

Les antigènes utilisés dans ce protocole sont issus de cultures parasitaires du zymodème MON-1 de *L. infantum* provenant d'un prélèvement de moelle osseuse d'un chien infecté par le parasite. Leur mise en culture à 24°C est maintenue jusqu'au début de la phase stationnaire. Les promastigotes sont alors récupérés par centrifugation à 500g à 22°C pendant 10min puis lavés à trois reprises dans une solution saline tamponnée au phosphate, abrégée PBS (pour Phosphate-Buffered Saline en anglais) à 7,2 de pH. La concentration en antigènes promastigotes est ensuite ajustée à $2-5 \times 10^7$ promastigotes/mL par comptage avec un hémocytomètre. Par la suite, 10µL de cette suspension sont placés dans chaque puits d'une lame Thermo Fisher Scientific, mis à sécher à 37°C pendant 30min puis fixés à l'acétone froide à -20°C pendant 2h avant d'être à nouveau mis à sécher à l'air ambiant. Les lames sont ensuite conservées à -20°C pendant trois mois au maximum.

Afin de réaliser le test IFAT, 10µL de sérum de chat sont prélevés, dilués au seuil 1 : 80 avec du PBS puis incubés au contact des lames d'antigènes pendant 30min à 37°C. Des contrôles positifs et négatifs sont réalisés pour chacune des lames d'antigènes. Les lames sont ensuite lavées par immersion dans une solution PBS à trois reprises puis mises à sécher à 37°C pendant environ 10min. Ensuite, un mélange de 10µL de solution diluée à 1 : 50 contenant des anticorps dirigés contre les IgG de chat conjugués à de l'isothiocyanate de fluorescéine de lapin (visant à fixer puis mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés spécifiquement contre *L. infantum*) et de 20µL de solution Bleu d'Evans à 1% diluée à 1 : 5 (utilisée comme

colorant de contraste en microscopie) a été ajouté à chaque puits. L'ensemble est mis une nouvelle fois en incubation pendant 30min à 37°C puis les lames sont lavées deux fois par immersion dans du PBS et une fois à l'eau distillée avant d'être séchées.

La lecture des lames s'effectue au microscope à fluorescence, à l'objectif de grossissement x40. Les échantillons obtenus sont considérés comme positifs lorsqu'ils produisent une fluorescence cytoplasmique et membranaire : cela signifie que le chat testé est infecté ou a été infecté par le parasite.

3. Analyse par biologie moléculaire

Ces tests sérologiques ont été complétés par des analyses de biologie moléculaire employant la technique de qPCR à partir des prélèvements de sang total sur tube EDTA. Ces tests visent à mettre en évidence l'ADN de *L. infantum* ou des virus FIV et FeLV, étudiés comme éventuels facteurs de risque d'infection. Cette méthode a été plus amplement abordée dans la section IV.B.1.d. de l'étude bibliographique.

À ce jour, les tests qPCR pour permettre la mise en évidence des virus FIV/FeLV sont en cours de réalisation.

4. Analyses supplémentaires prévues

Une fois l'ensemble de ces analyses effectuées, il est prévu que les prélèvements soient envoyés à l'Université de Rehovot en Israël pour des analyses sérologiques supplémentaires via la méthode ELISA, afin de comparer la spécificité et la sensibilité des deux méthodes sérologiques utilisées dans l'étude. Les échantillons de sérum seront également testés pour la détection d'anticorps dirigés contre le nématode pulmonaire *Aelurostrongylus abstrusus* ainsi que pour la recherche d'ADN de *Cytauxzoon felis*, organisme protozoaire transmis aux chats domestiques par les morsures de tiques et dont l'hôte réservoir naturel est le lynx roux (*Lynx rufus*). Ces analyses sont en cours de réalisation au moment de la rédaction de ce manuscrit.

C. Analyse statistique des résultats

Plusieurs analyses statistiques et cartographiques seront réalisées par l'université de Bari en Italie.

D'une part, la localisation des chats positifs à *L. infantum* sera géoréférencée à l'aide d'un système d'information géographique (SIG, ArcGIS version 10.3 ESRI) selon la province du propriétaire du chat.

D'autre part, la concordance des résultats obtenus par les méthodes IFAT et ELISA sera évaluée par le test McNemar pour des échantillons appariés et le Kappa de Cohen sera déterminé comme mesure de concordance entre les deux méthodes.

L'odds ratio et son intervalle de confiance à 95% d'infection à *L. infantum* seront calculés pour chaque catégorie de variable par une régression logistique univariée et multivariée afin d'évaluer l'association entre le risque d'infection à *L. infantum* diagnostiqué par IFAT et/ou ELISA et des variables indépendantes comme le sexe, la classe d'âge, le statut reproducteur, la zone géographique et les infections concomitantes par le FIV ou le FeLV.

Les analyses statistiques seront effectuées avec le logiciel SAS V9.4 pour ordinateur personnel.

Elles n'ont cependant pas encore été réalisées à ce jour, nécessitant l'ensemble des résultats pour chacun des différents pays participant à l'étude multicentrique. De ce fait, une analyse statistique avec le test de Fisher exact a été réalisée à la place sur les résultats obtenus à l'échelle de la population de chats étudiée dans le sud de la France, la taille trop restreinte de notre échantillon ne permettant pas l'application des tests statistiques évoqués ci-dessus.

III. Résultats

A. Description de la population féline étudiée

Au total, 233 chats ont été inclus dans l'étude menée à l'échelle du sud de la France, la répartition précise des chats prélevés au sein des dix cliniques vétérinaires participant à l'étude est plus amplement abordée dans la section III.C.1.

Les chats ont été prélevés entre avril et octobre 2021. Cette période correspond à la saison d'activité des phlébotomes.

La plupart des chats (95%) sont de race Européenne commune mais on compte également quatre chats de race Main Coon, deux Siamois, deux Himalayen, un Exotic Shorthair, un British Shorthair et un Norvégien parmi les chats prélevés.

L'effectif total compte 109 mâles, 123 femelles et un chat de sexe inconnu, le sexe ratio mâles/femelles est donc de 0,89. La plupart des individus sont des chats de propriétaire et sont stérilisés (respectivement 75% et 73% des chats).

Au moment de l'étude, les chats étaient âgés d'un à dix-huit ans ; un chat présentait un âge indéterminé. Les chats ont été répartis en trois groupes selon leur classe d'âge : ces groupes ont été choisis identiques à ceux définis dans l'étude pionnière menée en Italie en 2019, abordée en section I.B.2. Ainsi, parmi les 232 chats pour lesquels l'âge est connu, 50 avaient dix-huit mois ou moins, 70 avaient entre dix-huit mois et six ans et 112 avaient plus de six ans.

Enfin, 107 chats présentaient au moment de leur examen clinique au moins un signe clinique compatible avec une leishmaniose féline clinique, c'est-à-dire un signe d'une atteinte générale, oculaire, cutanée ou cutanéomuqueuse. Le statut FIV était connu pour 48 chats de l'effectif total avec un statut FIV positif pour 13 d'entre eux. Quant au statut FeLV, il était connu pour quatre chats de l'effectif total avec un statut FeLV positif pour l'un d'entre eux.

B. Prévalence de l'infection de la leishmaniose féline

Parmi l'ensemble des 233 chats ayant participé à l'étude, 17 chats étaient positifs à *L. infantum* par IFAT, soit 7,2% [4,3% – 11,4%] de l'effectif total avec un intervalle de confiance à 95%. Une qPCR a été réalisée dans un second temps uniquement sur les chats ayant donné un résultat positif à l'IFAT : les 17 chats étaient négatifs avec cette méthode. Les résultats obtenus ne permettent donc pas d'obtenir une réelle valeur de prévalence de l'infection à *L. infantum*, ils reflètent uniquement que 17 chats parmi les 233 prélevés ont été exposés au parasite.

Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques détaillées de ces 17 chats sont indiquées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Données épidémiologiques des 17 chats séropositifs à *L. infantum* à l'IFAT

NB. Les résultats de la numération formule et de la biochimie sanguine ont été indiqués lorsqu'elles étaient réalisées (voir protocole de la section II.B.1. de la partie expérimentale); pour les chats n'ayant pas eu ces examens complémentaires, la case correspondante est marquée du symbole « / ». Le statut FIV/FeLV a été indiqué lorsqu'il était connu. Les anomalies cliniques et paracliniques compatibles avec une leishmaniose féline sont indiquées en bleu.

| Département | Clinique vétérinaire | Localisation de l'animal | Description de l'animal et mode de vie | Seuil de positivité au test IFAT | Anomalies cliniques | Anomalies paracliniques |
|-------------------|---|--------------------------|---|----------------------------------|---|---|
| 31. Haute-Garonne | Clinique Vétérinaire des Hautes Eaux - Auterive | Auterive (31190) | <u>EAU-11</u> : Chat Main Coon femelle entière de 2 ans Chat domestique | 1 : 80 | Absence d'anomalie | / |
| | | Auterive (31190) | <u>EAU-19</u> : Chat Européen femelle stérilisée de 7 ans Chat domestique | 1 : 80 | Hyperthermie, amaigrissement, asthénie, muqueuses pâles, vomissements | Hyperurémie Leucocytose |
| | | Miremont (31190) | <u>EAU-05</u> : Chat Européen femelle entière de 3 ans Chat domestique | 1 : 160 | Absence d'anomalie | / |
| 32. Gers | Clinique Vétérinaire les Poumadères - Isle-Jourdain | Pujaudran (32600) | <u>POU-09</u> : Chat européen mâle stérilisé de 10 ans Chat domestique | 1 : 80 | Amaigrissement, dysorexie, gingivostomatite | FIV + Hyperprotéïnémie Créatininémie et urémie dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence |
| 34. Hérault | Clinique Vétérinaire Vétocia - Montpellier | Montpellier (34000) | <u>VET-05</u> : Chat Siamois femelle stérilisée de 2 ans Chat domestique | 1 : 80 | Absence d'anomalie | / |
| | | Montpellier (34000) | <u>VET-09</u> : Chat européen femelle stérilisée de 16 ans Chat domestique | 1 : 80 | Amaigrissement, diarrhée, gingivostomatite | / |
| | | Montpellier (34000) | <u>VET-18</u> : Chat européen mâle stérilisé de 4 ans Chat domestique | 1 : 640 | Absence d'anomalie | / |
| | | Montpellier (34080) | <u>VET-02</u> : Chat européen mâle stérilisé de 14 ans Chat domestique | 1 : 80 | Absence d'anomalie | / |
| | | Montpellier (34080) | <u>VET-25</u> : Chat européen mâle stérilisé de 18 mois Chat domestique | 1 : 80 | Absence d'anomalie | Absence d'anomalie |

| Département | Clinique vétérinaire | Localisation de l'animal | Description de l'animal et mode de vie | Seuil de positivité au test IFAT | Anomalies cliniques | Anomalies paracliniques |
|--------------------------|---|--------------------------|--|----------------------------------|--|--|
| 64. Pyrénées-Atlantiques | Clinique vétérinaire Animalia Ttikiak - Saint-Jean-de-Luz | Ahetze (64210) | <u>ANI-15</u> : Chat européen mâle entier de 13 ans Chat errant | 1 : 160 | Amaigrissement, dysorexie, polyurie-polydipsie, muqueuses pâles, adénomégalie, gingivostomatite | FIV + / FeLV + Hyperprotéinémie Hyperurémie Anémie Leucocytose |
| | | Hendaye (64700) | <u>ANI-13</u> : Chat européen femelle stérilisée de 9 ans Chat domestique | 1 : 80 | Gingivostomatite Suivie pour maladie inflammatoire de l'intestin | Diminution de l'activité enzymatique des PAL |
| | Clinique vétérinaire Lapuyade - Pau | Pau (64000) | <u>LAP-12</u> : Chat européen femelle stérilisée de 3 ans Chat errant | 1 : 80 | Diarrhées | / |
| | | Pau (64000) | <u>LAP-24</u> : Chat européen femelle entière d'âge inconnu Chat errant | 1 : 160 | Coryza, lésions cutanées croûteuses, ulcères buccaux, jetage nasal | / |
| 66. Pyrénées-Orientales | Clinique Vétérinaire Néovet – La Croix Bleue - Perpignan | Canet (66140) | <u>NEO-22</u> : Chat européen mâle entier de 3 ans Chat domestique | 1 : 80 | Dyspnée Hernie diaphragmatique suite à un accident de la voie publique | / |
| | | Canohès (66680) | <u>NEO-20</u> : Chat Main Coon mâle stérilisé de 6 ans Chat domestique | 1 : 80 | Suivi pour anémie | / |
| | | Espira de l'Agly (66600) | <u>NEO-12</u> : Chat européen mâle stérilisé de 18 mois Chat domestique | 1 : 160 | Asthénie, dysorexie, lésions cutanées avec ulcères et croûtes, gingivostomatite avec ulcères buccaux | FIV - / FeLV - |
| | | Perpignan (66100) | <u>NEO-13</u> : Chat européen mâle stérilisé de 10 ans Chat errant | 1 : 160 | Amaigrissement, dysorexie, ulcères buccaux, gingivostomatite | FIV + / FeLV - |

C. Étude de l'association entre la séroprévalence de l'infection à *L. infantum* et différents facteurs

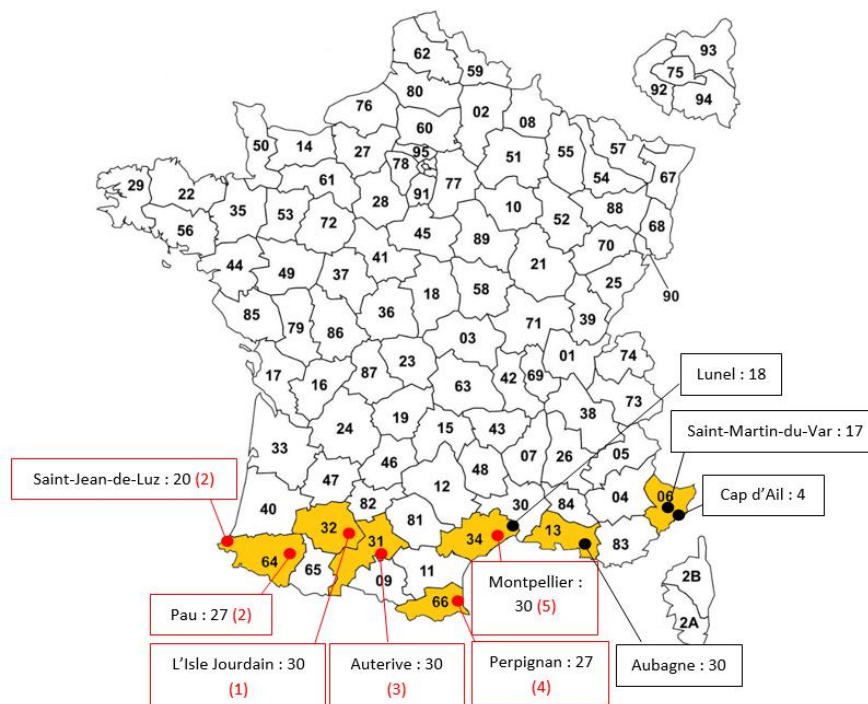
1. Répartition géographique

La répartition des 233 chats prélevés au sein des dix cliniques vétérinaires ayant participé à l'étude est représentée sur la Figure 18.

Figure 18 : Répartition géographique des 233 chats provenant de dix cliniques vétérinaires réparties dans sept départements du sud de la France

Le nombre de chats prélevés dans chaque clinique est indiqué en noir. Lorsque des chats sont revenus positifs à l'IFAT, l'encadré de la ville de la clinique correspondante apparaît en rouge et le nombre de chats positifs parmi ceux prélevés est indiqué en rouge entre parenthèses.

Source de la carte vierge : <https://www.regions-departements-france.fr/>

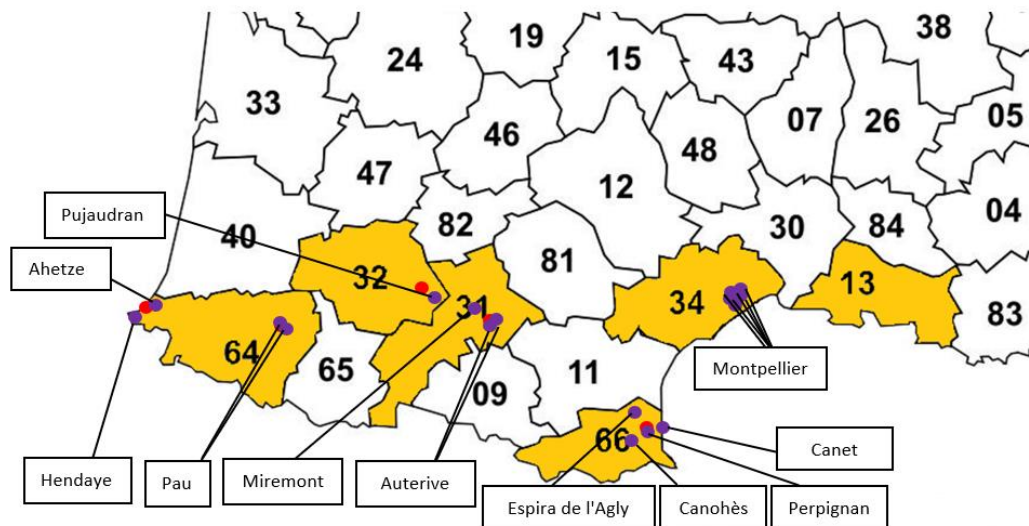


Les chats revenus positifs à l'IFAT proviennent de six cliniques sur les dix ayant participé à l'étude. Les chats positifs sont situés dans cinq départements sur les sept sélectionnés au départ : ceux-ci sont situés au niveau du sud-ouest de la France, à proximité de la frontière avec l'Espagne : les Pyrénées-Atlantiques, le Gers, la Haute-Garonne, les Pyrénées-Orientales et l'Hérault. La Figure 19 représente de façon plus précise la répartition de ces 17 chats en fonction de leur ville d'origine.

Figure 19 : Répartition géographique des 17 chats revenus positifs avec la méthode IFAT

Les points rouges indiquent les cliniques vétérinaires dans lesquelles les chats positifs ont été prélevés, les points violets représentent la localisation de la ville d'origine (indiquée dans un encadré noir) des chats positifs à l'IFAT.

Source de la carte vierge : <https://www.regions-departements-france.fr/>

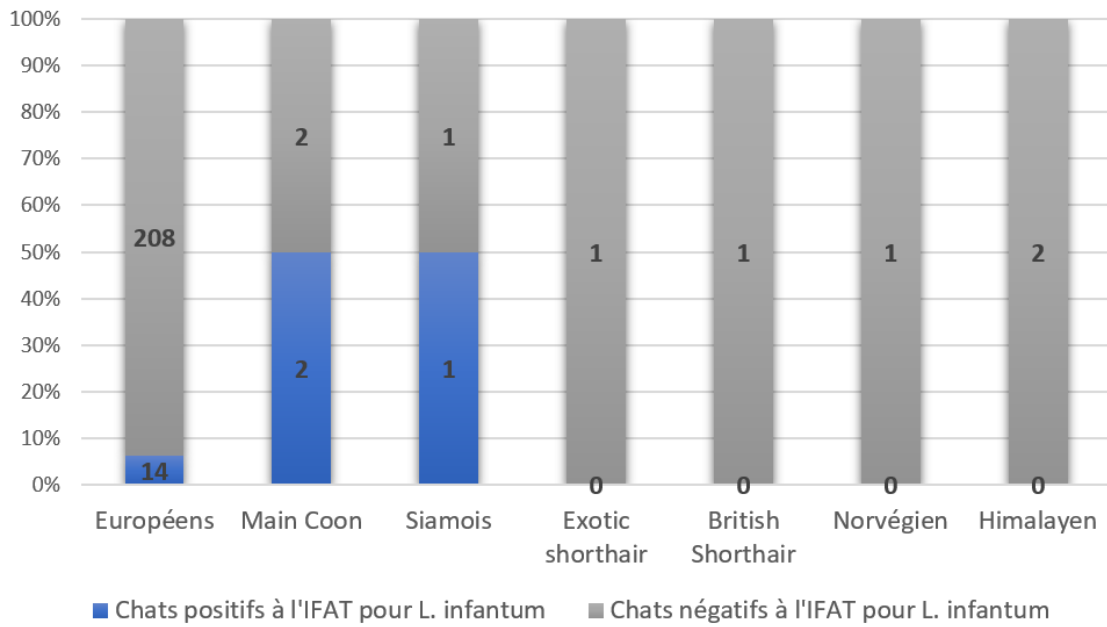


Il est intéressant de souligner que plusieurs chats séropositifs à *L. infantum* proviennent du sud-ouest de la France, notamment du Pays Basque qui n'est pourtant pas connu pour son endémicité de leishmaniose à ce jour.

2. Race

La répartition des chats selon leur race et leur résultat de sérologie est présentée en Figure 20.

Figure 20 : Répartition des chats selon leur race et leur résultat au test IFAT (n=233)

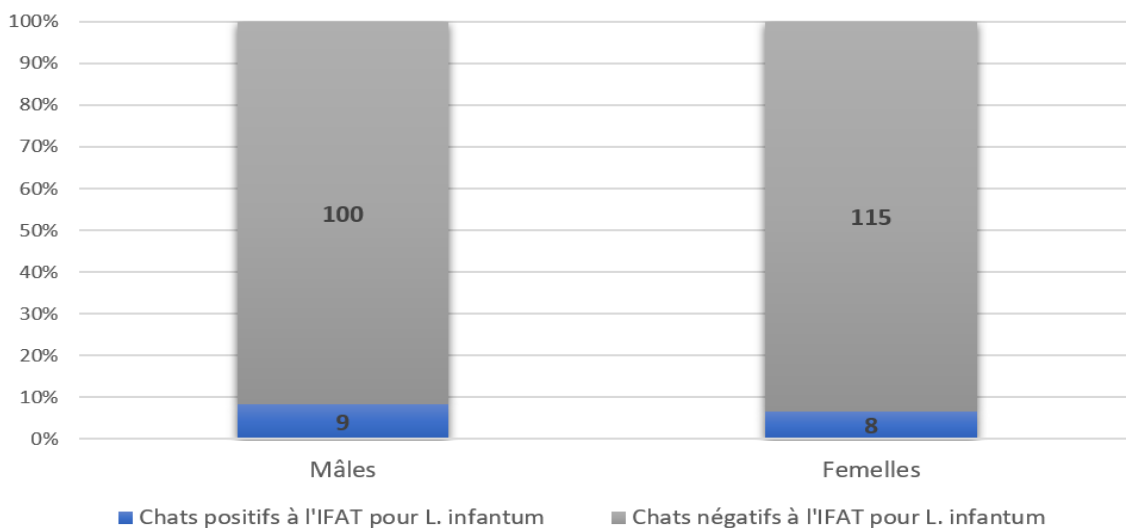


Le résultat obtenu ne peut être statistiquement analysé compte tenu du fait que la répartition raciale des chats est inégale, avec 95% de la population étudiée appartenant à la race Européenne commune.

3. Sexe

La répartition des 232 chats sexés ayant participé à l'étude selon leur sexe et leur réponse au test IFAT est présentée en [Figure 21](#).

Figure 21 : Répartition des chats en fonction de leur sexe et de leur résultat au test IFAT (n=232)

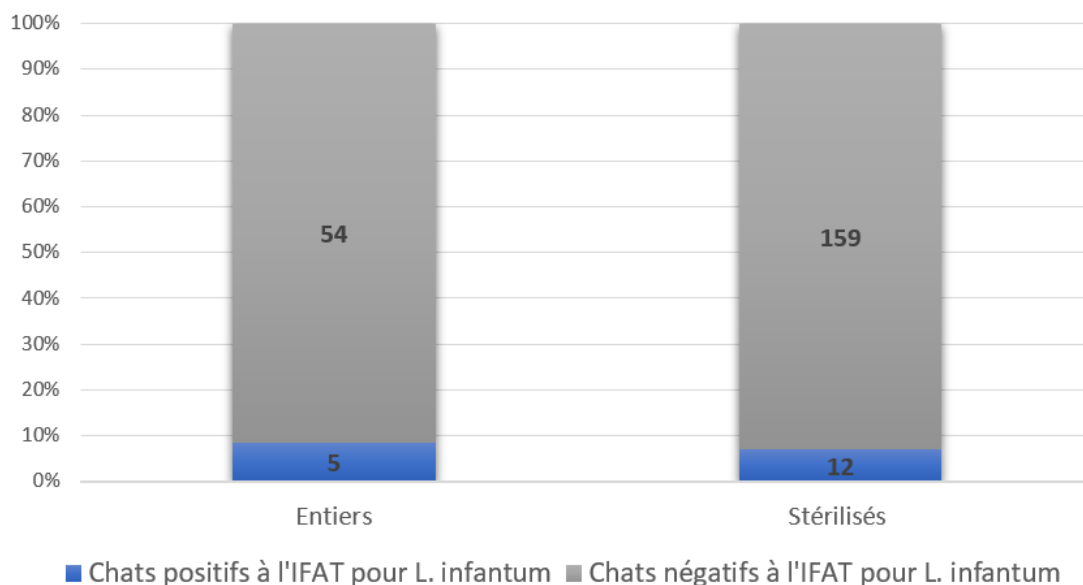


Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre le sexe du chat et son résultat au test IFAT ($p\text{-value} = 0,62 > 0,05$).

4. Statut reproducteur

Parmi l'effectif total, 230 chats présentaient un statut reproducteur connu. La répartition de ces chats selon leur statut reproducteur et leur réponse au test IFAT est présentée en Figure 22.

Figure 22 : Répartition des chats selon leur statut reproducteur et leur résultat au test IFAT (n = 230)



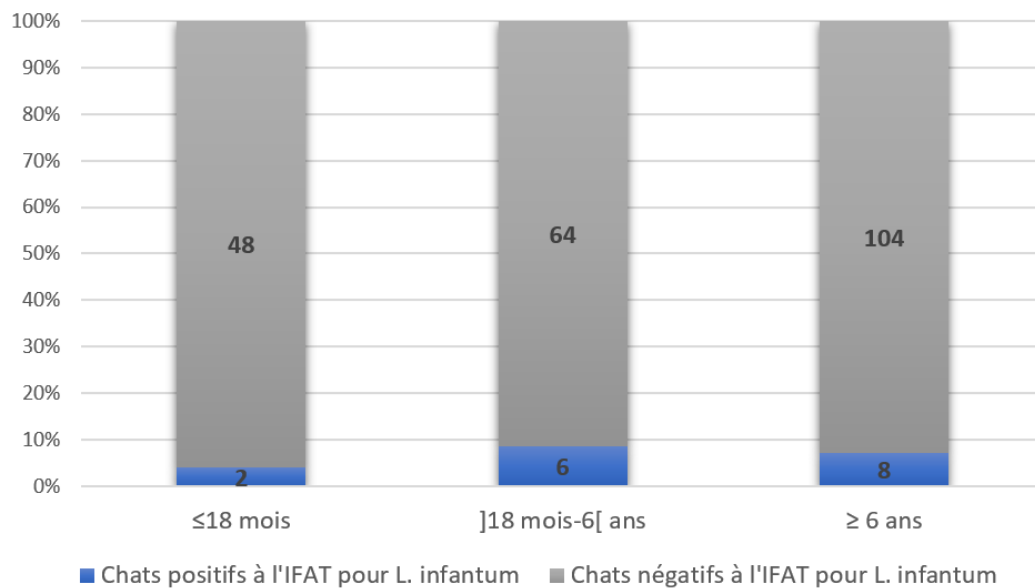
Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre le statut reproducteur du chat et son résultat au test sérologique ($p\text{-value} = 0,77 > 0,05$).

5. Classe d'âge

Parmi l'effectif total, l'âge des chats prélevés était connu pour 232 d'entre eux. Ces chats ont été répartis au sein de trois classes d'âge définies à l'identique de celles utilisées dans l'étude pionnière menée en Italie (Iatta et al. 2019).

La répartition des chats selon leur classe d'âge et leur résultat au test IFAT est représentée en Figure 23. Le chat d'âge non déterminé s'est révélé positif au test IFAT.

Figure 23 : Répartition des chats en fonction de leur classe d'âge et de leur résultat au test IFAT (n=232)

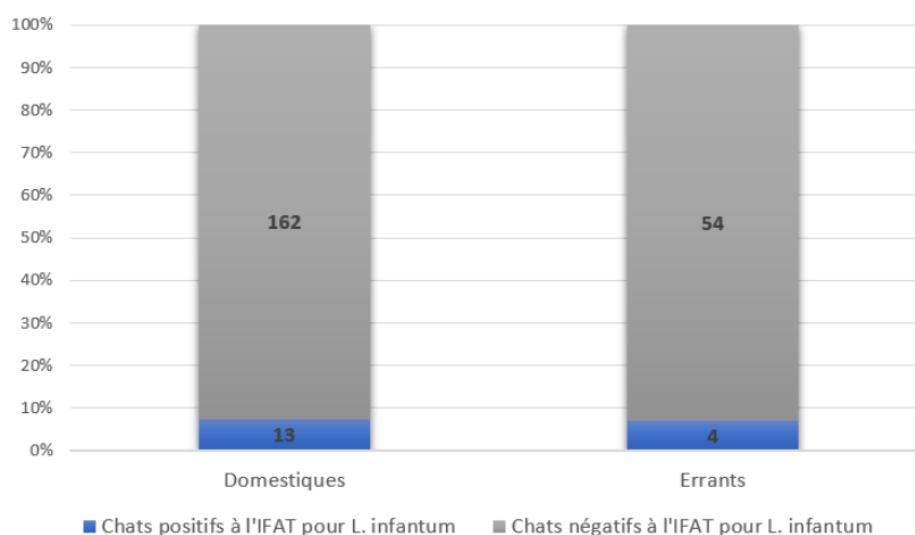


Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre la classe d'âge du chat et son résultat au test IFAT (p-value = 0,70 > 0,05).

6. Mode de vie

L'ensemble des chats inclus dans l'étude présente un accès régulier au milieu extérieur. Cet effectif rassemble à la fois des chats domestiques vivant avec leurs propriétaires mais aussi des chats errants récupérés par des associations ou des refuges. La **Figure 24** représente la répartition de l'effectif total selon son mode de vie et son résultat au test IFAT.

Figure 24 : Répartition des chats en fonction de leur mode de vie et de leur résultat au test IFAT (n = 233)

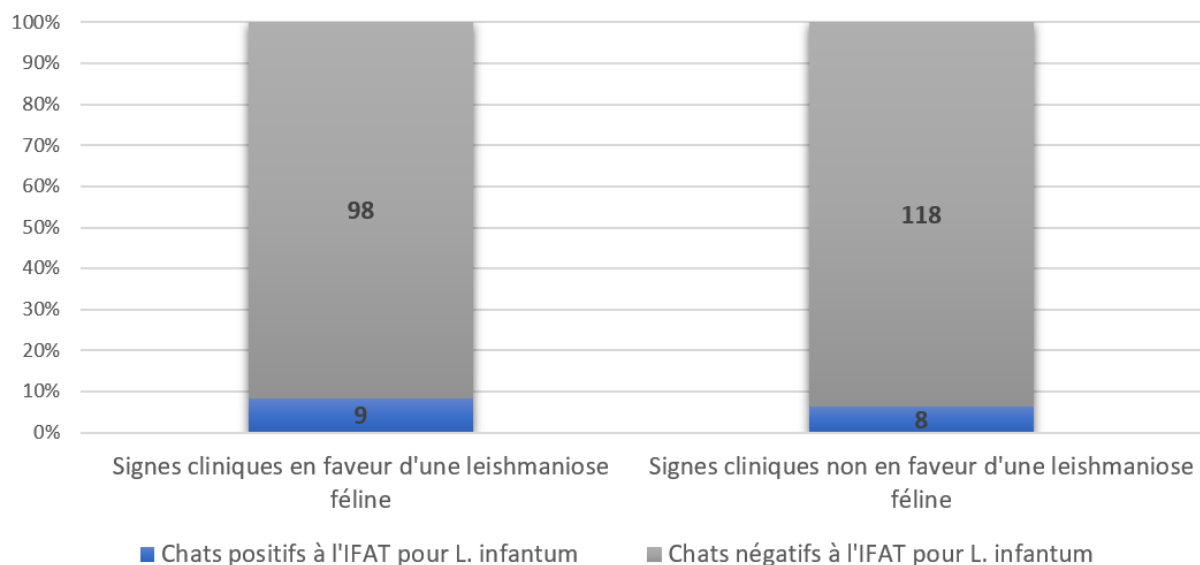


Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre le mode de vie du chat et son résultat au test IFAT ($p\text{-value} = 1 > 0,05$).

7. Signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline

La répartition des 233 chats ayant participé à l'étude selon la présence ou non d'au moins un signe clinique en faveur d'une leishmaniose féline (comprenant une atteinte générale, oculaire, cutanée ou cutanéomuqueuse) et leur réponse au test IFAT est présentée en Figure 25.

Figure 25 : Répartition des chats en fonction de leurs signes cliniques et de leur résultat au test IFAT (n=233)

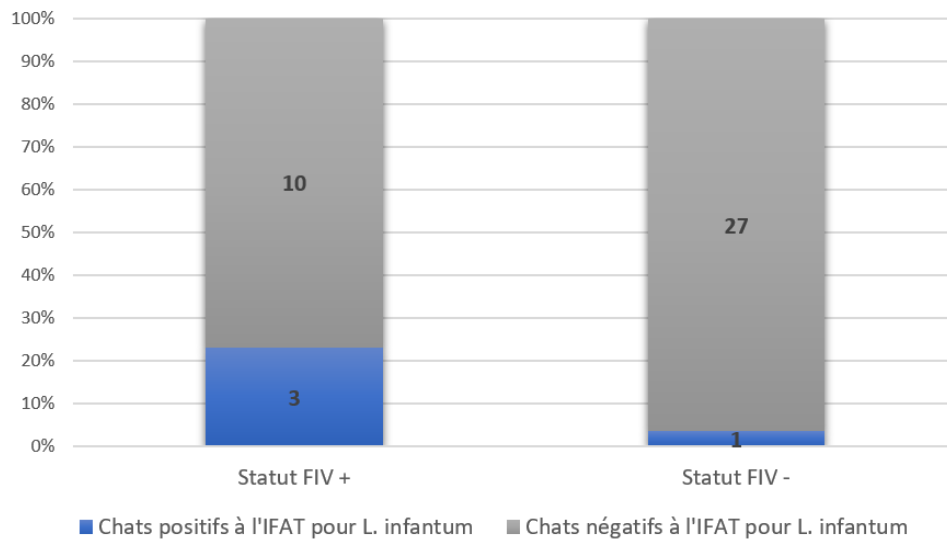


Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre les signes cliniques du chat compatibles avec une leishmaniose et son résultat au test IFAT ($p\text{-value} = 0,62 > 0,05$).

8. Statut FIV / FeLV

Enfin, la Figure 26 représente la répartition des 48 chats dont le statut FIV était connu au moment de l'échantillonnage en fonction dudit statut et de leur réponse au test IFAT.

Figure 26 : Répartition des chats selon leur statut FIV et leur résultat au test IFAT (n=41)



Le test de Fisher exact ne révèle pas d'association significative entre le statut FIV du chat et son résultat au test IFAT (p-value = 0,08 > 0,05).

Par ailleurs, sur l'ensemble des chats inclus dans l'étude, seuls quatre présentaient un statut FeLV connu, trois étaient négatifs et sont également revenus négatifs au test IFAT et un était positif et est également revenu positif au test IFAT.

IV. Discussion

A. Séroprévalence de l'infection dans le sud de la France

L'étude expérimentale menée dans le cadre de ce travail est la première étude depuis plus de 20 ans visant à déterminer la prévalence de l'infection à *L. infantum* sur des chats vivant dans le sud de la France, zone considérée comme endémique de leishmaniose.

En effet, très peu d'études épidémiologiques ont été menées à l'échelle de la France afin de déterminer la prévalence de la leishmaniose féline : la littérature fait mention de trois études datant d'avant 2000 et résumées dans le Tableau 12 (Pennisi, Killick-Kendrick, Desjeux 2002).

Tableau 12 : Etudes épidémiologiques menées en France sur la leishmaniose féline (Pennisi, Killick-Kendrick, Desjeux 2002)

| Taille de l'échantillon | Lieu de l'étude | Méthode diagnostique | Pourcentage de cas positifs | Référence |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|
| 174 chats | Alpes-Maritimes | IFAT | 0,6% | (Bez 1992) |
| 110 chats | Périphérie de Marseille | Western Blot ELISA | 2,7% | (Maréchal 1993) |
| 97 chats | Périphérie de Nice | Western Blot | 12,4% | (Ozon et al. 1999) |

Selon ces études, la prévalence de la leishmaniose féline varie ainsi de 0,6% à 12,4%. Ces valeurs sont obtenues avec des méthodes diagnostiques différentes sans précision sur les valeurs seuils utilisées, ce qui représente un facteur limitant pour la comparaison des données.

Dans notre étude, 17 chats sur 233 sont ressortis positifs au test IFAT pour *L. infantum* : cela représente donc une séroprévalence de 7,2% [4,3% – 11,4%] avec un intervalle de confiance à 95%. Cette estimation peut être légèrement biaisée au vu des limites du protocole qui seront évoquées par la suite dans la section IV.C.2.

A l'échelle nationale, notre étude sert d'étude pilote qui pourrait être complétée en étant réalisée sur une population de chats plus importante et donc plus représentative de l'ensemble des chats vivant dans le sud de la France.

B. Collaboration avec plusieurs cliniques vétérinaires : avantages et inconvénients

Le choix a été fait de travailler conjointement avec plusieurs cliniques vétérinaires réparties dans différents départements s'étendant du sud-ouest au sud-est de la France. Cela avait pour but d'obtenir une population de chats vivant dans l'aire géographique la plus étendue possible et donc la plus représentative de l'aire de distribution des phlébotomes.

Les cahiers d'observation cliniques destinés à chacune des cliniques vétérinaires participant à l'étude ont permis de systématiser la réalisation des prélèvements et la collecte des données épidémiologiques pour chaque chat inclus dans l'étude. Une fiche d'examen clinique détaillée avec un ensemble de signes cliniques à vérifier sous forme de cases à cocher était notamment fournie pour permettre la réalisation d'un examen clinique complet et identique d'un clinicien praticien à l'autre, consultable en Annexe 1.

De plus, un suivi aussi régulier que possible par mail et/ou téléphone a été réalisé afin de suivre au mieux l'avancée de chaque clinique au cours de la phase d'échantillonnage. Cependant, certaines cliniques vétérinaires ont parfois été difficiles à contacter sur cette période et l'effectif total récolté s'est avéré inférieur à celui attendu avec un total de 233 chats participant à l'étude pour un nombre de 300 initialement visé.

C. Protocole combinant deux méthodes diagnostiques

1. Centralisation des prélèvements pour réalisation des tests diagnostiques

Cette étude multicentrique représente la plus grande enquête épidémiologique combinant des tests sérologiques et moléculaires pour évaluer la présence de *L. infantum* chez les chats menée à ce jour.

Le choix a été fait de centraliser les prélèvements des différents pays participant à l'étude à l'université de Bari en Italie afin d'y réaliser les premiers tests diagnostiques en appliquant strictement le même protocole d'analyse à tous les échantillons, limitant ainsi les biais d'interprétation et de manipulation. Cela avait cependant pour conséquence de ne pas participer directement à la réalisation des différents tests diagnostiques.

2. Limites du protocole

Par ailleurs, bien que cette étude combine plusieurs méthodes diagnostiques comme cela est recommandé pour permettre de confirmer ou infirmer une suspicion de leishmaniose féline, le protocole appliqué ici présente quelques limites.

En premier lieu, tous les échantillons ont été testés avec la méthode diagnostique IFAT, validée comme méthode diagnostique précise pour évaluer l'exposition des chats à *L. infantum* et présentant une sensibilité et une spécificité très élevées en utilisant le seuil de dilution de 1 : 80 recommandé par le groupe Leishvet (Maia, Campino 2018; Iatta et al. 2020; Rombolà et al. 2021). Sur les 17 chats positifs à l'IFAT au seuil de 1 : 80, 5 ont présenté un titre en anticorps de 1 : 160 et 1 chat avait un titre en anticorps de 1 : 640.

Par la suite, les échantillons revenus positifs au test IFAT pour *L. infantum* ont été testés par la méthode de biologie moléculaire qPCR afin de mettre en évidence l'ADN du parasite. L'ensemble des 17 tests qPCR ainsi réalisés est revenu négatif. Cela ne permet donc pas de conclure à une infection par *L. infantum* chez les chats revenus positifs au test IFAT mais simplement à une exposition de ces derniers au parasite (Maia, Campino, 2018).

Les tests PCR sont plus sensibles et spécifiques que la plupart des autres méthodes diagnostiques, s'avérant très utiles pour mettre en évidence l'infection chez les animaux asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de rappeler que comme pour toute méthode de diagnostic direct visant à mettre en évidence la présence du parasite, la sensibilité des tests PCR varie beaucoup selon la nature de l'échantillon utilisé. Dans notre étude, les échantillons analysés provenaient de sang total : l'observation de formes amastigotes de *Leishmania* y est possible mais le sang total est généralement considéré comme un mauvais substrat. Une meilleure sensibilité est obtenue avec des échantillons issus de la peau, de la moelle osseuse, des nœuds lymphatiques, de la rate ou de la conjonctive oculaire : l'utilisation d'échantillons provenant de ces différents organes aurait été idéale et aurait pu améliorer la sensibilité de la qPCR (Silaghi et al. 2014). Néanmoins, pour des raisons évidentes d'éthique animale et de facilité d'obtention de la totalité des prélèvements, souvent réalisés sur des chats ne présentant pas de lésions cutanées ou d'adénomégalie, il a été décidé de procéder à des prélèvements sanguins sur l'ensemble de la population de chats étudiée, plus adaptés à la réalisation d'une enquête épidémiologique comme celle menée ici.

Enfin, il est important de rappeler que seuls les échantillons revenus positifs au test sérologique IFAT ont ensuite été testés par la méthode de biologie moléculaire qPCR. Or, comme abordé dans la section IV.C. de l'étude bibliographique, il peut arriver qu'un échantillon soit négatif en utilisant une méthode de diagnostic sérologique comme l'IFAT mais positif en utilisant une méthode de biologie moléculaire comme la PCR. Cela permet alors de mettre en évidence chez l'individu une infection transitoire ou débutante. De ce fait, il est possible que des chats infectés transitoirement ou de façon débutante par le parasite *L. infantum* n'aient pas été détectés avec l'application du protocole tel qu'il a été réalisé ici.

D. Caractéristiques épidémiologiques des chats positifs à l'IFAT

Pour la suite de la discussion, il est primordial d'insister sur le fait que la taille trop petite de l'effectif total à l'échelle de la France ainsi que de l'effectif des chats ayant donné une réponse positive à l'IFAT n'a pas permis d'appliquer les tests statistiques initialement prévus par l'étude. Des tests de Fisher exacts pouvant être appliqués quelles que soient les conditions expérimentales ont été utilisés à la place : aucune association significative n'a été mise en évidence entre la prévalence de l'infection à *L. infantum* et différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des chats de l'étude. Les résultats obtenus peuvent traduire une réelle absence d'association significative entre plusieurs facteurs mis en relation ou bien être faussés de par la taille trop restreinte de la population étudiée. Afin de compléter les résultats obtenus, il serait nécessaire de procéder à des études épidémiologiques similaires sur un échantillon de taille plus conséquente afin d'augmenter la représentativité de la population étudiée.

1. Répartition géographiques des chats positifs à l'IFAT

La répartition de la leishmaniose féline en France n'est pas connue avec précision à ce jour. Une étude sérologique a été menée en 1999 sur 97 chats vivant en périphérie de Nice dans le

département des Alpes-Maritimes, révélant une séroprévalence de la leishmaniose féline de 12,4% (Grevot et al. 2005).

Dans notre étude, deux des dix cliniques vétérinaires ayant contribué à la constitution de la population de chats étudiée étaient également situées dans le département des Alpes-Maritimes mais aucun chat parmi les 21 prélevés là-bas n'a révélé de résultat positif à l'IFAT. Cela peut en partie être lié à un trop faible nombre d'échantillons prélevés dans ce département.

La leishmaniose féline est qualifiée de sporadique et est principalement retrouvée dans les zones endémiques de leishmaniose humaine et canine (Pennisi et al. 2015; Cantacessi et al. 2015).

La [Figure 27](#) représente le nombre de cas autochtones et importés de leishmaniose humaine notifiés au CNRL entre 1998 et 2007 en France métropolitaine et la [Figure 28](#) représente la répartition des cas de leishmaniose canine en France métropolitaine en 2015.

[Figure 27](#) : Nombre de cas autochtones et importés de leishmaniose humaine par région notifiés au CNRL entre 1998 et 2007 (CNRL)

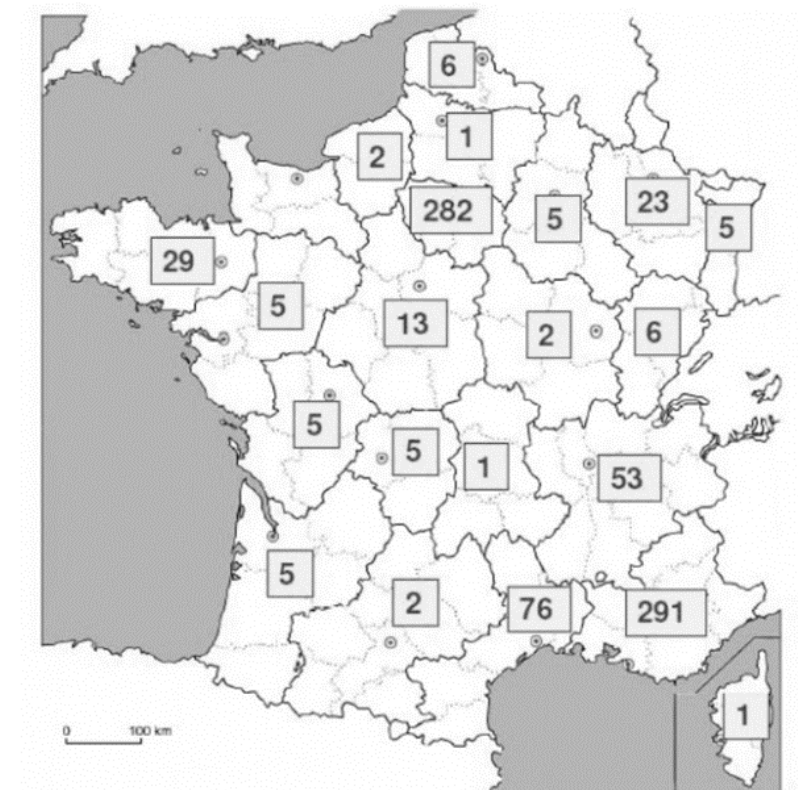
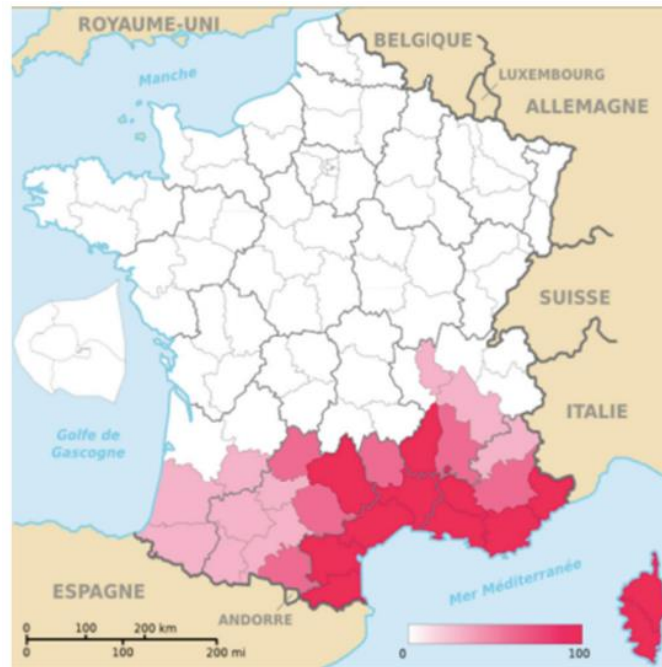


Figure 28 : Répartition des cas de leishmaniose canine en France métropolitaine en 2015 (Bourdoiseau et Chermette, 2015)



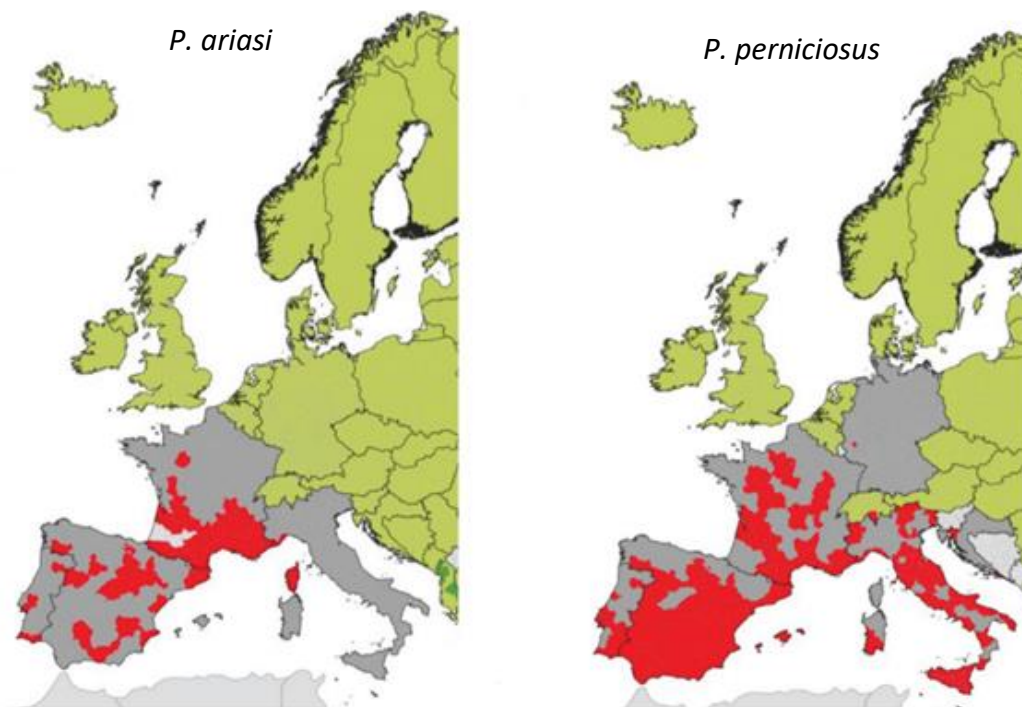
En observant ces deux cartes, il apparaît que la leishmaniose, humaine comme canine, se concentre essentiellement dans les départements français méditerranéens. Or, cette tendance n'est pas retrouvée dans notre étude : les 17 chats positifs à l'IFAT sont répartis dans cinq départements situés dans le sud-ouest de la France, à proximité de la frontière avec l'Espagne. Ces zones géographiques ne sont actuellement pas connues comme étant endémiques de leishmaniose. Les chats séropositifs vivant dans ces départements pourraient être des cas importés d'Espagne ou y ayant voyagé, l'Espagne étant un pays où sont rapportés plusieurs cas de leishmaniose féline. Ces informations n'ont cependant pas été demandées au moment de la participation des chats à l'étude. Elles seraient néanmoins intéressantes à connaître : il sera envisageable de contacter les propriétaires, avec l'accord de leur vétérinaire traitant, afin d'obtenir ces informations.

Toutefois, la répartition géographique des chats retrouvés séropositifs dans notre étude peut être liée à la répartition géographique des différentes espèces de vecteurs. En effet, comme abordé dans le Tableau 4 de la section I.B.2. de l'étude bibliographique, cinq espèces de phlébotomes vecteurs avérés ou potentiels de leishmaniose chez le chat ont été identifiés en France : il s'agit de *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. perfiliewi*, *P. sergenti*, *P. papatasi* et *P. mascitti* (Pennisi 2015).

Les deux premiers correspondent aux espèces de phlébotomes majoritairement responsables de la transmission de *L. infantum* en France. Leur aire de distribution en France est représentée sur la [Figure 29](#).

Figure 29 : Aire de distribution des espèces de phlébotomes *P. ariasi* et *P. perniciosus* en janvier 2014 (Bourdoiseau, Chermette 2015)

La carte de gauche représente l'aire de distribution de *P. ariasi*, celle de droite représente la répartition de *P. perniciosus*. Les aires géographiques colorées en rouge témoignent de la présence de l'espèce de phlébotome, celles en verte témoignent de son absence. Les zones grises sont celles pour lesquelles il n'y a pas de données disponibles.



Ainsi, l'aire de répartition de ces espèces de phlébotomes, notamment *P. ariasi*, est cohérente avec les aires géographiques où les chats positifs à l'IFAT ont été identifiés. Ces départements ne sont pas directement situés sur le pourtour méditerranéen : les résultats obtenus soulignent l'importance de ne pas négliger cette affection dans l'ensemble du sud de la France.

2. Sexe, statut reproducteur et mode de vie

Les données bibliographiques actuelles ne permettent pas de conclure à une association significative entre le sexe de l'animal et la séroprévalence de l'infection, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans notre étude.

D'autre part, l'étude pionnière menée en Italie en 2019 a révélé que les chats entiers présentaient un risque significativement accru d'infection à *L. infantum* par rapport aux chats stérilisés. Cela pourrait être en lien avec le comportement d'exploration de l'environnement extérieur plus marqué des chats entiers par rapport aux chats stérilisés. Dans notre étude, 8,47% des chats entiers étaient séropositifs contre 7,02% des chats stérilisés sans qu'une différence significative entre ces deux groupes soit pour autant mise en évidence.

D'autre part, la bibliographie rapporte que la population importante de chats errants, s'aventurant dans un périmètre extérieur plus étendu que les chats domestiques, est davantage exposée aux espèces vectrices du parasite et donc est plus à risque d'être infectée par ce dernier (Pennisi et al. 2015; Soares, Duarte, Sousa 2016; Dalvi, Carvalho, Werneck 2018). Cependant dans notre étude, aucune association significative entre la prévalence de l'exposition au parasite et le mode de vie domestique ou errant du chat n'a été mise en évidence. Il convient cependant de rappeler que l'effectif de chats étudié est relativement faible et que 75% d'entre eux sont des chats domestiques, ce qui peut influencer les résultats obtenus.

3. Âge

Dans le cadre de notre travail, l'étude de ce paramètre a consisté à définir trois classes d'âge dans lesquelles était réparti l'ensemble de l'effectif étudié. Les résultats obtenus n'ont pas permis de mettre en évidence une association significative entre la séroprévalence de l'infection à *L. infantum* et la classe d'âge du chat, comme c'est le cas dans de nombreuses autres études épidémiologiques (Maia, Ramos, et al. 2015; Attipa, Papasouliotis, et al. 2017; Priolo et al. 2019).

Cependant, les classes d'âge utilisées dans cette étude ont été définies de façon identique à celles utilisées dans l'étude pionnière menée par Iatta et al. en 2019 et pour lesquelles il avait été mis en évidence une différence significative entre deux classes d'âge : les chats âgés de 19 mois à 6 ans présentaient en effet un risque d'infection à *L. infantum* significativement plus élevé que les chats âgés de moins de 18 mois (Iatta et al. 2019). Plusieurs études suggèrent que la prévalence de l'infection augmente avec l'âge du chat du fait d'une exposition cumulative aux piqûres de phlébotomes et donc au risque d'infection (Morganti et al. 2019; Cardoso et al. 2010).

4. Signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline et statut FIV

Parmi les 107 chats de l'étude présentant des signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline, 8,41% d'entre eux se sont avérés positifs à l'IFAT pour *L. infantum*, contre 6,35% des 126 chats ne présentant pas de signes cliniques compatibles lors de l'examen clinique. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre ces deux groupes : les chats présentant des signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline ne présentent pas un résultat positif à l'IFAT pour *L. infantum* de façon significativement plus importante que ceux ne présentant pas de signes cliniques compatibles avec l'affection.

Au sein des 17 chats ayant eu un résultat positif à l'IFAT, neuf présentaient des signes cliniques compatibles avec une leishmaniose féline au moment de l'examen clinique : une gingivostomatite était rapportée chez six d'entre eux, un amaigrissement pour cinq de ces chats, une dysorexie était notée pour quatre d'entre eux et trois des neuf chats présentaient des ulcères buccaux. Des lésions cutanées croûteuses et ulcéreuses ont été rapportées à deux reprises, de même que des muqueuses pâles, une asthénie ou encore de la diarrhée. Enfin, une adénomégalie (signe clinique jugé le plus fréquent chez les chats atteints cliniquement de leishmaniose féline) était rapportée chez un seul de ces neuf chats, de même qu'une hyperthermie, un jetage nasal, une polyurie-polydipsie et des épisodes vomitifs. Le détail des signes cliniques identifiés chez ces 17 chats ainsi que ceux compatibles avec une leishmaniose féline est consultable dans le Tableau 11 de la section III.B. de l'étude expérimentale.

De plus, parmi les 17 chats séropositifs, cinq d'entre eux ont bénéficié d'analyses sanguines supplémentaires incluant une numération formule sanguine et une biochimie sanguine. Trois de ces cinq chats présentaient des anomalies paracliniques compatibles avec une leishmaniose féline, celles-ci étant également présentées dans le Tableau 11.

Enfin, concernant le statut FIV des chats, seul un petit échantillon de 41 individus présentait un statut FIV connu. Parmi les 13 chats présentant un statut FIV⁺, 23% présentaient également un résultat positif au test IFAT contre 3% des 27 chats présentant un statut FIV⁻. Cependant les résultats obtenus n'ont pas permis de montrer une association significative entre la prévalence de l'infection à *L. infantum* et l'infection concomitante par le FIV, pourtant retrouvée dans de nombreuses études épidémiologiques de la littérature (Spada et al. 2013). La taille de l'échantillon étudié ici est peut-être également trop restreinte pour permettre de mettre en évidence cette association de façon significative.

E. Une étude multicentrique en cours de réalisation

Les résultats présentés ici à l'échelle du sud de la France s'inscrivent au sein d'une étude multicentrique encore en cours de réalisation. En effet, d'autres tests diagnostiques doivent être réalisés sur les prélèvements effectués en France, incluant notamment des techniques de biologie moléculaire pour déterminer le statut FIV/FeLV de l'ensemble des chats prélevés ainsi que des tests sérologiques avec la méthode ELISA, réalisés en Israël sur l'ensemble des échantillons. Ces manipulations expérimentales supplémentaires permettront de compléter les informations exploitées dans la présente étude et seront suivies d'analyses statistiques sur l'ensemble des résultats obtenus dans les différents pays. Cela permettra de mieux caractériser le profil épidémiologique du chat et son rôle dans la transmission de la leishmaniose.

Conclusion

Ce travail constitue en premier lieu une synthèse bibliographique, qui s'est voulue la plus exhaustive possible en regroupant les connaissances actuelles sur la leishmaniose féline, abordant à la fois la biologie du parasite et du vecteur, les modes de transmission de l'affection, les mécanismes de la réaction immunitaire, l'épidémiologie, la clinique, les méthodes diagnostiques, le traitement et le suivi des individus atteints, le pronostic et la prévention de l'infection par le parasite.

La deuxième partie de ce travail consiste en une étude clinique visant à déterminer la prévalence de l'infection à *L. infantum* chez le chat dans le sud de la France. Ce travail s'inscrit dans une étude multicentrique incluant d'autres pays du pourtour méditerranéen (Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Israël) visant à mieux appréhender et comprendre le rôle épidémiologique du chat dans la transmission de la leishmaniose, dans une vision *One Health*. D'après nos recherches, les dernières études menées sur une population de chats dans le sud de la France datent de plus de 20 ans (Ozon et al. 1999).

Un total de dix cliniques vétérinaires réparties dans sept départements du sud de la France a contribué à inclure 233 chats pour lesquels des données épidémiologiques ont été collectées et des prélèvements sanguins ont été réalisés. Ces prélèvements ont ensuite été analysés par une combinaison de méthodes diagnostiques alliant test sérologique et test de biologie moléculaire, permettant d'établir une séroprévalence de l'exposition à *L. infantum* de 7,2% dans la population étudiée. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la prévalence de l'exposition au parasite et une diversité de facteurs tels que le sexe, le statut reproducteur, l'âge, le mode de vie, les signes cliniques objectivés lors de l'examen clinique ou le statut FIV de l'animal. Cependant, une étude à plus grande échelle incluant un nombre plus important d'animaux serait nécessaire afin de confirmer ces résultats préliminaires.

Cette étude souligne l'importance d'une standardisation des méthodes de diagnostic chez le chat, espèce dont le rôle dans l'épidémiologie de la leishmaniose reste encore méconnu, et pour laquelle cette étude a apporté des éléments de réponse.

Bibliographie

ABRAMO, F., ALBANESE, F., GATTUSO, S., RANDONE, A., FILECCIA, I., DEDOLA, C., IBBA, F., OTTAIANO, P. et BRIANTI, E., 2021. Skin Lesions in Feline Leishmaniosis: A Systematic Review. *Pathogens*. avril 2021. Vol. 10, n° 4, pp. 472. DOI 10.3390/pathogens10040472.

AFONSO, M., DUARTE, R., MIRANDA, J. C., CARANHA, L. et RANGEL, E. F., 2012. Studies on the Feeding Habits of *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) Populations from Endemic Areas of American Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil. *Journal of Tropical Medicine*. 2012. Vol. 2012, pp. 858657. DOI 10.1155/2012/858657.

AHUIR-BARAJA, A. E., RUIZ, M. P., GARIJO, M. M. et LLOBAT, L., 2021. Feline Leishmaniosis: An Emerging Public Health Problem. *Veterinary Sciences*. 30 août 2021. Vol. 8, n° 9, pp. 173. DOI 10.3390/vetsci8090173.

AÏT-OUDHIA, K., GAZANION, E., SERENO, D., OURY, B., DEDET, J-P., PRATLONG, F. et LACHAUD, L., 2012. In vitro susceptibility to antimonials and amphotericin B of *Leishmania infantum* strains isolated from dogs in a region lacking drug selection pressure. *Veterinary Parasitology*. 6 juillet 2012. Vol. 187, n° 3-4, pp. 386-393. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.01.034.

AKHOUNDI, M., KUHL, K., CANNET, A., VOTÝPKA, J., MARTY, P., DELAUNAY, P. et SERENO, D., 2016. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. *PLoS neglected tropical diseases*. mars 2016. Vol. 10, n° 3, pp. e0004349. DOI 10.1371/journal.pntd.0004349.

AKHTARDANESH, B., MOEINI, E., SHARIFI, I., SABERI, M., SADEGHI, B., EBRAHIMI, M. et OTRANTO, D., 2020. *Leishmania* infection in cats positive for immunodeficiency virus and feline leukemia virus in an endemic region of Iran. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports*. avril 2020. Vol. 20, pp. 100387. DOI 10.1016/j.vprsr.2020.100387.

AKHTARDANESH, B., SHARIFI, I., MOHAMMADI, A., MOSTAFAVI, M., HAKIMMIPOUR, M. et POURAFSHAR, N. G., 2017. Feline visceral leishmaniasis in Kerman, southeast of Iran: Serological and molecular study. *Journal of Vector Borne Diseases*. mars 2017. Vol. 54, n° 1, pp. 96-102.

ALTEN, B., MAIA, C., AFONSO, M. O., CAMPINO, L., JIMÉNEZ, M., GONZÁLEZ, E., MOLINA, R., BAÑULS, A. L., PRUDHOMME, J., VERGNES, B., TOTY, C., CASSAN, C., RAHOLA, N., THIERRY, M., SERENO, D., BONGIORNO, G., BIANCHI, R., KHOURY, C., TSIRIGOTAKIS, N., DOKIANAKIS, E., ANTONIOU, M., CHRISTODOULOU, V., MAZERIS, A., KARAKUS, M., OZBEL, Y., ARSERIM, S. K., ERISOZ KASAP, O., GUNAY, F., OGUZ, G., KAYNAS, S., TSERTSVADZE, N., TSKHVARADZE, L., GIORGOBIANI, E., GRAMICCIA, M., VOLFF, P. et GRADONI, L., 2016. Seasonal Dynamics of Phlebotomine Sand Fly Species Proven Vectors of Mediterranean Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*. *PLoS neglected tropical diseases*. février 2016. Vol. 10, n° 2, pp. e0004458. DOI 10.1371/journal.pntd.0004458.

ALVAR, J., VÉLEZ, I. D., BERN, C., HERRERO, M., DESJEUX, P., CANO, J., JANNIN, J., DEN BOER, M., et WHO LEISHMANIASIS CONTROL TEAM, 2012. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, n° 5, pp. e35671. DOI 10.1371/journal.pone.0035671.

ASFARAM, S., FAKHAR, M. et TESHNIZI, S. H., 2019. Is the cat an important reservoir host for visceral leishmaniasis? A systematic review with meta-analysis. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2019. Vol. 25, pp. e20190012. DOI 10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0012.

ASGARI, Q., MOHAMMADPOUR, I., BOZORG-GHALATI, F., MOTAZEDIAN, M. H., KALANTARI, M. et HOSSEINI, S., 2020. Alarming: high prevalence of *Leishmania infantum* infection in cats from southern Iran based on molecular and serological methods. *Annals of Parasitology*. 2020. Vol. 66, n° 2, pp. 143-156. DOI 10.17420/ap6602.249.

ASHFORD, R. W., 2000. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *International Journal for Parasitology*. novembre 2000. Vol. 30, n° 12-13, pp. 1269-1281. DOI 10.1016/s0020-7519(00)00136-3.

ATTIPA, C., NEOFYTOS, K., YIAPANIS, C., MARTÍNEZ-ORELLANA, P., BANETH, G., NACHUM-BIALA, Y., BROOKS-BROWNLIE, H., SOLANO-GALLEGO, L. et TASKER, S., 2017. Follow-up monitoring in a cat with leishmaniosis and coinfections with *Hepatozoon felis* and « *Candidatus Mycoplasma haemominutum* ». *JFMS open reports*. décembre 2017. Vol. 3, n° 2, pp. 2055116917740454. DOI 10.1177/2055116917740454.

ATTIPA, C., PAPASOULIOTIS, K., SOLANO-GALLEGO, L., BANETH, G., NACHUM-BIALA, Y., SARVANI, E., KNOWLES, T. G., MENGI, S., MORRIS, D., HELPS, C. et TASKER, S., 2017. Prevalence study and risk factor analysis of selected bacterial, protozoal and viral, including vector-borne, pathogens in cats from Cyprus. *Parasites & Vectors*. 13 mars 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 130. DOI 10.1186/s13071-017-2063-2.

BANETH, G., KOUTINAS, A. F., SOLANO-GALLEGO, L., BOURDEAU, P. et FERRER, L., 2008. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*. juillet 2008. Vol. 24, n° 7, pp. 324-330. DOI 10.1016/j.pt.2008.04.001.

BANETH, G., NACHUM-BIALA, Y., ZUBERI, A., ZIPORI-BARKI, N., ORSHAN, L., KLEINERMAN, G., SHMUELI-GOLDIN, A., BELLAICHE, M., LESZKOWICZ-MAZUZ, M., SALANT, H. et YASUR-LANDAU, D., 2020. *Leishmania* infection in cats and dogs housed together in an animal shelter reveals a higher parasite load in infected dogs despite a greater seroprevalence among cats. *Parasites & Vectors*. 20 mars 2020. Vol. 13, n° 1, pp. 115. DOI 10.1186/s13071-020-3989-3.

BANETH, G. et SHAW, S. E., 2002. Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 2 juillet 2002. Vol. 106, n° 4, pp. 315-324. DOI 10.1016/s0304-4017(02)00115-2.

BARNES, J. C., STANLEY, O. et CRAIG, T. M., 1993. Diffuse cutaneous leishmaniasis in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 1993. Vol. 202, n° 3, pp. 416-418.

BARROS, V. C., OLIVEIRA, J. S., MELO, M. N. et GONTIJO, N. F., 2006. *Leishmania amazonensis*: chemotactic and osmotactic responses in promastigotes and their probable role in development in the phlebotomine gut. *Experimental Parasitology*. mars 2006. Vol. 112, n° 3, pp. 152-157. DOI 10.1016/j.exppara.2005.10.005.

BASSO, M. A., MARQUES, C., SANTOS, M., DUARTE, A., PISSARRA, H., CARREIRA, L. M., GOMES, L., VALÉRIO-BOLAS, A., TAVARES, L., SANTOS-GOMES, G. et PEREIRA DA FONSECA, I., 2016. Successful treatment of feline leishmaniosis using a combination of allopurinol and N-methyl-glucamine antimoniate. *JFMS open reports*. juin 2016. Vol. 2, n° 1, pp. 2055116916630002. DOI 10.1177/2055116916630002.

BECVAR, T., SIRIYASATIEN, P., BATES, P., VOLF, P. et SÁDLOVÁ, J., 2020. Development of *Leishmania* (*Mundinia*) in guinea pigs. *Parasites & Vectors*. 8 avril 2020. Vol. 13, n° 1, pp. 181. DOI 10.1186/s13071-020-04039-9.

BENASSI, J. C., BENVENGA, G. U., FERREIRA, H. L., PEREIRA, V. F., KEID, L. B., SOARES, R. et OLIVEIRA, T. M. F. S., 2017. Detection of *Leishmania infantum* DNA in conjunctival swabs of cats by quantitative

real-time PCR. *Experimental Parasitology*. juin 2017. Vol. 177, pp. 93-97. DOI 10.1016/j.exppara.2017.04.004.

BERENQUER, L. K. A. R., GOMES, C. F. C. A., NASCIMENTO, J. O., BERNARDI, J. C. M., LIMA, V. F. S., DE OLIVEIRA, J. B., RAMOS, C. A. N., RAMOS, R. A. N. et ALVES, L. C., 2021. Leishmania infantum Infection in a Domestic Cat: A Real Threat or an Occasional Finding? *Acta Parasitologica*. 1 juin 2021. Vol. 66, n° 2, pp. 673-676. DOI 10.1007/s11686-020-00294-z.

BEUGNET, F. M. G. et HALOS, L. G. J., 2021. *Abrégé de parasitologie clinique du chien et du chat*. ISBN 978-2-9550805-4-2.

BEZ, M., 1992. *La leishmaniose chez le chat : enquête séroépidémiologique dans les Alpes-Maritimes*. Thèse Doct. Vet. Ecole Nationale Veterinaire de Lyon, n°46.

BONFANTE-GARRIDO, R., URDANETA, I., URDANETA, R. et ALVARADO, J., 1991. Natural infection of cats with Leishmania in Barquisimeto, Venezuela. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 janvier 1991. Vol. 85, n° 1, pp. 53. DOI 10.1016/0035-9203(91)90153-P.

BOURDOISEAU, G. et CHERMETTE, R., 2015. La leishmaniose canine à Leishmania infantum : données actuelles sur une zoonose négligée. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 décembre 2015. Vol. 2015, pp. 25-34. DOI 10.1016/S1773-035X(15)30314-2.

BRIANTI, E., CELI, N., NAPOLI, E., ABBATE, J. M., ARFUSO, F., GAGLIO, G., IATTA, R., GIANNETTO, S., GRAMICCIA, M. et OTRANTO, D., 2019. Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniosis. *Parasites & Vectors*. 26 mars 2019. Vol. 12, pp. 121. DOI 10.1186/s13071-019-3388-9.

BRIANTI, E., FALSONE, L., NAPOLI, E., GAGLIO, G., GIANNETTO, S., PENNISI, M. G., PRIOLO, V., LATROFA, M. S., TARALLO, V. D., SOLARI BASANO, F., NAZZARI, R., DEUSTER, K., POLLMEIER, M., GULOTTA, L., COLELLA, V., DANTAS-TORRES, F., CAPELLI, G. et OTRANTO, D., 2017. Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar. *Parasites & Vectors*. 14 juillet 2017. Vol. 10, pp. 334. DOI 10.1186/s13071-017-2258-6.

CANTACESSI, C., DANTAS-TORRES, F., NOLAN, M. J. et OTRANTO, D., 2015. The past, present, and future of Leishmania genomics and transcriptomics. *Trends in Parasitology*. mars 2015. Vol. 31, n° 3, pp. 100-108. DOI 10.1016/j.pt.2014.12.012.

CARDOSO, L., LOPES, A. P., SHERRY, K., SCHALLIG, H. et SOLANO-GALLEGO, L., 2010. Low seroprevalence of Leishmania infantum infection in cats from northern Portugal based on DAT and ELISA. *Veterinary Parasitology*. 24 novembre 2010. Vol. 174, n° 1-2, pp. 37-42. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.08.022.

CARNEIRO, L. A., VASCONCELOS DOS SANTOS, T., LIMA, L. V. R., RAMOS, P. K. S., CAMPOS, M. B. et SILVEIRA, F. T., 2020. First report on feline leishmaniasis caused by Leishmania (Leishmania) amazonensis in Amazonian Brazil. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 1 janvier 2020. Vol. 19, pp. 100360. DOI 10.1016/j.vprsr.2019.100360.

CHATZIS, M. K., ANDREADOU, M., LEONTIDES, L., KASABALIS, D., MYLONAKIS, M., KOUTINAS, A. F., RALLIS, T., IKONOMOPOULOS, J. et SARIDOMICHELAKIS, M. N., 2014. Cytological and molecular detection of Leishmania infantum in different tissues of clinically normal and sick cats. *Veterinary Parasitology*. 28 mai 2014. Vol. 202, n° 3-4, pp. 217-225. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.02.044.

CHATZIS, M. K., XENOULIS, P. G., LEONTIDES, L., KASABALIS, D., MYLONAKIS, M. E., ANDREADOU, M., IKONOMOPOULOS, J. et SARIDOMICHELAKIS, M. N., 2020. Evaluation of clinicopathological

abnormalities in sick cats naturally infected by *Leishmania infantum*. *Heliyon*. octobre 2020. Vol. 6, n° 10, pp. e05177. DOI 10.1016/j.heliyon.2020.e05177.

CNRL. *Centre national de référence des leishmanioses* [en ligne]. [Consulté le 4 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://cnr-leish.edu.umontpellier.fr/>

COLELLA, V., HODŽIĆ, A., IATTA, R., BANETH, G., ALIĆ, A. et OTRANTO, D., 2019. Zoonotic Leishmaniasis, Bosnia and Herzegovina. *Emerging Infectious Diseases*. février 2019. Vol. 25, n° 2, pp. 385-386. DOI 10.3201/eid2502.181481.

COLOMBO, F. A., ODORIZZI, R. M. F. N., LAURENTI, M. D., GALATI, E. A. B., CANAVEZ, F. et PEREIRA-CHIOCCOLA, V. L., 2011. Detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* RNA in fleas and ticks collected from naturally infected dogs. *Parasitology Research*. août 2011. Vol. 109, n° 2, pp. 267-274. DOI 10.1007/s00436-010-2247-6.

COSTA, T. A. C., ROSSI, C. N., LAURENTI, M. D., GOMES, A. A. D., VIDES, J. P., SOBRINHO, L. S. V. et MARCONDES, M., 2010. Ocorrência de leishmaniose em gatos de área endêmica para leishmaniose visceral. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 1 juin 2010. pp. 213.

COSTA-VAL, A. P., COURA, F. M., BARBIERI, J. M., DINIZ, L., SAMPAIO, A., REIS, J. K. P. D., BUENO, B. L. et GONTIJO, C. M. F., 2020a. Serological study of feline leishmaniasis and molecular detection of *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* in cats (*Felis catus*). *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*. 2020. Vol. 29, n° 2, pp. e003520. DOI 10.1590/S1984-29612020023.

DALVI, A. P. R., CARVALHO, T. D. G. et WERNECK, G. L., 2018. Is There an Association Between Exposure to Cats and Occurrence of Visceral Leishmaniasis in Humans and Dogs? *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*. juillet 2018. Vol. 18, n° 7, pp. 335-342. DOI 10.1089/vbz.2017.2162.

DA SILVA, S. M., RABELO, P. F. B., GONTIJO, N. F., RIBEIRO, R. R., MELO, M. N., RIBEIRO, V. M. et MICHALICK, M. S. M., 2010. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. *Veterinary Parasitology*. 24 novembre 2010. Vol. 174, n° 1-2, pp. 150-154. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.08.005.

DAY, M. J., 2016. Cats are not small dogs: is there an immunological explanation for why cats are less affected by arthropod-borne disease than dogs? *Parasites & Vectors*. 20 septembre 2016. Vol. 9, n° 1, pp. 507. DOI 10.1186/s13071-016-1798-5.

DEDET, J-P., CARME, B., DESBOIS, N., BOURDOISEAU, G., LACHAUD, L. et PRATLONG, F., 2013. [Epidemiology of autochthonous leishmaniasis in France]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*. novembre 2013. Vol. 42, n° 11, pp. 1469-1481. DOI 10.1016/j.lpm.2013.03.010.

DEDOLA, C., ZOBBA, R., VARCASIA, A., VISCO, S., ALBERTI, A., PIPIA, A. P., SCALA, A. et PINNA PARPAGLIA, M. L., 2018. Serological and molecular detection of *Leishmania infantum* in cats of Northern Sardinia, Italy. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports*. août 2018. Vol. 13, pp. 120-123. DOI 10.1016/j.vprsr.2018.05.003.

DE FREITAS, E., MELO, M. N., DA COSTA-VAL, A. P. et MICHALICK, M. S. M., 2006. Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: potential for infection and importance of clinical factors. *Veterinary Parasitology*. 15 avril 2006. Vol. 137, n° 1-2, pp. 159-167. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.12.011.

DEL RÍO, L., CHITIMIA, L., CUBAS, A., VICTORIANO, I., DE LA RÚA, P., GERRIKAGOITIA, X., BARRAL, M., MUÑOZ-GARCÍA, C. I., GOYENA, E., GARCÍA-MARTÍNEZ, D., FISA, R., RIERA, C., MURCIA, L., SEGOVIA, M. et BERRIATUA, E., 2014. Evidence for widespread *Leishmania infantum* infection among wild carnivores in *L. infantum* periendemic northern Spain. *Preventive Veterinary Medicine*. 1 mars 2014. Vol. 113, n° 4, pp. 430-435. DOI 10.1016/j.prevetmed.2013.12.001.

DEREURE, J., VANWAMBEKE, S. O., MALÉ, P., MARTINEZ, S., PRATLONG, F., BALARD, Y. et DEDET, J-P., 2009. The potential effects of global warming on changes in canine leishmaniasis in a focus outside the classical area of the disease in southern France. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*. décembre 2009. Vol. 9, n° 6, pp. 687-694. DOI 10.1089/vbz.2008.0126.

DOLMATOVA, A. V. et DEMINA, N. A., 1971. Les phlébotomes (Phlebotominae) et les maladies qu'ils transmettent. *Office de la Recherche Scientifique et de la Technique d'Outre-Mer*. 1971. Vol. Initiations- Documents techniques, n°18.

DOMÍNGUEZ RUIZ, M., HERNANDEZ, J. et RODRÍGUEZ, T., 2019. *LEISHMANIOSIS EN UN GATO CON PANCITOPENIA*. Southern European Veterinary Conference Congreso Nacional AVEPA.

DOS SANTOS, N. S., DE PINHO, F. A., HLAVAC, N. R. C., NUNES, T. L., ALMEIDA, N. R., SOLCÀ, M. S., VARJÃO, B. M., PORTELA, R. W., RUGANI, J. N., RÊGO, F. D., BARROUIN-MELO, S. M. et SOARES, R. P., 2021. Feline Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*: Parasite Sequencing, Seropositivity, and Clinical Characterization in an Endemic Area From Brazil. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. Vol. 8, pp. 734916. DOI 10.3389/fvets.2021.734916.

DUARTE, A., CASTRO, I., PEREIRA DA FONSECA, I. M., ALMEIDA, V., MADEIRA DE CARVALHO, L. M., MEIRELES, J., FAZENDEIRO, M. I., TAVARES, L. et VAZ, Y., 2010. Survey of infectious and parasitic diseases in stray cats at the Lisbon Metropolitan Area, Portugal. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2010. Vol. 12, n° 6, pp. 441-446. DOI 10.1016/j.jfms.2009.11.003.

DURÃO, J., REBÊLO, E., PELETEIRO, M., CORREIA, J. et SIMÕES, G., 1994. First case of leishmaniosis in domestic cat (*Felis catus domesticus*) detected in Portugal (Sesimbra). Preliminary report. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 1 juillet 1994. Vol. 89, pp. 140-144.

EBANI, V. V., GUARDONE, L., MARRA, F., ALTOMONTE, I., NARDONI, S. et MANCIANTI, F., 2020. Arthropod-Borne Pathogens in Stray Cats from Northern Italy: A Serological and Molecular Survey. *Animals: an open access journal from MDPI*. 8 décembre 2020. Vol. 10, n° 12, pp. E2334. DOI 10.3390/ani10122334.

ESCCAP, France. La leishmaniose. *ESCCAP France* [en ligne]. [Consulté le 29 mars 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.esccap.fr/maladies-vectorielles/leishmaniose.html>

FACCO, 2020. Population animale. *Facco* [en ligne]. 2020. [Consulté le 20 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.facco.fr/chiffres-cles/les-chiffres-de-la-population-animale/>

FAIMAN, R., CUÑO, R. et WARBURG, A., 2009. Control of phlebotomine sand flies with vertical fine-mesh nets. *Journal of Medical Entomology*. juillet 2009. Vol. 46, n° 4, pp. 820-831. DOI 10.1603/033.046.0412.

FERNÁNDEZ COTRINA, J., INIESTA, V., MONROY, I., BAZ, V., HUGNET, C., MARAÑÓN, F., FABRA, M., GÓMEZ-NIETO, L. C. et ALONSO, C., 2018. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*. 5 avril 2018. Vol. 36, n° 15, pp. 1972-1982. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.02.111.

FERNANDEZ-GALLEGO, A., FEO BERNABE, L., DALMAU, A., ESTEBAN-SALTIVERI, D., FONT, A., LEIVA, M., ORTUÑEZ-NAVARRO, A., PEÑA, M-T., TABAR, M-D., REAL-SAMPIETRO, L., SALÓ, F., LLORET, A. et BARDAGÍ, M., 2020. Feline leishmaniosis: diagnosis, treatment and outcome in 16 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2020. Vol. 22, n° 10, pp. 993-1007. DOI 10.1177/1098612X20902865.

FISCHER, D., MOELLER, P., THOMAS, S. M., NAUCKE, T. J. et BEIERKUHNEIN, C., 2011. Combining Climatic Projections and Dispersal Ability: A Method for Estimating the Responses of Sandfly Vector Species to Climate Change. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 29 novembre 2011. Vol. 5, n° 11, pp. e1407. DOI 10.1371/journal.pntd.0001407.

FOROUGH-PARVAR, F., SARKARI, B., ASGARI, Q. et HATAM, G., 2021. FML-ELISA a novel diagnostic method for detection of feline leishmaniasis in two endemic areas of Iran. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*. mars 2021. Vol. 45, n° 1, pp. 279-284. DOI 10.1007/s12639-020-01316-3.

FRANCO, A. O., DAVIES, C. R., MYLNE, A., DEDET, J-P., GÁLLEGO, M., BALLART, C., GRAMICCIA, M., GRADONI, L., MOLINA, R., GÁLVEZ, R., MORILLAS-MÁRQUEZ, F., BARÓN-LÓPEZ, S., PIRES, C. A., AFONSO, M. O., READY, P. D. et COX, J., 2011. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. *Parasitology*. décembre 2011. Vol. 138, n° 14, pp. 1878-1891. DOI 10.1017/S003118201100148X.

GARCIA-TORRES, M., LÓPEZ, M. C., TASKER, S., LAPPIN, M. R., BLASI-BRUGUÉ, C. et ROURA, X., 2022. Review and statistical analysis of clinical management of feline leishmaniosis caused by *Leishmania infantum*. *Parasites & Vectors*. 11 juillet 2022. Vol. 15, n° 1, pp. 253. DOI 10.1186/s13071-022-05369-6.

GRAMICCIA, M., 2011. Recent advances in leishmaniosis in pet animals: epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. *Veterinary Parasitology*. 8 septembre 2011. Vol. 181, n° 1, pp. 23-30. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.04.019.

GRAMICCIA, M. et GRADONI, L., 2005. The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*. octobre 2005. Vol. 35, n° 11-12, pp. 1169-1180. DOI 10.1016/j.ijpara.2005.07.001.

GREVOT, A., JAUSSAUD HUGUES, P., MARTY, P., PRATLONG, F., OZON, C., HAAS, P., BRETON, C. et BOURDOISEAU, G., 2005. Leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in a FIV and FeLV positive cat with a squamous cell carcinoma diagnosed with histological, serological and isoenzymatic methods. *Parasite (Paris, France)*. septembre 2005. Vol. 12, n° 3, pp. 271-275. DOI 10.1051/parasite/2005123271.

HEADLEY, S. A., PIMENTEL, L. A., DE AMORIM, I. F. G., AMUDE, A. M., VIANA, N. E., MURARO, L. S., TAFURI, W. L. et DOS SANTOS, M. D., 2019. Immunohistochemical characterization of cutaneous leishmaniasis in cats from Central-west Brazil. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports*. août 2019. Vol. 17, pp. 100290. DOI 10.1016/j.vprsr.2019.100290.

HERVÁS, J., CHACÓN-M DE LARA, F., SÁNCHEZ-ISARRIA, M. A., PELLICER, S., CARRASCO, L., CASTILLO, J. A. et GÓMEZ-VILLAMANDOS, J. C., 1999. Two cases of feline visceral and cutaneous leishmaniosis in Spain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 1999. Vol. 1, n° 2, pp. 101-105. DOI 10.1016/S1098-612X(99)90066-9.

HERVÁS, J., CHACÓN-MANRIQUE DE LARA, F., LÓPEZ, J., GÓMEZ-VILLAMANDOS, J. C., GUERRERO, M. J. et MORENO, A., 2001. Granulomatous (pseudotumoral) iridocyclitis associated with leishmaniasis in

a cat. *The Veterinary Record*. 17 novembre 2001. Vol. 149, n° 20, pp. 624-625. DOI 10.1136/vr.149.20.624.

IATTA, R., FURLANELLO, T., COLELLA, V., TARALLO, V. D., LATROFA, M. S., BRIANTI, E., TREROTOLI, P., DECARO, N., LORUSSO, E., SCHUNACK, B., MIRÒ, G., DANTAS-TORRES, F. et OTRANTO, D., 2019. A nationwide survey of *Leishmania infantum* infection in cats and associated risk factors in Italy. *PLoS neglected tropical diseases*. juillet 2019. Vol. 13, n° 7, pp. e0007594. DOI 10.1371/journal.pntd.0007594.

IATTA, R., TREROTOLI, P., LUCCHESI, L., NATALE, A., BUONAVOGLIA, C., NACHUM-BIALA, Y., BANETH, G. et OTRANTO, D., 2020. Validation of a new immunofluorescence antibody test for the detection of *Leishmania infantum* infection in cats. *Parasitology Research*. avril 2020. Vol. 119, n° 4, pp. 1381-1386. DOI 10.1007/s00436-020-06627-1.

KAMHAWI, S., 2000. The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in the establishment of *Leishmania* infections. *Microbes and Infection*. novembre 2000. Vol. 2, n° 14, pp. 1765-1773. DOI 10.1016/s1286-4579(00)01331-9.

KILLICK-KENDRICK, R., LAINSON, R., RIOUX, J. et SARJANOVA, V. M., 1986. The taxonomy of *Leishmania*-like parasites of reptiles. [en ligne]. 1986. [Consulté le 5 juin 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.semanticscholar.org/paper/The-taxonomy-of-Leishmania-like-parasites-of-Killick-Kendrick-Lainson/8fd9d0b5a9865cd09ec7b11d9fbd2f7b137c33b5>

KIMBLIN, N., PETERS, N., DEBRABANT, A., SECUNDINO, N., EGEN, J., LAWYER, P., FAY, M. P., KAMHAWI, S. et SACKS, D., 2008. Quantification of the infectious dose of *Leishmania major* transmitted to the skin by single sand flies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22 juillet 2008. Vol. 105, n° 29, pp. 10125-10130. DOI 10.1073/pnas.0802331105.

KOCH, L. K., KOCHMANN, J., KLIMPEL, S. et CUNZE, S., 2017. Modeling the climatic suitability of leishmaniasis vector species in Europe. *Scientific Reports*. 17 octobre 2017. Vol. 7, n° 1, pp. 13325. DOI 10.1038/s41598-017-13822-1.

KOUTINAS, A. F., SARIDOMICHELAKIS, M. N., MYLONAKIS, M. E., LEONTIDES, L., POLIZOPOULOU, Z., BILLINIS, C., ARGYRIADIS, D., DIAKOU, N. et PAPADOPOULOS, O., 2001. A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 27 juillet 2001. Vol. 98, n° 4, pp. 247-261. DOI 10.1016/s0304-4017(01)00399-5.

KUHLS, K., ALAM, M. Z., CUPOLILLO, E., FERREIRA, G. E. M., MAURICIO, I. L., ODDONE, R., FELICIANGELI, M. D., WIRTH, T., MILES, M. A. et SCHÖNIAN, G., 2011. Comparative microsatellite typing of new world *leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS neglected tropical diseases*. juin 2011. Vol. 5, n° 6, pp. e1155. DOI 10.1371/journal.pntd.0001155.

KUHLS, K. et MAURICIO, I., 2019. Phylogenetic Studies. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2019. Vol. 1971, pp. 9-68. DOI 10.1007/978-1-4939-9210-2_2.

LANE, R. P. et CROSSKEY, R. W., 2012. *Medical Insects and Arachnids*. Springer Science & Business Media. ISBN 978-94-011-1554-4.

LEAL, R. O., PEREIRA, H., CARTAXEIRO, C., DELGADO, E., PELETEIRO, M. C. et PEREIRA DA FONSECA, I., 2018. Granulomatous rhinitis secondary to feline leishmaniosis: report of an unusual presentation and therapeutic complications. *JFMS Open Reports*. 8 novembre 2018. Vol. 4, n° 2, pp. 2055116918811374. DOI 10.1177/2055116918811374.

- LEBLOIS, R., KUHLS, K., FRANÇOIS, O., SCHÖNIAN, G. et WIRTH, T., 2011. Guns, germs and dogs: On the origin of *Leishmania chagasi*. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. juillet 2011. Vol. 11, n° 5, pp. 1091-1095. DOI 10.1016/j.meegid.2011.04.004.
- LÉGER, N. et DEPAQUIT, J., 2001. Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. *Revue Française des Laboratoires*. 1 décembre 2001. Vol. 2001, n° 338, pp. 41-48. DOI 10.1016/S0338-9898(01)80350-4.
- LEISHVET, 2019. Fact Sheet. FELINE LEISHMANIOSIS. *LeishVet* [en ligne]. 2019. [Consulté le 2 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.leishvet.org/fact-sheet-feline-leishmaniosis/>
- LEIVA, M., LLORET, A., PEÑA, T. et ROURA, X., 2005. Therapy of ocular and visceral leishmaniasis in a cat. *Veterinary Ophthalmology*. février 2005. Vol. 8, n° 1, pp. 71-75. DOI 10.1111/j.1463-5224.2005.00342.x.
- LIMA, C., COLELLA, V., LATROFA, M. S., CARDOSO, L., OTRANTO, D. et ALHO, A. M., 2019. Molecular detection of *Leishmania* spp. in dogs and a cat from Doha, Qatar. *Parasites & Vectors*. 26 mars 2019. Vol. 12, n° 1, pp. 125. DOI 10.1186/s13071-019-3394-y.
- LINNETT, P.-J., 2008. Permethrin toxicosis in cats. *Australian Veterinary Journal*. février 2008. Vol. 86, n° 1-2, pp. 32-35. DOI 10.1111/j.1751-0813.2007.00198.x.
- LONGONI, S. S., LÓPEZ-CEPESDES, A., SÁNCHEZ-MORENO, M., BOLIO-GONZALEZ, M. E., SAURI-ARCEO, C. H., RODRÍGUEZ-VIVAS, R. I. et MARÍN, C., 2012. Detection of different *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* antibodies in cats from the Yucatan Peninsula (Mexico) using an iron superoxide dismutase excreted as antigen. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. septembre 2012. Vol. 35, n° 5, pp. 469-476. DOI 10.1016/j.cimid.2012.04.003.
- LOPES, A. P., OLIVEIRA, A. C., GRANADA, S., RODRIGUES, F. T., PAPADOPOULOS, Elias, SCHALLIG, Henk, DUBEY, Jitender P. et CARDOSO, L., 2017. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Leishmania* spp. in domestic cats from Luanda, Angola. *Veterinary Parasitology*. 30 mai 2017. Vol. 239, pp. 15-18. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.04.009.
- MAIA, C. et CAMPINO, L., 2008. Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. *Veterinary Parasitology*. 20 décembre 2008. Vol. 158, n° 4, pp. 274-287. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.07.028.
- MAIA, C., GOMES, J., CRISTÓVÃO, J., NUNES, M., MARTINS, A., REBÊLO, E. et CAMPINO, L., 2010a. Feline *Leishmania* infection in a canine leishmaniasis endemic region, Portugal. *Veterinary Parasitology*. 15 décembre 2010. Vol. 174, n° 3-4, pp. 336-340. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.08.030.
- MAIA, C. et CAMPINO, L., 2011. Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? *Trends in Parasitology*. août 2011. Vol. 27, n° 8, pp. 341-344. DOI 10.1016/j.pt.2011.03.008.
- MAIA, C. et CAMPINO, L., 2018. Biomarkers Associated With *Leishmania infantum* Exposure, Infection, and Disease in Dogs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2018. Vol. 8, pp. 302. DOI 10.3389/fcimb.2018.00302.

- MAIA, C., RAMOS, C., COIMBRA, M., CARDOSO, L. et CAMPINO, L., 2015. Prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen and antibodies to *Leishmania infantum* in cats from southern Portugal. *Parasitology International*. avril 2015. Vol. 64, n° 2, pp. 154-156. DOI 10.1016/j.parint.2014.11.006.
- MAIA, C., SOUSA, C., RAMOS, C., CRISTÓVÃO, J. M., FAÍSCA, P. et CAMPINO, L., 2015. First case of feline leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* genotype E in a cat with a concurrent nasal squamous cell carcinoma. *JFMS open reports*. décembre 2015. Vol. 1, n° 2, pp. 2055116915593969. DOI 10.1177/2055116915593969.
- MANNA, L., CORSO, R., GALIERO, G., CERRONE, A., MUZJ, P. et GRAVINO, A. E., 2015. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasites & Vectors*. 28 mai 2015. Vol. 8, pp. 289. DOI 10.1186/s13071-015-0896-0.
- MANNA, L., REALE, S., VITALE, F., PICILLO, E., PAVONE, L. M. et GRAVINO, A. E., 2008. Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. août 2008. Vol. 177, n° 2, pp. 279-282. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.04.013.
- MARCONDES, M., HIRATA, K. Y., VIDES, J. P., SOBRINHO, L. S. V., AZEVEDO, J. S., VIEIRA, T. S. W. J. et VIEIRA, R. F. C., 2018. Infection by *Mycoplasma* spp., feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in cats from an area endemic for visceral leishmaniasis. *Parasites & Vectors*. 20 mars 2018. Vol. 11, n° 1, pp. 131. DOI 10.1186/s13071-018-2716-9.
- MARCOS, R., SANTOS, M., MALHÃO, F., PEREIRA, R., FERNANDES, A. C., MONTENEGRO, L. et ROCCABIANCA, P., 2009. Pancytopenia in a cat with visceral leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*. juin 2009. Vol. 38, n° 2, pp. 201-205. DOI 10.1111/j.1939-165X.2009.00111.x.
- MARÉCHAL, M., 1993. *La leishmaniose féline: cas sporadique ou réalité encore ignorée ? (étude dans la région Marseillaise)*. Thèse Doct. Vet. Ecole Nationale Veterinaire de Lyon.
- MAROLI, M., GRADONI, L., OLIVA, G., CASTAGNARO, M., CROTTI, A., LUBAS, G., PALTRINIERI, S., ROURA, X., ZINI, E. et ZATELLI, A., 2010. Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 2010. Vol. 236, n° 11, pp. 1200-1206. DOI 10.2460/javma.236.11.1200.
- MAROLI, M., ROSSI, L., BALDELLI, R., CAPELLI, G., FERROGLIO, E., GENCHI, C., GRAMICCIA, M., MORTARINO, M., PIETROBELLI, M. et GRADONI, L., 2008. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Tropical Medicine & International Health*. 2008. Vol. 13, n° 2, pp. 256-264. DOI 10.1111/j.1365-3156.2007.01998.x.
- MARTÍN-SÁNCHEZ, J., ACEDO, C., MUÑOZ-PÉREZ, M., PESSON, B., MARCHAL, O. et MORILLAS-MÁRQUEZ, F., 2007. Infection by *Leishmania infantum* in cats: epidemiological study in Spain. *Veterinary Parasitology*. 30 avril 2007. Vol. 145, n° 3-4, pp. 267-273. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.11.005.
- MESA-SANCHEZ, I., FERREIRA, R. R. F., CARDOSO, I., MORAIS, M., FLAMÍNIO, M., VIEIRA, S., DE GOPEGUI, R. R. et DE MATOS, A. J. F., 2021. Transfusion transmissible pathogens are prevalent in healthy cats eligible to become blood donors. *The Journal of Small Animal Practice*. février 2021. Vol. 62, n° 2, pp. 107-113. DOI 10.1111/jsap.13257.

- MIGLIAZZO, A., VITALE, F., CALDERONE, S., PULEIO, R., BINANTI, D. et ABRAMO, F., 2015. Feline leishmaniosis: a case with a high parasitic burden. *Veterinary Dermatology*. février 2015. Vol. 26, n° 1, pp. 69-70. DOI 10.1111/vde.12180.
- MILLÁN, J., FERROGLIO, E. et SOLANO-GALLEGO, L., 2014. Role of wildlife in the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in Europe. *Parasitology Research*. juin 2014. Vol. 113, n° 6, pp. 2005-2014. DOI 10.1007/s00436-014-3929-2.
- MINARD, H. M., DANIEL, A. K., POOL, R. R., SNOWDEN, K. F. et LEVINE, G. J., 2017. Pathology in Practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 2017. Vol. 251, n° 1, pp. 57-59. DOI 10.2460/javma.251.1.57.
- MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., OLIVA, G. et BANETH, G., 2008. Canine leishmaniosis--new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends in Parasitology*. août 2008. Vol. 24, n° 8, pp. 371-377. DOI 10.1016/j.pt.2008.05.003.
- MIRÓ, G., RUPÉREZ, C., CHECA, R., GÁLVEZ, R., HERNÁNDEZ, L., GARCÍA, M., CANOREA, I., MARINO, V. et MONTOYA, A., 2014. Current status of *L. infantum* infection in stray cats in the Madrid region (Spain): implications for the recent outbreak of human leishmaniosis? *Parasites & Vectors*. 24 mars 2014. Vol. 7, pp. 112. DOI 10.1186/1756-3305-7-112.
- MOLINA, R., JIMÉNEZ, M. I., CRUZ, I., IRISO, A., MARTÍN-MARTÍN, I., SEVILLANO, O., MELERO, S. et BERNAL, J., 2012. The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain. *Veterinary Parasitology*. 23 novembre 2012. Vol. 190, n° 1-2, pp. 268-271. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.05.006.
- MONTOYA, A., GARCÍA, M., GÁLVEZ, R., CHECA, R., MARINO, V., SARQUIS, J., BARRERA, J. P., RUPÉREZ, C., CABALLERO, L., CHICHARRO, C., CRUZ, I. et MIRÓ, G., 2018. Implications of zoonotic and vector-borne parasites to free-roaming cats in central Spain. *Veterinary Parasitology*. 15 février 2018. Vol. 251, pp. 125-130. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.01.009.
- MORELLI, S., CRISI, P. E., DI CESARE, A., DE SANTIS, F., BARLAAM, A., SANTOPRETE, G., PARRINELLO, C., PALERMO, S., MANCINI, P. et TRAVERSA, D., 2019. Exposure of client-owned cats to zoonotic vector-borne pathogens: Clinic-pathological alterations and infection risk analysis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. octobre 2019. Vol. 66, pp. 101344. DOI 10.1016/j.cimid.2019.101344.
- MORENO, I., ÁLVAREZ, J., GARCÍA, N., DE LA FUENTE, S., MARTÍNEZ, I., MARINO, E., TORAÑO, Alfredo, GOYACHE, J., VILAS, F., DOMÍNGUEZ, L. et DOMÍNGUEZ, M., 2014. Detection of anti-*Leishmania infantum* antibodies in sylvatic lagomorphs from an epidemic area of Madrid using the indirect immunofluorescence antibody test. *Veterinary Parasitology*. 31 janvier 2014. Vol. 199, n° 3-4, pp. 264-267. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.10.010.
- MORENO, J., VOULDOUKIS, I., MARTIN, V., MCGAHIE, D., CUISINIER, A-M. et GUEGUEN, S., 2012. Use of a LIESP/QA-21 vaccine (CaniLeish) stimulates an appropriate Th1-dominated cell-mediated immune response in dogs. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012. Vol. 6, n° 6, pp. e1683. DOI 10.1371/journal.pntd.0001683.
- MORGANTI, G., VERONESI, F., STEFANETTI, V., DI MUCCIO, T., FIORENTINO, E., DIAFERIA, M., SANTORO, A., PASSAMONTI, F. et GRAMICCIA, M., 2019. Emerging feline vector-borne pathogens in Italy. *Parasites & Vectors*. 2 mai 2019. Vol. 12, n° 1, pp. 193. DOI 10.1186/s13071-019-3409-8.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M. A. et DE PAULA-COELHO, V. N., 2008. Meglumine antimonate directly increases phagocytosis, superoxide anion and TNF-alpha production, but only via TNF-alpha it indirectly increases nitric oxide production by phagocytes of healthy individuals, in vitro. *International Immunopharmacology*. 10 décembre 2008. Vol. 8, n° 12, pp. 1633-1638. DOI 10.1016/j.intimp.2008.07.011.

MURRAY, J. K., GRUFFYDD-JONES, T. J., ROBERTS, M. A. et BROWNE, W. J., 2015. Assessing changes in the UK pet cat and dog populations: numbers and household ownership. *The Veterinary Record*. 12 septembre 2015. Vol. 177, n° 10, pp. 259. DOI 10.1136/vr.103223.

MYSKOVA, J., SVOBODOVA, M., BEVERLEY, S. M. et VOLF, P., 2007. A lipophosphoglycan-independent development of Leishmania in permissive sand flies. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. mars 2007. Vol. 9, n° 3, pp. 317. DOI 10.1016/j.micinf.2006.12.010.

NAVARRO, J. A., SÁNCHEZ, J., PEÑAFIEL-VERDÚ, C., BUENDÍA, A. J., ALTIMIRA, J. et VILAFRANCA, M., 2010. Histopathological lesions in 15 cats with leishmaniosis. *Journal of Comparative Pathology*. novembre 2010. Vol. 143, n° 4, pp. 297-302. DOI 10.1016/j.jcpa.2010.03.003.

NEGEV, M., PAZ, S., CLERMONT, A., PRI-OR, N. G., SHALOM, U., YEGER, T. et GREEN, M. S., 2015. Impacts of Climate Change on Vector Borne Diseases in the Mediterranean Basin - Implications for Preparedness and Adaptation Policy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15 juin 2015. Vol. 12, n° 6, pp. 6745-6770. DOI 10.3390/ijerph120606745.

OLIVEIRA, J. S., MELO, M. N. et GONTIJO, N. F., 2000. A sensitive method for assaying chemotactic responses of Leishmania promastigotes. *Experimental Parasitology*. novembre 2000. Vol. 96, n° 3, pp. 187-189. DOI 10.1006/expr.2000.4569.

OMS. Principaux repères sur la leishmaniose. [en ligne]. [Consulté le 4 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

ORTUÑO, M., NACHUM-BIALA, Y., GARCÍA-BOCANEGRA, I., RESA, M., BERRIATUA, E. et BANETH, G., 2022. An epidemiological study in wild carnivores from Spanish Mediterranean ecosystems reveals association between Leishmania infantum, Babesia spp. and Hepatozoon spp. infection and new hosts for Hepatozoon martis, Hepatozoon canis and Sarcocystis spp. *Transboundary and Emerging Diseases*. juillet 2022. Vol. 69, n° 4, pp. 2110-2125. DOI 10.1111/tbed.14199.

OTRANTO, D., DANTAS-TORRES, F., DE CAPRARIIS, D., DI PAOLA, G., TARALLO, V. D., LATROFA, M. S., LIA, R. P., ANNOSCIA, G., BREITSHWERDT, E. B., CANTACESSI, C., CAPELLI, G. et STANNECK, D., 2013. Prevention of canine leishmaniosis in a hyper-endemic area using a combination of 10% imidacloprid/4.5% flumethrin. *PloS One*. 2013. Vol. 8, n° 2, pp. e56374. DOI 10.1371/journal.pone.0056374.

OZON, C., MARTY, P., LELIÈVRE, A., BIORGALLI, J., CORNIGLION, A., GIACOMO, A. et LAMOTHE, J., 1999. Le chat reservoir de Leishmania infantum dans le sud de la France? CD of the Proceedings of the 24th WSAVA Congress. 1999.

OZON, C., MARTY, P., PRATLONG, F., BRETON, C., BLEIN, M., LELIÈVRE, A. et HAAS, P., 1998. Disseminated feline leishmaniosis due to Leishmania infantum in Southern France. *Veterinary Parasitology*. 28 février 1998. Vol. 75, n° 2-3, pp. 273-277. DOI 10.1016/s0304-4017(97)00174-x.

PALTRINIERI, S., GRADONI, L., ROURA, X., ZATELLI, A. et ZINI, E., 2016. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*. décembre 2016. Vol. 45, n° 4, pp. 552-578. DOI 10.1111/vcp.12413.

PAŞA, S., TETİK VARDARLI, A., EROL, N., KARAKUŞ, M., TÖZ, S., ATASOY, A., BALCIOĞLU, İ. C., EMEK TUNA, G., ERMIŞ, Ö. V., ERTABAKLAR, H. et ÖZBEL, Y., 2015. Detection of *Leishmania major* and *Leishmania tropica* in domestic cats in the Ege Region of Turkey. *Veterinary Parasitology*. 15 septembre 2015. Vol. 212, n° 3, pp. 389-392. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.07.042.

PEDRASSANI, D., BIOLCHI, J., GONÇALVES, L. R., MENDES, N. S., ZANATTO, D. C. S., CALCHI, A. C., MACHADO, R. Z. et ANDRÉ, M. R., 2019. Molecular detection of vector-borne agents in cats in Southern Brazil. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*. décembre 2019. Vol. 28, n° 4, pp. 632-643. DOI 10.1590/S1984-29612019077.

PENNISI, M. G., REALE, S., GIUDICE, S. Lo, MASUCCI, M., CARACAPPA, S., VITALE, M. et VITALE, F., 2005. Real-time PCR in dogs treated for leishmaniasis with allopurinol. *Veterinary Research Communications*. août 2005. Vol. 29 Suppl 2, pp. 301-303. DOI 10.1007/s11259-005-0067-4.

PENNISI, M. G., VENZA, M., REALE, S., VITALE, F. et LO GIUDICE, S., 2004. Case report of leishmaniasis in four cats. *Veterinary Research Communications*. août 2004. Vol. 28 Suppl 1, pp. 363-366. DOI 10.1023/b:verc.0000045447.96444.be.

PENNISI, M. G., 2015. Leishmaniosis of companion animals in Europe: an update. *Veterinary Parasitology*. 28 février 2015. Vol. 208, n° 1-2, pp. 35-47. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.12.023.

PENNISI, M. G., HARTMANN, K., LLORET, A., ADDIE, D., BELÁK, S., BOUCRAUT-BARALON, C., EGBERINK, H., FRYMUS, T., GRUFFYDD-JONES, T., HOSIE, M. J., LUTZ, H., MARSILIO, F., MÖSTL, K., RADFORD, A. D., THIRY, E., TRUYEN, U. et HORZINEK, M. C., 2013. Leishmaniosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2013. Vol. 15, n° 7, pp. 638-642. DOI 10.1177/1098612X13489229.

PENNISI, M. G., KILLICK-KENDRICK, R. et DESJEUX, P., 2002. Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum. Espagne. 2002.

PENNISI, M. G. et PERSICHETTI, M. F., 2018. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? *Veterinary Parasitology*. 15 février 2018. Vol. 251, pp. 131-137. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.01.012.

PENNISI, M. G., CARDOSO, L., BANETH, G., BOURDEAU, P., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., OLIVA, G. et SOLANO-GALLEGO, L., 2015. LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. *Parasites & Vectors*. 4 juin 2015. Vol. 8, n° 1, pp. 302. DOI 10.1186/s13071-015-0909-z.

PEREIRA, A., CRISTÓVÃO, J. M., VILHENA, H., MARTINS, Â., CACHOLA, P., HENRIQUES, J., COIMBRA, M., CATARINO, A., LESTINOVA, T., SPITZOVA, T., VOLF, P., CAMPINO, L. et MAIA, C., 2019. Antibody response to *Phlebotomus perniciosus* saliva in cats naturally exposed to phlebotomine sand flies is positively associated with *Leishmania* infection. *Parasites & Vectors*. 26 mars 2019. Vol. 12, n° 1, pp. 128. DOI 10.1186/s13071-019-3376-0.

PEREIRA, A. et MAIA, C., 2021. *Leishmania* infection in cats and feline leishmaniosis: An updated review with a proposal of a diagnosis algorithm and prevention guidelines. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*. 2021. Vol. 1, pp. 100035. DOI 10.1016/j.crpvbd.2021.100035.

PEREIRA, A., PARREIRA, R., CRISTÓVÃO, J. M., CASTELLI, G., BRUNO, F., VITALE, F., CAMPINO, L. et MAIA, C., 2020. Phylogenetic insights on *Leishmania* detected in cats as revealed by nucleotide sequence analysis of multiple genetic markers. *Infection, Genetics and Evolution*. 1 janvier 2020. Vol. 77, pp. 104069. DOI 10.1016/j.meegid.2019.104069.

- PEREIRA, A., PARREIRA, R., CRISTÓVÃO, J. M., VITALE, F., BASTIEN, P., CAMPINO, L. et MAIA, C., 2021. Leishmania infantum strains from cats are similar in biological properties to canine and human strains. *Veterinary Parasitology*. octobre 2021. Vol. 298, pp. 109531. DOI 10.1016/j.vetpar.2021.109531.
- PEREIRA, A., VALENTE, J., PARREIRA, R., CRISTOVÃO, J. M., AZINHEIRA, S., CAMPINO, L. et MAIA, C., 2019. An Unusual Case of Feline Leishmaniosis With Involvement of the Mammary Glands. *Topics in Companion Animal Medicine*. décembre 2019. Vol. 37, pp. 100356. DOI 10.1016/j.tcam.2019.100356.
- PERSICHETTI, M. F., PENNISI, M. G., VULLO, A., MASUCCI, M., MIGLIAZZO, A. et SOLANO-GALLEGO, L., 2018. Clinical evaluation of outdoor cats exposed to ectoparasites and associated risk for vector-borne infections in southern Italy. *Parasites & Vectors*. 20 mars 2018. Vol. 11, n° 1, pp. 136. DOI 10.1186/s13071-018-2725-8.
- PERSICHETTI, M. F., SOLANO-GALLEGO, L., VULLO, A., MASUCCI, M., MARTY, P., DELAUNAY, P., VITALE, F. et PENNISI, M. G., 2017. Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the detection of anti-Leishmania infantum antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. *Parasites & Vectors*. 13 mars 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 119. DOI 10.1186/s13071-017-2046-3.
- PETERS, N. C. et SACKS, D. L., 2009. The impact of vector-mediated neutrophil recruitment on cutaneous leishmaniasis. *Cellular Microbiology*. septembre 2009. Vol. 11, n° 9, pp. 1290-1296. DOI 10.1111/j.1462-5822.2009.01348.x.
- PIMENTA, P., ALVES-PIMENTA, S., BARROS, J., BARBOSA, P., RODRIGUES, A., PEREIRA, M. J., MALTEZ, L., GAMA, A., CRISTÓVÃO, J. M., CAMPINO, L., MAIA, C. et CARDOSO, L., 2015. Feline leishmaniosis in Portugal: 3 cases (year 2014). *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports*. décembre 2015. Vol. 1-2, pp. 65-69. DOI 10.1016/j.vprsr.2016.02.003.
- POCHOLLE, E., REYES-GOMEZ, E., GIACOMO, A., DELAUNAY, P., HASSEINE, L. et MARTY, P., 2012. Un cas de leishmaniose féline disséminée dans le sud de la France. *Parasite*. février 2012. Vol. 19, n° 1, pp. 77-80. DOI 10.1051/parasite/2012191077.
- PRIOLO, V., MARTÍNEZ-ORELLANA, P., PENNISI, M. G., MASUCCI, M., PRANDI, D., IPPOLITO, D., BRUNO, F., CASTELLI, G. et SOLANO-GALLEGO, L., 2019. Leishmania infantum-specific IFN- γ production in stimulated blood from cats living in areas where canine leishmaniosis is endemic. *Parasites & Vectors*. 26 mars 2019. Vol. 12, n° 1, pp. 133. DOI 10.1186/s13071-019-3386-y.
- PRIOLO, V., MASUCCI, M., DONATO, G., SOLANO-GALLEGO, L., MARTÍNEZ-ORELLANA, P., PERSICHETTI, M. F., RAYA-BERMÚDEZ, A., VITALE, F. et PENNISI, M. G., 2022. Association between feline immunodeficiency virus and Leishmania infantum infections in cats: a retrospective matched case-control study. *Parasites & Vectors*. 10 mai 2022. Vol. 15, pp. 107. DOI 10.1186/s13071-022-05230-w.
- QUINNELL, R. J. et COURTENAY, O., 2009. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology*. décembre 2009. Vol. 136, n° 14, pp. 1915-1934. DOI 10.1017/S0031182009991156.
- REAL, F., MORTARA, R. A. et RABINOVITCH, M., 2010. Fusion between Leishmania amazonensis and Leishmania major parasitophorous vacuoles: live imaging of coinfecting macrophages. *PLoS neglected tropical diseases*. 7 décembre 2010. Vol. 4, n° 12, pp. e905. DOI 10.1371/journal.pntd.0000905.
- RICHTER, SCHAARSCHMIDT-KIENER et KRUDEWIG, 2014. Ocular signs, diagnosis and long-term treatment with allopurinol in a cat with leishmaniasis. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. juin 2014. Vol. 156, n° 6, pp. 289-294. DOI 10.1024/0036-7281/a000593.

- RIVAS, A. K., ALCOVER, M., MARTÍNEZ-ORELLANA, P., MONTSERRAT-SANGRÀ, S., NACHUM-BIALA, Y., BARDAGÍ, M., FISA, R., RIERA, C., BANETH, G. et SOLANO-GALLEGO, L., 2018. Clinical and diagnostic aspects of feline cutaneous leishmaniosis in Venezuela. *Parasites & Vectors*. 20 mars 2018. Vol. 11, pp. 141. DOI 10.1186/s13071-018-2747-2.
- ROCHA, A. V. V. O., MORENO, B. F. S., CABRAL, A. D., LOUZEIRO, N. M., MIRANDA, L. M., SANTOS, V. M. B. D., COSTA, F. B., NOGUEIRA, R. M. S., MARCILI, A., SPERANÇA, M. A. et COSTA, A. P., 2019. Diagnosis and epidemiology of *Leishmania infantum* in domestic cats in an endemic area of the Amazon region, Brazil. *Veterinary Parasitology*. septembre 2019. Vol. 273, pp. 80-85. DOI 10.1016/j.vetpar.2019.08.007.
- ROGERS, M. E., ILG, T., NIKOLAEV, A. V., FERGUSON, M. A. J. et BATES, P. A., 2004. Transmission of cutaneous leishmaniasis by sand flies is enhanced by regurgitation of fPPG. *Nature*. 22 juillet 2004. Vol. 430, n° 6998, pp. 463-467. DOI 10.1038/nature02675.
- ROMBOLÀ, P., BARLOZZARI, G., CARVELLI, A., SCARPULLA, M., IACOPONI, F. et MACRÌ, G., 2021. Seroprevalence and risk factors associated with exposure to *Leishmania infantum* in dogs, in an endemic Mediterranean region. *PLOS ONE*. 4 janvier 2021. Vol. 16, n° 1, pp. e0244923. DOI 10.1371/journal.pone.0244923.
- ROSSI, E., BONGIORNO, G., CIOLLI, E., DI MUCCIO, T., SCALONE, A., GRAMICCIA, M., GRADONI, L. et MAROLI, M., 2008. Seasonal phenology, host-blood feeding preferences and natural *Leishmania* infection of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera, Psychodidae) in a high-endemic focus of canine leishmaniasis in Rome province, Italy. *Acta Tropica*. février 2008. Vol. 105, n° 2, pp. 158-165. DOI 10.1016/j.actatropica.2007.10.005.
- ROSSI, M. et FASEL, N., 2018. How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions! *International Immunology*. 10 mars 2018. Vol. 30, n° 3, pp. 103-111. DOI 10.1093/intimm/dxx075.
- ROSYPAL, A. C., TROY, G. C., ZAJAC, A. M., FRANK, Glenn et LINDSAY, David S., 2005. Transplacental transmission of a North American isolate of *Leishmania infantum* in an experimentally infected beagle. *The Journal of Parasitology*. août 2005. Vol. 91, n° 4, pp. 970-972. DOI 10.1645/GE-483R.1.
- ROUGERON, V., CATZEFLIS, F., HIDE, M., DE MEEÛS, T. et BAÑULS, A.-L., 2011. First clinical case of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* in a domestic cat from French Guiana. *Veterinary Parasitology*. 27 septembre 2011. Vol. 181, n° 2-4, pp. 325-328. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.04.028.
- RÜFENACHT, S., SAGER, H., MÜLLER, N., SCHAERER, V., HEIER, A., WELLE, M. M. et ROOSJE, P. J., 2005. Two cases of feline leishmaniosis in Switzerland. *The Veterinary Record*. 23 avril 2005. Vol. 156, n° 17, pp. 542-545. DOI 10.1136/vr.156.17.542.
- RUIZ-POSTIGO, J. A., JAIN, S., MIKHAILOV, A., MAIA-ELKHOURY, A. N., VALADAS, S., WARUSAVITHANA, S., OSMAN, M., LIN, Z., BESHAH, A., YAJIMA, A. et GASIMOV, E., 2021. Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. *Weekly epidemiological record*. 2021. N° 35.
- SACKS, D. et KAMHAWI, S., 2001. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in leishmaniasis. *Annual Review of Microbiology*. 2001. Vol. 55, pp. 453-483. DOI 10.1146/annurev.micro.55.1.453.

- SALES, K. G. S., COSTA, P. L., DE MORAIS, R. C. S., OTRANTO, D., BRANDÃO-FILHO, S. P., CAVALCANTI, M. P. et DANTAS-TORRES, F., 2015. Identification of phlebotomine sand fly blood meals by real-time PCR. *Parasites & Vectors*. 16 avril 2015. Vol. 8, pp. 230. DOI 10.1186/s13071-015-0840-3.
- SARKARI, B., HATAM, G. R., ADNANI, S. J. et ASGARI, Q., 2009. Seroprevalence of feline leishmaniasis in areas of Iran where *Leishmania infantum* is endemic. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. avril 2009. Vol. 103, n° 3, pp. 275-277. DOI 10.1179/136485909X398276.
- SAVIOLI, G., ARCHER, J., BRIANTI, E., BENELLI, G., SCHNYDER, M., IATTA, R., OTRANTO, D. et CANTACESSI, C., 2021. Serum amyloid A levels and alpha 2 and gamma globulins on serum protein electrophoresis in cats exposed to and infected with *Leishmania infantum*. *Parasites & Vectors*. 21 avril 2021. Vol. 14, n° 1, pp. 217. DOI 10.1186/s13071-021-04710-9.
- SCHÄFER, I., KOHN, B., VOLKMANN, M. et MÜLLER, E., 2021. Retrospective evaluation of vector-borne pathogens in cats living in Germany (2012-2020). *Parasites & Vectors*. 25 février 2021. Vol. 14, n° 1, pp. 123. DOI 10.1186/s13071-021-04628-2.
- SEMENZA, J. C. et SUK, J. E., 2018. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. *FEMS microbiology letters*. 1 février 2018. Vol. 365, n° 2. DOI 10.1093/femsle/fnx244.
- SERGENT, D. E., 1912. La leishmaniose à Alger. Infection simultanée d'un enfant, d'un chien et d'un chat dans la même habitation. *Bull. Soc. Path. Exot.* 5, 93-98. 1912.
- SILAGHI, C., KNAUS, M., RAPTI, D., KUSI, I., SHUKULLARI, E., HAMEL, D., PFISTER, K. et REHBEIN, S., 2014. Survey of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum*, haemotropic mycoplasmas and other arthropod-borne pathogens in cats from Albania. *Parasites & Vectors*. 11 février 2014. Vol. 7, pp. 62. DOI 10.1186/1756-3305-7-62.
- SILVA, F. L., OLIVEIRA, R. G., SILVA, T. M. A., XAVIER, M. N., NASCIMENTO, E. F. et SANTOS, R. L., 2009. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 9 mars 2009. Vol. 160, n° 1-2, pp. 55-59. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.10.079.
- SILVA, R. B. S., PORTELA, R. A., ARRUDA, L. F. B., FERREIRA, J. S., SOUTO, E. P. F., ARAÚJO, A. L., MADEIRA, M. F., DANTAS, A. F. M. et MELO, M. A., 2020. Natural Infection by *Leishmania infantum* in domestic cats (*Felis catus*) in a municipality of moderate transmission in the Brazilian semi-arid region. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*. 2020. Vol. 29, n° 4, pp. e016620. DOI 10.1590/S1984-29612020102.
- SILVEIRA NETO, L. D., MARCONDES, M., BILSLAND, E., MATOS, L. V. S., VIOL, M. A. et BRESCIANI, K. D. S., 2015. Clinical and epidemiological aspects of feline leishmaniasis in Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*. 10 juin 2015. Vol. 36, n° 3, pp. 1467. DOI 10.5433/1679-0359.2015v36n3p1467.
- SILVESTRINI, P., 2019. Dealing with leishmaniosis in dogs and cats. *Veterinary Record*. février 2019. Vol. 184, n° 8, pp. 254-255. DOI 10.1136/vr.l824.
- SIMÕES-MATTOS, L., MATTOS, M. R. F., TEIXEIRA, M. J., OLIVEIRA-LIMA, J. W., BEVILAQUA, C. M. L., PRATA-JÚNIOR, R. C., HOLANDA, C. M., RONDON, F. C. M., BASTOS, K. M. S., COÊLHO, Z. C. B., COÊLHO, I. C. B., BARRAL, A. et POMPEU, M. M. L., 2005. The susceptibility of domestic cats (*Felis catus*) to experimental infection with *Leishmania braziliensis*. *Veterinary Parasitology*. 28 février 2005. Vol. 127, n° 3-4, pp. 199-208. DOI 10.1016/j.vetpar.2004.10.008.

- SOARES, C. S. A., DUARTE, S. C. et SOUSA, S. R., 2016. What do we know about feline leishmaniosis? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2016. Vol. 18, n° 6, pp. 435-442. DOI 10.1177/1098612X15589358.
- SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G. et BANETH, G., 2009. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*. 28 octobre 2009. Vol. 165, n° 1-2, pp. 1-18. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.05.022.
- SOLANO-GALLEGO, L., MIRÓ, G., KOUTINAS, A., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., BOURDEAU, P., OLIVA, G., BANETH, G. et THE LEISHVET GROUP, 2011. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*. 20 mai 2011. Vol. 4, pp. 86. DOI 10.1186/1756-3305-4-86.
- SOLANO-GALLEGO, L., RODRÍGUEZ-CORTÉS, A., INIESTA, L., QUINTANA, J., PASTOR, J., ESPADA, Y., PORTÚS, M. et ALBEROLA, J., 2007. Cross-sectional serosurvey of feline leishmaniasis in ecoregions around the Northwestern Mediterranean. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. avril 2007. Vol. 76, n° 4, pp. 676-680.
- SPADA, E., CANZI, I., BAGGIANI, L., PEREGO, R., VITALE, F., MIGLIAZZO, A. et PROVERBIO, D., 2016. Prevalence of *Leishmania infantum* and co-infections in stray cats in northern Italy. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. avril 2016. Vol. 45, pp. 53-58. DOI 10.1016/j.cimid.2016.03.001.
- SPADA, E., PROVERBIO, D., MIGLIAZZO, A., DELLA PEPA, A., PEREGO, R. et BAGNAGATTI DE GIORGI, G., 2013. Serological and Molecular Evaluation of *Leishmania infantum* Infection in Stray Cats in a Nonendemic Area in Northern Italy. *ISRN parasitology*. 2013. Vol. 2013, pp. 916376. DOI 10.5402/2013/916376.
- SUNDAR, S. et OLLIARO, P. L., 2007. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. octobre 2007. Vol. 3, n° 5, pp. 733-740.
- SUNTER, J. et GULL, K., 2017. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biology*. 13 septembre 2017. Vol. 7, n° 9, pp. 170165. DOI 10.1098/rsob.170165.
- TABAR, M-D., NARANJO, C., DEHESA, A. et RODRÍGUEZ, M-C., 2022. Leishmaniosis in a cat with chronic diarrhea as the only clinical manifestation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2022. Vol. 36, n° 2, pp. 753-757. DOI 10.1111/jvim.16347.
- TAFURI, W. L., SANTOS, R. L., ARANTES, R. M. E., GONÇALVES, R., DE MELO, M. N., MICHALICK, M. S. M. et TAFURI, W. L., 2004. An alternative immunohistochemical method for detecting *Leishmania* amastigotes in paraffin-embedded canine tissues. *Journal of Immunological Methods*. septembre 2004. Vol. 292, n° 1-2, pp. 17-23. DOI 10.1016/j.jim.2004.05.009.
- TRAINOR, K. E., PORTER, B. F., LOGAN, K. S., HOFFMAN, R. J. et SNOWDEN, K. F., 2010. Eight cases of feline cutaneous leishmaniasis in Texas. *Veterinary Pathology*. novembre 2010. Vol. 47, n° 6, pp. 1076-1081. DOI 10.1177/0300985810382094.
- TRÁJER, A., BEDE-FAZEKAS, A., HUFNAGEL, L., HORVÁTH, L., BOBVOS, J. et PALDY, A., 2013. The effect of climate change on the potential distribution of the European *Phlebotomus* species. *Applied Ecology and Environmental Research*. 1 janvier 2013. Vol. 11, pp. 189-208.

TROTTA, M., NICETTO, M., FOGLIAZZA, A., MONTARSI, F., CALDIN, M., FURLANELLO, T. et SOLANO-GALLEGO, L., 2012. Detection of *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, and *rickettsiae* in ticks removed from dogs living in Italy. *Ticks and Tick-Borne Diseases*. décembre 2012. Vol. 3, n° 5-6, pp. 294-297. DOI 10.1016/j.ttbdis.2012.10.031.

VIOTI, G., DA SILVA, M. D., GALVIS-OVALLOS, F., ALVES, M. L., DA SILVA, D. T., LEONEL, J. A. F., PEREIRA, N. W. B., BENASSI, J. C., SPADA, J. C. P., MAIA, C., GALATI, E. A. B., STARKE-BUZETTI, W. A. et OLIVEIRA, T. M. F. S., 2021. Xenodiagnosis in four domestic cats naturally infected by *Leishmania infantum*. *Transboundary and Emerging Diseases*. 6 juillet 2021. DOI 10.1111/tbed.14216.

Annexes

Annexe 1 : Cahier d'observation clinique transmis à chacune des cliniques participant à l'étude

Etude Leishmaniose féline

◀Nom et Adresse ou Cachet du
Vétérinaire▶

**Enquête multicentrique sur la
prévalence de l'infection féline à
Leishmania infantum dans les
régions endémiques du bassin
méditerranéen**

CAHIER D'OBSERVATION

Version : *Draft 09 février 2021*

| Sponsor | Responsable d'étude & Moniteur France |
|---|---|
| Dr. Bettina Schunack/ Elanco Global Tel : +49.175.3017213 BETTINA.SCHUNACK@elancoah.com Dr Clarisse Ariza/ Elanco France Tel : +33 6 73 28 67 92 CLARISSE.ARIZA@elancoah.com | Dr. Emilie Bouhsira / ENVT Tél : +33 5 61 19 32 89 emilie.bouhsira@envt.fr |

| | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Case ID/ Nr de cas <input type="text"/> | FICHE D'INFORMATION DU PROPRIETAIRE | Country/ Pays: FRANCE |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|

| FICHE D'INFORMATION DU PROPRIETAIRE | | |
|--|------------------------------------|--|
| Nom de l'animal: | <input type="text"/> | |
| Nom du propriétaire: | <input type="text"/> <i>Nom</i> | <input type="text"/> <i>Prénom</i> |
| <p>Madame, Monsieur,</p> <p>La leishmaniose est une maladie chronique à manifestation cutanée, muqueuse et/ou viscérale qui peut être grave et généralement fatale sans traitement. Elle est due en France à un parasite (protozoaire) appelé <i>Leishmania infantum</i>. Elle est principalement transmise par la piqûre de petits moucheron appelés phlébotomes qui jouent le rôle de « vecteurs ». De nombreuses espèces animales peuvent être infectées, dont le chien, à moindre mesure le chat et l'Homme. Le chien et les canidés sauvages sont considérés comme des « réservoirs » du parasite et sont à l'origine de l'infection des phlébotomes. Certains chiens peuvent déclarer des signes cliniques et être malades. La répartition géographique de cette maladie dépend de celle des phlébotomes vecteurs et des mammifères réservoirs: elle est fréquente dans le pourtour du bassin méditerranéen et notamment le sud de la France. La prévalence de cette infection est cependant méconnue chez le chat.</p> <p>Avec votre vétérinaire, nous vous invitons à faire participer votre chat à une enquête de prévalence. Cette étude est conduite par l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse et le laboratoire Elanco afin d'évaluer la prévalence de la leishmaniose chez les chats. Les informations qui suivent vous aideront à comprendre les objectifs de l'étude. Veuillez les lire attentivement et demander à votre vétérinaire de vous expliquer tout ce que vous n'auriez pas parfaitement compris.</p> <p>➤ Informations relatives au déroulement de l'étude Cette étude vise à évaluer</p> <ul style="list-style-type: none"> la prévalence de l'infection à <i>L. infantum</i> chez les chats de différentes régions du sud de la France, par des tests sérologiques (Test d'immunofluorescence indirecte IFAT et ELISA) et à étudier l'association entre l'infection à <i>L. infantum</i> et deux autres maladies félines : le FeLV (ou leucose féline due au virus leucémogène félin) et le FIV (due au virus d'immunodéficience féline), comme facteurs de risque potentiels. <p>Une prise de sang sera effectuée pour collecter des échantillons de sérum et de sang pour vérifier l'état de santé des animaux.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous les chats doivent être âgés de plus d'un an, avoir des antécédents d'accès régulier à l'extérieur et ne pas avoir été traités avec un antiparasitaire externe ou un répulsif au cours du mois précédent le prélèvement. <p>Votre chat bénéficiera d'un examen clinique approfondi avant tout prélèvement.</p> <p>➤ Confidentialité En dehors de votre vétérinaire, seules les personnes désignées par l'ENVN et le laboratoire Elanco, promoteur de l'étude, ou les représentants des autorités sanitaires, auront accès aux données recueillies concernant votre chat au cours de cette étude. Ces personnes sont liées par le secret professionnel.</p> <p>Si vous avez d'autres questions concernant cette étude, votre vétérinaire y répondra immédiatement.</p> <p>Nous vous remercions de participer à cette étude.</p> <p>Bien sincèrement, Pr Vétérinaire E. Bouhsira</p> | | |
| Signature de l'investigateur: | <input type="text"/> | Date: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <i>jour mois année</i> |

| | | | | |
|---|---|------------------|--|---------------------|
| Case ID/ Nr de cas <input type="text"/> | CONSENTEMENT ECLAIRE DU PROPRIETAIRE | | Country/ Pays: <input type="text" value="FRANCE"/> | |
| COPIE A REMETTRE AU PROPRIETAIRE | | | | |
| Description de l'étude: | Enquête multicentrique sur la prévalence de l'infection féline à <i>Leishmania infantum</i> dans les régions endémiques du bassin méditerranéen | | | |
| Vétérinaire: | <input type="text"/> | | | |
| Nom de l'animal: | <input type="text"/> | N° du cas | <input type="text"/> | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Je, soussigné.e, certifie être le/la propriétaire (respectivement un représentant autorisé) de l'animal mentionné ci-dessus. 2. J'ai reçu, lu et compris la " Fiche d'Information du Propriétaire ". 3. Le vétérinaire a expliqué la nature de l'étude. Le vétérinaire a répondu à chacune de mes questions concernant l'étude 4. J'ai informé mon vétérinaire de tous les médicaments administrés à mon animal durant les 30 derniers jours, au mieux de mes connaissances. 5. J'autorise volontairement mon animal à participer à cette étude. 6. Je suis d'accord pour que le vétérinaire réalise un prélèvement de sang sur mon animal. 7. J'accepte de coopérer avec mon vétérinaire de façon à ce que l'étude soit menée conformément à toutes les instructions données. 8. J'accepte que des données personnelles soient intégrées et utilisées dans le cadre des études appropriées (incluant sans limite le transfert de données personnelles à d'autres membres du sponsor, aux représentants et personnes sous contrat avec le sponsor, et aux autorités vétérinaires à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union Européenne, en relation avec cette étude et les activités de recherche à venir d'Elanco) | | | | |
| Nom du propriétaire: | <input type="text"/> | | | |
| | <i>Nom</i> | | <i>Prénom</i> | |
| Signature : | <input type="text"/> | Date : | <input type="text"/> | |
| | | | <i>JJ</i> | <i>MM</i> <i>AA</i> |

| | | |
|--|---|---|
| Case ID/ Nr de cas <input type="text"/> | CONSENTEMENT ECLAIRE DU PROPRIETAIRE | Country/ Pays: <input type="text" value="FRANCE"/> |
|--|---|---|

| <i>COPIE A CONSERVER PAR L'INVESTIGATEUR</i> | | | |
|---|---|------------------|---|
| Description de l'étude: | Enquête multicentrique sur la prévalence de l'infection féline à <i>Leishmania infantum</i> dans les régions endémiques du bassin méditerranéen | | |
| Vétérinaire: | <input type="text"/> | | |
| Nom de l'animal: | <input type="text"/> | N° du cas | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Je, soussigné.e, certifie être le/la propriétaire (respectivement un représentant autorisé) de l'animal mentionné ci-dessus. 2. J'ai reçu, lu et compris la " Fiche d'Information du Propriétaire ". 3. Le vétérinaire a expliqué la nature de l'étude. Le vétérinaire a répondu à chacune de mes questions concernant l'étude 4. J'ai informé mon vétérinaire de tous les médicaments administrés à mon animal durant les 30 derniers jours, au mieux de mes connaissances. 5. J'autorise volontairement mon animal à participer à cette étude. 6. Je suis d'accord pour que le vétérinaire réalise un prélèvement de sang sur mon animal. 7. J'accepte de coopérer avec mon vétérinaire de façon à ce que l'étude soit menée conformément à toutes les instructions données. 8. J'accepte que des données personnelles soient intégrées et utilisées dans le cadre des études appropriées (incluant sans limite le transfert de données personnelles à d'autres membres du sponsor, aux représentants et personnes sous contrat avec le sponsor, et aux autorités vétérinaires à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union Européenne, en relation avec cette étude et les activités de recherche à venir d'Elanco) | | | |
| Nom du propriétaire: | <input type="text"/> | | |
| | <i>Nom</i> | <i>Prénom</i> | |
| Signature : | <input type="text"/> | Date : | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | | <i>JJ MM AA</i> | |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Case ID/ Nr de cas _____ | ANIMAL DATA COLLECTION FORM / FICHE CLINIQUE DE RENSEIGNEMENTS DE L'ANIMAL | Country/ Pays: FRANCE |
|------------------------------------|---|--|

| ANIMAL DETAILS / INFORMATIONS CONCERNANT L'ANIMAL | |
|---|---|
| Name / Nom (or microchip/ ou puce électronique) | _____ |
| Owner Address/ Adresse du propriétaire (ZIP code, address, City)/ (adresse, ville, CP) | _____ _____ _____ |
| Age / Âge | ____ <input type="checkbox"/> Mois / Months ____ <input type="checkbox"/> Ans/ Years |
| Breed / Race | _____ |
| Sex / Sexe | <input type="checkbox"/> Mâle / Male Neuter/ Castré(e): <input type="checkbox"/> Oui / Oui <input type="checkbox"/> Femelle/ Female <input type="checkbox"/> Non / No |

| INCLUSION CRITERIA / CRITERES D'INCLUSION | |
|---|---|
| Le chat a un historique d'accès régulier à l'extérieur /The cat has a history of regular outdoor access | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| Le chat a plus d'un an / The cat is older than one year | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| L'animal n'a pas été traité avec un antiparasitaire externe ou un répulsif au cours du mois précédent / The animal has not been treated with an ectoparasiticide or repellent in the previous month / | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |
| L'animal peut être inclus dans l'étude UNIQUEMENT si la réponse est «OUI» pour tous les critères d'inclusion/ Animal can be enrolled in the study ONLY if answer was "OUI" for all the inclusion criteria / | |
| Sur la base de cette section, l'animal est inclus dans l'étude Based on this section is the animal enrolled / | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui |

| | | | |
|---|--|-------------|---|
| Investigateur Signature/Initiale(s) | | Date | ____ / ____ / ____ J J M M A A |
|---|--|-------------|---|

| | | |
|---|---|---|
| Case ID/ Nr de cas <input type="text"/> | VETERINARY EXAMINATION / EXAMEN CLINIQUE VETERINAIRE | Country/ Pays: <input type="text" value="FRANCE"/> |
|---|---|---|

GENERAL CONDITION / ETAT GENERAL

| | | | |
|--|--|---|--|
| Signes généraux | Fièvre <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Muqueuses pâles <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Hépatosplénomégalie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Perte de poids <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Dysorexie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Ictère <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Asthénie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Anorexie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Lymphadénomégalie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Polyurie/Polydipsie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| Lésions cutanées | Ulcères <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Papules <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Nodules <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Croutes <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Pellicules <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Kystes hémorragiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Alopécie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Carcinome épidermoïde <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| Signes oculaires | Blépharite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Kératite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Conjonctivite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| | Uvéite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Ulcère cornéen <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Hyphéma <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| Signes oraux | Gingivostomatite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Ulcères <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| Signes digestifs | Vomissement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Diarrhée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Conjonctivite <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| Signes respiratoires | Dyspnée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Toux <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Ecoulement nasal <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| | Ecoulement Oculaire <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| Autres (ex., maladies chroniques, parasitoses,...) | <input type="checkbox"/> | | |

Autres tests (FeLV/FIV) (Préciser les résultats)

PRELEVEMENT:

| | |
|--|---|
| EDTA (PCR) 1 ml <input type="checkbox"/> | EDTA (CBC) <input type="checkbox"/> |
| SERUM (IFAT/ELISA/BP) 0, 5 ml <input type="checkbox"/> | Lithium Heparinate <input type="checkbox"/> |

Réalisé par (si autre que l'investigateur) :

| | | | |
|---|----------------------|-------------|---|
| Investigateur Signature/Initiale(s) | <input type="text"/> | Date | <input type="text" value="J"/> <input type="text" value="J"/> / <input type="text" value="M"/> <input type="text" value="M"/> / <input type="text" value="A"/> <input type="text" value="A"/> |
|---|----------------------|-------------|---|

| | | |
|---|--|--|
| Case ID/ Nr de cas <input type="text"/> | FICHE DE TRANSFERT DES PRELEVEMENTS SANGUINS POUR ANALYSE | Country/ Pays: <input type="text" value="FRANCE"/> |
|---|--|--|

| <i>A compléter par l'investigateur :</i> | |
|--|-----------------------------------|
| Investigateur : | Moniteur : |
| Dr. Vet.: | Dr. E. Bouhsira |
| Prélèvement(s) effectué(s) et envoyés : | |
| EDTA (PCR) 1 ml <input type="checkbox"/> | |
| SERUM (IFAT/ELISA/BP) 1 ml <input type="checkbox"/> | |
| Prélèvement envoyé à l'ENVT le (jj/mm/aa) : | par: <input type="checkbox"/> Dr. |
| <input style="width: 50px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 50px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 50px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> | <input type="checkbox"/> Autre : |
| Signature de l'investigateur : | |

NOM : VIGIER

PRÉNOM : JULIE

TITRE : Étude de la prévalence de la leishmaniose féline dans le sud de la France

La leishmaniose est une zoonose causée par des protozoaires du genre *Leishmania*, notamment *Leishmania infantum* dans le sud de l'Europe, transmis par la piqûre de phlébotomes femelles infectées. Elle représente un enjeu majeur de santé publique en étant la troisième maladie à transmission vectorielle la plus prévalente chez l'Homme après le paludisme et la filariose lymphatique. Bien que le chien soit considéré comme principal réservoir de *L. infantum*, la leishmaniose féline apparaît comme une maladie émergente avec de plus en plus de cas rapportés en zones endémiques, notamment dans les pays du pourtour méditerranéen. Cependant, le rôle épidémiologique du chat n'est pas totalement élucidé à ce jour et l'absence de consensus concernant les méthodes diagnostiques ne permet pas d'établir de façon précise la prévalence de l'affection chez cet hôte. Le travail de cette thèse consiste dans une première partie à répertorier les connaissances bibliographiques actuelles sur la leishmaniose féline; puis dans une deuxième partie, en une étude clinique conduite dans 10 départements du sud de la France afin de déterminer la prévalence et les facteurs de risque associés à l'infection par *L. infantum* chez les chats vivant dans le sud de la France.

Mots-clés : leishmaniose féline, *Leishmania*, zoonose, chat, prévalence, étude clinique

TITLE: Study of the prevalence of feline leishmaniasis in the south of France

Leishmaniosis is a zoonosis caused by protozoa belonging to the genus *Leishmania*, especially *Leishmania infantum* in southern Europe, and transmitted by the bite of infected female sandflies. This disease is a major public health concern and represents the third most prevalent human vector-borne disease, after malaria and lymphatic filariasis. Although the dog is considered as the main natural reservoir of *L. infantum*, feline leishmaniosis appears as an emergent disease with increasing cases reported in endemic areas, especially in the Mediterranean basin. However, the role of cats in the epidemiology of the disease remains still unclear and the lack of consensus regarding diagnostic techniques does not allow to establish an exact prevalence within the cat's population. This work consists in a review of the literature knowledge on feline leishmaniosis and in a clinical trial conducted in 10 departments of the south of France to assess the prevalence of the disease and the associated risk factors.

Keywords : feline leishmaniosis, *Leishmania*, zoonosis, cat, prevalence, clinical trial