



HAL
open science

Biologie, épidémiologie, clinique, diagnostic, traitement et prévention de la leishmaniose féline

Nadège Alavoine

► **To cite this version:**

Nadège Alavoine. Biologie, épidémiologie, clinique, diagnostic, traitement et prévention de la leishmaniose féline. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04814061

HAL Id: dumas-04814061

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04814061v1>

Submitted on 2 Dec 2024

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.

Copyright

Année 2020

**BIOLOGIE, ÉPIDÉMIOLOGIE, CLINIQUE, DIAGNOSTIC,
TRAITEMENT ET PRÉVENTION DE LA LEISHMANIOSE
FÉLINE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 10 novembre 2020

par

Nadège, Elodie, Claire ALAVOINE

sous la co-direction de

Radu BLAGA et Amaury BRIAND

Président du jury : M. Pascal GUERET

1^{er} Assesseur : M. Radu BLAGA

2nd Assesseur : Mme Christelle MAUREY-
GUENEC

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Maître de Conférences à l'EnvA

Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoullès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénéac Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laëticia, Praticien hospitalier
--	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associée - Dr Mîmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associée - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérange, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Gondonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattaché au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	---

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

À M. Pascal GUERET, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, je tiens à vous présenter mes hommages respectueux.

À M. Radu BLAGA et M. Amaury BRIAND, respectivement Maître de conférences à l'EnvA, et Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel à l'EnvA,

Pour avoir accepté de me guider dans ce travail dans la fonction de co-directeurs, pour vos conseils et votre soutien, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

À Mme Christelle MAUREY-GUENEC, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté le rôle d'assesseur de cette thèse et pour vos conseils, je vous exprime mes remerciements les plus sincères.

À ma famille (Guillaume compris),

Pour m'avoir encouragé jusqu'ici, tout simplement merci.

À mes amis,

Pour tous nos moments partagés et j'espère, ceux à venir, merci.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction	15
I – Biologie de la leishmaniose	17
1. Etiologie : Les parasites du genre <i>Leishmania</i>	17
A. Généralités : Taxonomie, historique et morphologie	17
a. Taxonomie	17
b. Historique.....	21
c. Morphologie.....	22
B. Cycle de vie	25
a. Au sein du vecteur	26
b. Au sein de l'hôte vertébré.....	28
C. Espèces de <i>Leishmania</i> retrouvées chez le chat	30
2. La transmission de <i>Leishmania</i>	30
A. Voies de transmission	30
a. Transmission vectorielle.....	30
b. Transmission non vectorielle	31
c. Conclusion chez le chat	32
B. Généralités sur les phlébotomes : Taxonomie, historique, morphologie, comportement et cycle de vie	32
a. Taxonomie	32
b. Historique.....	33
c. Morphologie.....	34
d. Comportement et cycle de vie	35
C. Le rôle des phlébotomes dans le cycle parasitaire	36
D. Relation entre phlébotome et espèce féline	37
a. Repas des phlébotomes sur le chat.....	37
b. Espèces de phlébotomes impliqués dans la transmission de <i>Leishmania</i> chez le chat en Europe.....	38
c. Fréquence des piqûres de phlébotomes chez le chat	38
d. Infectiosité du chat pour le phlébotome.....	38
e. Infectiosité du phlébotome pour le chat.....	39
3. Immunologie.....	40
A. Généralités sur la réaction immunitaire lors de l'infection par <i>Leishmania</i>	40
B. L'importance de l'équilibre entre réponse immunitaire cellulaire et humorale pour le devenir de l'infection.....	43
C. Réponse immunitaire propre au chat	47
II - Épidémiologie.....	51
1. Répartition géographique et temporelle	51
A. Des vecteurs.....	51
B. De la leishmaniose canine.....	53
C. De la leishmaniose féline.....	54
2. Prévalences et facteurs de prédisposition chez le chat	56
A. Prévalence de l'infection à <i>Leishmania</i> et facteurs prédisposants identifiés.....	56
a. Facteurs spatiaux et temporels.....	56
b. Pelage et race	57
c. Âge	58
d. Sexe et statut reproducteur	58

e. Dysimmunité.....	59
f. Statut clinique.....	60
g. Autres facteurs	60
B. Prévalence de la leishmaniose et facteurs prédisposants identifiés.....	61
a. Âge	61
b. Dysimmunités et co-infections.....	61
c. Race	62
d. Autres facteurs	62
3. Les rôles épidémiologiques des carnivores domestiques dans la leishmaniose	62
A. Terminologie et description des rôles épidémiologiques	62
B. Description du rôle de l'espèce canine.....	64
C. Rôle épidémiologique du chat	64
III - Clinique	68
1. Une infection souvent asymptomatique	68
2. Une maladie polymorphe.....	68
3. Signes cliniques associés à la leishmaniose féline	69
A. Cutanés, cutanéomuqueux et muqueux.....	69
B. Systémiques et viscéraux.....	76
C. Oculaires.....	78
IV - Diagnostic	81
1. Démarche diagnostique clinique.....	81
A. Bilan anamnestique et clinique	81
B. Anomalies lors d'examens complémentaires	81
C. Nécessité d'un ou plusieurs examens ciblés.....	84
2. Méthodes de diagnostic étiologique.....	85
A. Méthodes directes.....	85
a. Examen cytologique.....	85
b. Examen histologique et immunohistochimique.....	88
c. Culture parasitaire et inoculation	91
d. Xénodiagnostic.....	92
e. Biologie moléculaire.....	93
B. Méthodes indirectes	95
a. Sérologie.....	95
b. Mesure d'IFN- γ	106
c. Test cutané	106
C. Proposition d'une approche diagnostique chez un chat suspect de leishmaniose.....	106
3. Limites du diagnostic et conséquences sur les données épidémiologiques	109
V – Traitements et pronostic	111
1. Traitements couramment utilisés	111
A. Allopurinol.....	111
B. Antimoniote de méglumine	114
2. Pistes thérapeutiques explorées.....	116
3. Suivi et pronostic	117
A. En absence de traitement.....	117
B. Chez les animaux traités	118
VI – Prévention	122
1. Méthode de lutte globale contre les leishmanioses.....	122
2. Méthodes préventive propre au chat	123
A. Présentation des pyréthroïdes.....	123
B. Formulation et efficacité des pyréthroïdes chez le chat.....	124
C. Autres méthodes	126
Conclusion.....	127

Liste des références bibliographiques	129
Annexe 1	147
Annexe 2	169

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la morphologie des formes amastigote et promastigote des parasites <i>Leishmania</i> et de leurs principales structures.	23
Figure 2 : Photographies des formes amastigotes et promastigotes de <i>Leishmania infantum</i>	24
Figure 3 : Schéma du cycle hétéroxène de parasite <i>Leishmania</i> chez les mammifères.	25
Figure 4 : Schéma du développement de <i>Leishmania</i> dans le tractus digestif du phlébotome.	26
Figure 5 : Schéma du développement de <i>Leishmania</i> dans son hôte vertébré.	29
Figure 6 : Photographie microscopique d'un phlébotome femelle.	34
Figure 7 : Dessin de la tête et des pièces buccales d'un phlébotome femelle.	35
Figure 8 : Schématisation de la réponse immunitaire impliquant les lymphocytes T.	42
Figure 9 : Schématisation de la réponse immunitaire protectrice contre <i>Leishmania</i>	44
Figure 10 : Schématisation de la réponse immunitaire pathologique dirigée contre <i>Leishmania</i>	46
Figure 11 : Schématisation des mécanismes immunologiques propres aux chats suspectés lors d'infection par <i>Leishmania</i>	50
Figure 12 : Distribution Européenne des espèces <i>Phlebotomus ariasi</i> et <i>Phlebotomus perniciosus</i> en juillet 2019.	52
Figure 13 : Cartes de la répartition des cas autochtones de leishmaniose canine en France métropolitaine.	54
Figure 14 : Schéma des connaissances à acquérir avant de pouvoir déterminer le rôle épidémiologique du chat pour <i>L. infantum</i>	66
Figure 15 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique dues à <i>L. infantum</i>	72
Figure 16 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique dues à des espèces autres que <i>L. infantum</i>	73
Figure 17 : Photographies de lésions cutanées et cutanéomuqueuses observées après inoculation de 10^7 promastigotes de <i>L. braziliensis</i> par voie intradermique au niveau des oreilles. Les lésions sont indiquées par des flèches.	74
Figure 18 : Photographie d'une lésion croûteuse, pustulaire, dépigmentée et érythémateuse nasale chez un chat présentant une leishmaniose féline et un pemphigus foliacé.	75
Figure 19 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez un chat présentant une leishmaniose féline et un carcinome épidermoïde.	75

Figure 20 : Photographies de lésions oculaires chez des chats atteints de leishmaniose clinique.	80
Figure 21 : Profil de protéines sériques obtenues par électrophorèse chez un chat atteint de leishmaniose féline clinique.	83
Figure 22 : Etapes du diagnostic clinique de la leishmaniose féline.	85
Figure 23 : Photographies de lames cytologiques au microscope optique permettant le diagnostic de leishmaniose chez des chats suspects.	87
Figure 24 : Photographies de lames histologiques de biopsies réalisées chez des chats suspects cliniques de leishmaniose.	90
Figure 25 : Etapes principales de la culture parasitaire.	92
Figure 26 : Etapes principales de l'inoculation parasitaire.	92
Figure 27 : Photographies de promastigotes de <i>Leishmania</i> observés après dissection des intestins de phlébotomes dans le cadre d'études par xénodiagnostic à l'objectif x400 au microscope optique.	93
Figure 28 : Etapes principales du xénodiagnostic.	93
Figure 29 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode IFAT indirecte pour le diagnostic de <i>Leishmania</i> .	97
Figure 30 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode ELISA indirecte pour le diagnostic de <i>Leishmania</i> .	100
Figure 31 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode Western-Blot appliquée à la détection des anticorps dirigés contre <i>Leishmania</i> .	103
Figure 32 : Principe de fonctionnement de la méthode DAT pour le diagnostic de leishmaniose.	105
Figure 33 : Organigramme d'une proposition d'approche diagnostique chez un chat suspect de leishmaniose.	108
Figure 34 : Structure chimique de l'allopurinol.	112
Figure 35 : Lésions érythémateuses et alopéciques des oreilles et de la tête observées après l'initiation d'un traitement à l'allopurinol.	113
Figure 36 : Structure chimique de l'antimoniote de méglumine.	114
Figure 37 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 10 mg/kg PO BID) pendant dix-huit mois et à l'antimoniote de méglumine (posologie : 50 mg/kg SC SID) pendant trente jours.	118
Figure 38 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 20 mg/kg PO SID).	119
Figure 39 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 10 mg/kg PO BID).	120

Figure 40 : Structure chimique de la fluméthrine.....	125
Figure 41 : Structure chimique de l'imidaclopride.	126

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie des parasites du genre <i>Leishmania</i>	18
Tableau 2 : Nomenclature simplifiée des différentes espèces du genre <i>Leishmania</i> retrouvées chez les mammifères.	20
Tableau 3 : Taxonomie simplifiée des phlébotomes.	33
Tableau 4 : Distribution spatiale mondiale des principaux genres de phlébotomes vecteurs de parasites <i>Leishmania</i>	51
Tableau 5 : Répartition géographique des espèces <i>Leishmania</i> retrouvées chez des chats.....	55
Tableau 6 : Fréquence approximative des signes cutanés et cutanéomuqueux rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.	71
Tableau 7 : Fréquence approximative des signes systémiques et viscéraux rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.	77
Tableau 8 : Fréquence approximative des signes oculaires rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.	79
Tableau 9 : Sensibilité et spécificité du test IFAT en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti <i>et al.</i> (2017).	99
Tableau 10 : Sensibilité et spécificité du test ELISA en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti <i>et al.</i> (2017). ...	102
Tableau 11 : Sensibilité et spécificité du test WB en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti <i>et al.</i> , 2017.....	104
Tableau 12 : Protocoles d'injections de l'antimoniote de méglumine utilisés dans le traitement de la leishmaniose féline.	115
Tableau 13 : Recommandations sur le suivi des chats traités contre la leishmaniose.....	121

Liste des abréviations

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

AB : AntiBiotique

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

ADNk : Acide DésoxyRibonucléique kinétoplastique

AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

ALAT : ALanine AminoTransférase

ASAT : ASpartate AminoTransférase

APE : AntiParasitaire Externe

ARN : Acide RiboNucléique

ARNr : Acide RiboNucléique ribosomique

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

CK : Créatine Kinase

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

EBM : *Evidence-Based Medicine* (litt. : médecine fondée sur les faits)

ECDC : *European Centre for Disease prevention and Control* (litt. : centre pour la prévention et le contrôle des maladies)

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

EMTM : *Evans' Modified Tibie Medium* (litt. : milieu de Tibie modifié par Evans)

FeCOV : *Feline COronaVirus* (litt. : coronavirus félin)

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

Fe-SOD : *Iron SuperOxide Dismutase* (litt. : superoxide dismutase du fer)

FML : *Fucose-Mannose Ligand* (litt. : ligand fucose-mannose)

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

Hsp70 : *Heat shock protein 70* (litt. : protéine de choc thermique)

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

IFN : InterFéron

Ig : Immunoglobulines

IHA : *Indirect HemAgglutination* (litt. : hémagglutination indirecte)

IHC : ImmunoHistoChimie

IL : Interleukine

IM : IntraMusculaire

ITS : *Internal Transcribed Spacer* (litt. : espaceurs internes transcrits)

kDa : kiloDalton

LPG : LipoPhosphoGlycane

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

MLST : *MultiLocus Sequence Typing* (litt. : méthode de typage génomique multi locus)

nested-PCR : *nested Polymerase Chain Reaction* (litt. : PCR emboîtée ou nichée)

N-AHCC : *Nucleotide and Active Hexose Correlated Compound* (litt. : composé de nucléotides et de dérivé actif de l'hexaose)

ND : Nom Déposé

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

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

Gélose au sang NNN : gélose au sang Novy, McNeal, Nicolle

Nramp1 : *Natural resistance-associated macrophage protein 1*

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

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

Prot A : Protéine A

PSG : *Promastigote Secretory Gel* (litt. : gel sécrété par les promastigotes)

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

RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism* (litt. : polymorphisme de longueur des fragments de restriction)

RPCU : Rapport Protéines sur Créatinine Urinaire

RT : Reverse Transcriptase

SC : Sous-Cutanée

SDMA : *Symmetric DiMethyl Arginine* (litt. : diméthylarginine symétrique)

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

Slc11a1 : *SoLute Carrier family 11 a1*

SSU-ADNr : petite sous-unité d'acide désoxyribonucléique ribosomique

SSU-ARNr : petite sous-unité d'acide ribonucléique ribosomique

TGF : *Transforming Growth Factor* (litt. : facteur de croissance transformant)

Th : *T helper* (litt. : lymphocytes T auxiliaire)

TNF : *Tumor Necrosis Factor* (litt. : facteur nécrosant des tumeurs)

T_{reg} : *regulatory T cells* (litt. : lymphocytes T régulateurs)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

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

WHO : *World Health Organization* (litt. : organisation mondiale de la santé)

Introduction

Sous le nom de « leishmanioses » sont regroupés des parasitoses vectorisées dues aux parasites du genre *Leishmania*, des organismes eucaryotes unicellulaires capables d'infecter les cellules du système phagocytaire mononucléaire (Quinnell et Courtenay, 2009). Leurs vecteurs sont des insectes hématophages volants appartenant à la sous-famille des Phlebotominae, plus couramment appelés phlébotomes, répartis dans les zones tropicales, subtropicales et tempérées du Monde.

Les leishmanioses sont donc des maladies mondiales affectant l'humain comme les animaux. En médecine humaine, les leishmanioses sont d'ailleurs considérées comme des maladies émergentes négligées dont l'importance est majeure en raison d'une forte incidence mondiale concentrée principalement dans les pays en voie de développement (WHO, 2010a).

En médecine vétérinaire, lorsque l'on évoque la leishmaniose, on songe forcément à la leishmaniose canine puisque le chien est l'espèce réservoir principale du parasite *Leishmania infantum*, espèce avec un potentiel zoonotique. Chez le chien, cette maladie se déclare par des manifestations cliniques variées, allant des symptômes cutanés aux symptômes viscéraux, et pouvant conduire à la mort de l'animal. La leishmaniose canine est considérée comme un enjeu en médecine vétérinaire, d'autant plus que les traitements existants pour le chien ne permettent pas une élimination complète du parasite dans l'organisme. L'intérêt porté à cette maladie chez le chien a conduit à l'élaboration de nombreux insecticides ou répulsifs ainsi qu'à des vaccins utilisés dans un but préventif.

Les canidés ne sont cependant pas les seuls carnivores domestiques à être atteints par cette maladie. Le chat peut aussi être affecté par cette parasitose bien que l'incidence des cas rapportés soit très faible. Pourtant, de nombreuses études tendent à démontrer que l'infection n'est pas aussi rare que la maladie dans cette espèce.

Le faible nombre de cas cliniques décrits rend les connaissances sur cette maladie féline assez éparpillées. Le spectre des signes cliniques de la leishmaniose féline se rapproche *a priori* de celui de la leishmaniose canine, bien que ses limites ne soient pas encore connues. Par ailleurs, les méthodes diagnostiques et les traitements chez le chat sont dérivés de ceux appliqués chez le chien.

Le but de ce travail est de réunir les informations disponibles dans la littérature scientifique au sujet de la leishmaniose féline. On s'intéressera notamment à la biologie de l'infection, à la situation épidémiologique et au rôle épidémiologique de l'espèce féline, aux déclarations cliniques de la maladie, aux méthodes diagnostiques disponibles, aux recommandations thérapeutiques, au pronostic de la maladie ainsi qu'aux méthodes préventives existantes.

I – Biologie de la leishmaniose

1. Etiologie : Les parasites du genre *Leishmania*

A. Généralités : Taxonomie, historique et morphologie

a. Taxonomie

Les parasites du genre *Leishmania*, aussi appelés leishmanies, sont des organismes eucaryotes unicellulaires dont la taxonomie est détaillée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Taxonomie des parasites du genre *Leishmania*.

Cette taxonomie peut varier en fonction des études phylogéniques envisagées et des rangs taxonomiques attribués à chaque élément de la classification. Les cases grisées correspondant aux éléments de taxonomie pour lesquels les références manquent.

Le terme de Kinetoplastida peut aussi être utilisé pour désigner l'ordre selon la classification exposée.

Adaptée d'après Da Silveira Neto et al. (2015) et Maurico (2018).

Rang taxonomique par ordre décroissant	Nom du taxon	Nom alternatif	Définition	Référence
Empire	Eukaryota	Eucaryote	Présence d'un noyau au sein des cellules	Selon Cavalier-Smith (1998)
Règne	Protozoa	Protozoaire	Organismes unicellulaires	Selon Cavalier-Smith (2002)
Sous-règne	Excavata	Excavés	Organismes hétérotrophes (qui se nourrissent de composés organiques) et généralement flagellés	Selon Cavalier-Smith (2003)
Super-phylum	Discoba			
Phylum ou embranchement	Euglenozoa	Euglénozoaires	Présence de crêtes mitochondriales de forme discoïde	Selon Cavalier-Smith (1993)
Classe	Kinetoplastida ¹ ou Kinetoplastea ²	¹ Kinetoplastidés	¹ Organismes avec présence d'un kinétoplaste	¹ Selon Honigberg (1963) ² Selon Cavalier-Smith (1981)
Sous-classe	Metakinetoplastina			
Ordre	Trypanosomatida		Organismes présentant un seul flagelle	Selon Kent (1880)
Sous-ordre	Trypanosomatina			
Famille	Trypanosomatidae			Selon Doflein (1901)
Genre	<i>Leishmania</i>			Selon Ross (1903)

Le genre *Leishmania* est divisé en deux sous-genres principaux, *Leishmania* et *Viannia*, regroupés sous l'appellation d'« *Euleishmania* ». *Leishmania* et *Viannia* se différencient par la localisation du parasite dans le tractus digestif du vecteur. Les parasites du sous-genre *Leishmania* sont localisés dans l'intestin antérieur et moyen du vecteur, tandis que les parasites du sous-genre *Viannia* ont tendance à coloniser l'intestin postérieur. Un troisième sous-genre appelé « *Sauroleishmania* » appartenant aussi au groupe des « *Euleishmania* » regroupe presque exclusivement des espèces retrouvées chez des hôtes vertébrés de type reptile. Il existe encore d'autres espèces n'appartenant pas au groupe « *Euleishmania* » qui peuvent être rangées sous l'appellation de « *Paraleishmania* » (Da Silveira *et al.*, 2015 ; Maurico, 2018).

Les différents sous-genres de *Leishmania* comportent plusieurs complexes d'espèces qui présentent une forte similarité génétique entre elles. En l'absence de forte similarité génétique, certaines espèces ne sont pas organisées en complexe. Une liste non exhaustive de ces complexes et espèces retrouvées chez les mammifères est exposée dans le Tableau 2 (Da Silveira *et al.*, 2015 ; Maurico, 2018).

Tableau 2 : Nomenclature simplifiée des différentes espèces du genre *Leishmania* retrouvées chez les mammifères.

D'après Da Silveira Neto et al. (2015).

Sous-genre	Complexe	Espèces
<i>Leishmania</i>	Complexe <i>Leishmania donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>
		<i>Leishmania archibaldi</i>
		<i>Leishmania infantum</i> , synonyme <i>L. chagasi</i>
	Complexe <i>Leishmania major</i>	<i>Leishmania major</i>
		<i>Leishmania gerbilli</i>
		<i>Leishmania arabica</i>
		<i>Leishmania turanica</i>
	Complexe <i>Leishmania tropica</i>	<i>Leishmania tropica</i>
		<i>Leishmania killicki</i>
		<i>Leishmania arthiopica</i>
	Complexe <i>Leishmania mexicana</i>	<i>Leishmania mexicana</i> , synonyme <i>L. pifanoi</i>
		<i>Leishmania amazonensis</i> , synonyme <i>L. garnhami</i>
		<i>Leishmania aristidesi</i>
		<i>Leishmania venezuelensis</i>
		<i>Leishmania forattini</i>
Complexe <i>Leishmania enrietti</i> (non élucidé)	<i>Leishmania enrietti</i>	
<i>Viannia</i>	Complexe <i>Leishmania braziliensis</i>	<i>Leishmania braziliensis</i>
		<i>Leishmania peruviana</i>
	Complexe <i>Leishmania guyanensis</i>	<i>Leishmania guyanensis</i>
		<i>Leishmania panamensis</i>
		<i>Leishmania shawi</i>
	Espèces non rangées en complexes	<i>Leishmania naffi</i>
		<i>Leishmania lainsoni</i>
		<i>Leishmania lendenbergi</i>
		<i>Leishmania utigensis</i>
<i>Paraleishmania</i>	Espèces non rangées en complexes	<i>Leishmania colombiensis</i>
		<i>Leishmania equatoiensis</i>
		<i>Leishmania hertigi</i>
		<i>Leishmania herreri</i>
		<i>Leishmania deanei</i>

La taxonomie du genre *Leishmania* est très débattue et il existe de nombreuses situations permettant d'envisager une organisation différente de celle présentée en Tableau 2.

À titre d'exemple, *Leishmania chagasi*, retrouvée dans le « Nouveau Monde » (Amériques et Océanie) était autrefois considérée comme une espèce différente de *Leishmania infantum*, retrouvée dans l' « Ancien Monde » (Europe, Afrique et Asie). Par la suite, des analyses moléculaires ont montré qu'il s'agit d'un unique groupe monophylétique donc d'une seule et même espèce. Certains auteurs considèrent cependant que *L. chagasi* est une sous-espèce de *L. infantum* à cause de certaines différences phénotypiques et génotypiques (Quinnell et Courtenay, 2009).

Leishmania infantum peut être considérée comme une sous-espèce de *L. donovani*. On la désignerait alors en tant que *L. donovani infantum*. Cependant, cette nomenclature négligerait l'existence de variants isolés géographiquement et n'est donc pas fréquemment utilisée. De même, certains auteurs suggèrent que *L. venezuelensis* soit un variant de *L. mexicana* (Rivas *et al.*, 2018).

Au sein de l'espèce *Leishmania infantum*, on distingue différents profils par analyse du profil électrophorétique d'isoenzymes. Selon des accords internationaux, chaque profil porte le nom de zymodème et est classé suivant l'appellation MON (pour Montpellier, ville française où est située un centre de référence des leishmanioses) suivi d'un chiffre. On différencie deux groupes principaux de zymodèmes : « MON-1 » et « non-MON-1 ». « Non-MON-1 » regroupe les zymodèmes différents de « MON-1 ». Le zymodème « MON-1 » cause plus fréquemment des atteintes viscérales tandis que le groupe « non-MON-1 » cause plus souvent des atteintes cutanées. Si certains auteurs ont pu envisager de considérer ces deux groupes comme des espèces différentes, ce n'est pas le cas actuellement.

Des analyses par séquençage génétique proposent une organisation différente des espèces *Leishmania*. Ainsi, certaines espèces telles que *L. donovani*, *L. infantum* et *L. archibaldi* formeraient un continuum plutôt que des espèces distinctes. Selon ces analyses, *L. killicki* pourrait ne pas être considérée comme une espèce à part entière (El Baidouri *et al.*, 2013).

La taxonomie du genre *Leishmania* est d'autant plus ambiguë depuis que certains travaux mettent en évidence l'existence d'hybrides génétiques interspécifiques (Bates, 2008 ; Pereira *et al.*, 2020).

Il faut retenir de la taxonomie de *Leishmania* qu'elle est complexe et que les consensus sont difficiles à obtenir, d'autant plus que les avancées par caractérisation moléculaire et génomique sont encore en développement.

b. Historique

D'après Akhoundi *et al.* (2016), le premier ancêtre de *Leishmania* serait apparu au Jurassique, il y a 208 à 146 millions d'années, durant la période du Mésozoïque. Les premiers fossiles du genre *Leishmania* retrouvés dans des phlébotomes fossilisés datent du Crétacé il y a environ 100 millions d'années.

Les premières descriptions de maladies humaines pouvant être attribuées à *Leishmania* datent de l'an, 2 500 à 1 500 avant J.C., principalement en Afrique mais aussi en Amérique latine.

C'est au 18^e siècle que des descriptions plus détaillées de leishmaniose humaine cutanée et viscérale émergent. Le terme de « *kala azar* », ou fièvre noire en langue assamais, apparaît en Inde pour décrire la forme viscérale de la maladie (WHO, 2010b).

En 1901, le médecin militaire Sir W.B. Leishman identifie des organismes semblables à des trypanosomes depuis des frottis de rate chez un patient décédé de cette maladie. La même année, le médecin militaire Sir C. Donovan confirme la présence de ces organismes qui sont appelés corps de Leishman-Donovan. En 1903, le médecin militaire Sir Ross nomme cette espèce particulière *Leishmania donovani*.

À partir de cette identification initiale, plusieurs espèces du genre *Leishmania* sont identifiées, isolées, étudiées et leur relation avec leurs vecteurs, des phlébotomes, est mise en évidence. La première isolation d'un parasite du genre *Leishmania* chez un chien a lieu en 1908 par les bactériologistes C. Comte et C.J.H. Nicolle (Steverding, 2017).

Chez le chat, la première identification de *Leishmania* est réalisée à Alger par Sergent *et al.* en 1912 après isolation des parasites depuis un échantillon de moelle osseuse d'un chaton de 4 mois. Un enfant et un chien, présents dans la même habitation, étaient aussi infectés.

c. Morphologie

La morphologie des parasites *Leishmania* est similaire entre les différentes espèces.

Ce sont des protozoaires flagellés présentant deux formes, avec la conservation d'une architecture cellulaire basique avec la présence d'un flagelle, d'un corps basal, d'un kinétoplaste, d'un noyau ainsi que d'une poche flagellaire (Ashford, 2000 ; Bates, 2008 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015 ; Sunter et Gull, 2017). On différencie ainsi :

- Une forme amastigote (dépourvue de flagelle), ronde à fusiforme, mesurant entre 3 et 5 μm de diamètre, possédant un noyau unique, un kinétoplaste et un flagelle rudimentaire contenu dans une poche flagellaire. La poche flagellaire représente la seule interface entre le parasite et son environnement car il s'agit du seul site d'endocytose et d'exocytose. Cette forme est non motile, est retrouvée dans les cellules des hôtes mammifères en position intracellulaire, et est considérée comme responsable des pathologies observées.
- Une forme promastigote (présentant un flagelle en position antérieur), allongée, mesurant 5 à 15 μm de long, possédant un noyau unique et central, un kinétoplaste terminal et un flagelle fonctionnel bien développé permettant la propulsion ou l'attache. C'est la forme qui est retrouvée dans les vecteurs. Le flagelle des promastigotes est essentiel pour la motilité du parasite et est impliqué dans plusieurs mécanismes d'attache au vecteur. Parmi les promastigotes, on retrouve différents stades dont les promastigotes procycliques et les promastigotes métacycliques. Les promastigotes métacycliques sont plus grands en taille et possèdent des flagelles plus grands et plus motiles que les promastigotes procycliques.

Ces deux formes sont illustrées de manière schématique en [Figure 1](#) et par des photographies sous microscope en [Figure 2](#).

Figure 1 : Représentation schématique de la morphologie des formes amastigote et promastigote des parasites *Leishmania* et de leurs principales structures.

D'après Sunter et Gull (2017).

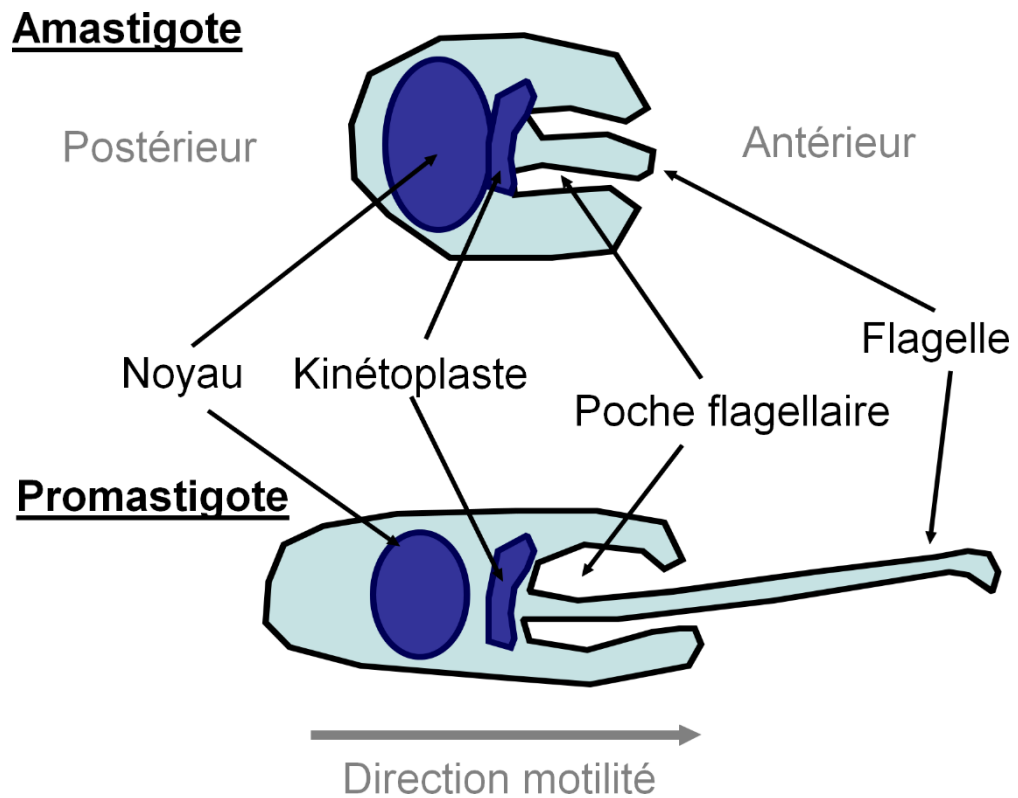
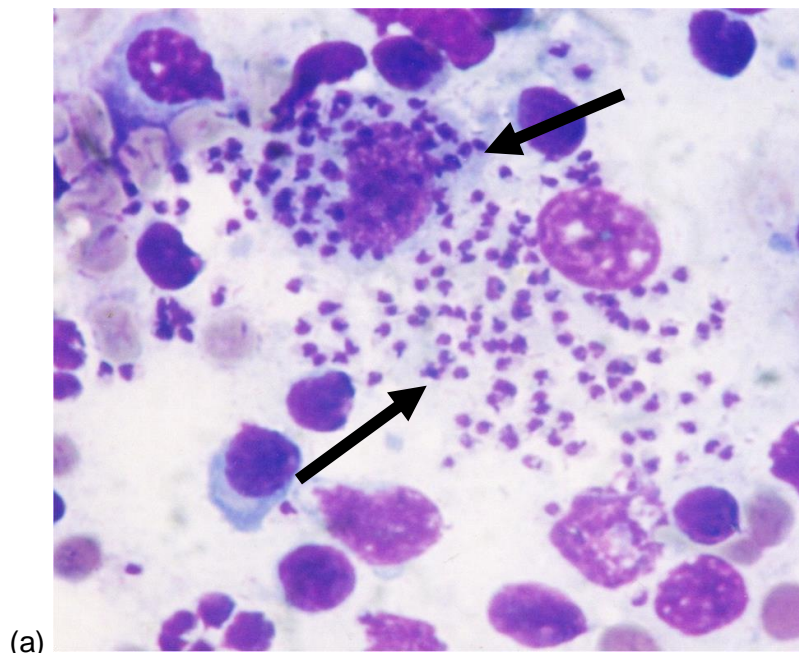


Figure 2 : Photographies des formes amastigotes et promastigotes de *Leishmania infantum*.

Les parasites sont indiqués par des flèches. Les photographies ont été prises en microscopie à immersion après étalement et coloration au Giemsa.

Les amastigotes (a) proviennent d'une ponction de moelle osseuse de chien infecté, l'objectif n'est pas spécifié. Source : Dantas-Torres (2008).

Les promastigotes (b) proviennent d'une culture sur milieu Nicolle observés à l'objectif x1 000. Source : Sousa M.C. et al. (2014)



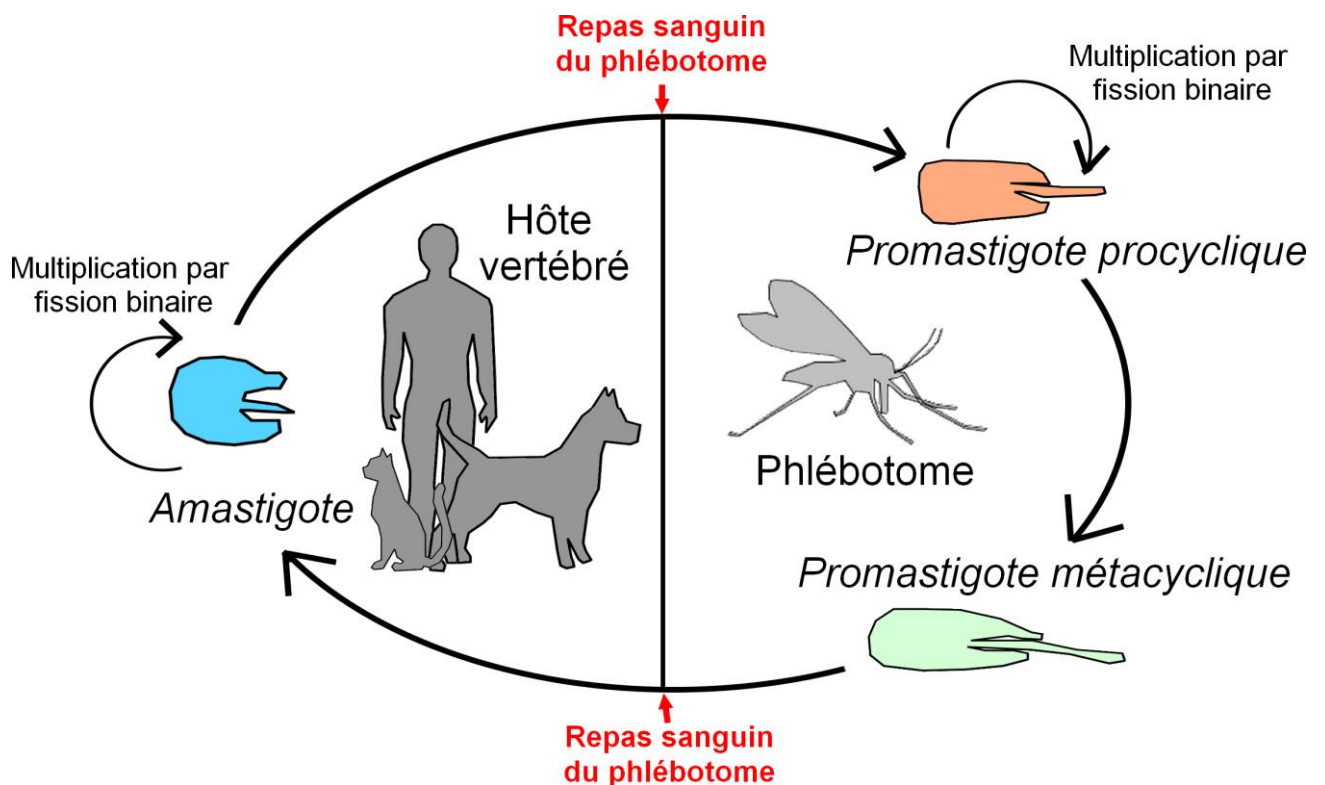
B. Cycle de vie

Leishmania est un parasite vectorisé. Son cycle hétéroxène, schématisé en [Figure 3](#), implique un vecteur biologique de type phlébotome (des arthropodes hématophages) ainsi qu'un hôte vertébré. La durée de ce cycle est variable car elle dépend des repas sanguins par les phlébotomes (Ashford, 2000 ; Bates, 2008 ; Quinnell et Courtenay, 2009 ; Baneth et Solano-Gallego, 2011 ; Dostalova et Volf, 2012 ; Da Silveira Neto *et al.*, 2015 ; Sunter et Gull, 2017).

Figure 3 : Schéma du cycle hétéroxène de parasite *Leishmania* chez les mammifères.

Parmi les hôtes vertébrés, on retrouve l'humain, le chien ou encore le chat. Dans un premier temps, un phlébotome naïf va s'infecter sur un hôte vertébré infecté et aspirer des *Leishmania* sous forme amastigote lors d'un repas sanguin. Ces amastigotes vont se différencier chez le phlébotome en promastigotes procycliques qui vont pouvoir se multiplier par fission binaire. Puis ces promastigotes procycliques vont se différencier en promastigotes métacycliques, infectieux pour l'hôte vertébré. Lors d'un prochain repas du phlébotome infecté, ces promastigotes métacycliques vont contaminer l'hôte vertébré et se différencieront en amastigotes au sein de leurs cellules. Les amastigotes vont se multiplier par fission binaire et provoquer l'éclatement cellulaire.

D'après Baneth et Solano-Gallego (2011) et Sunter et Gull (2017).



a. Au sein du vecteur

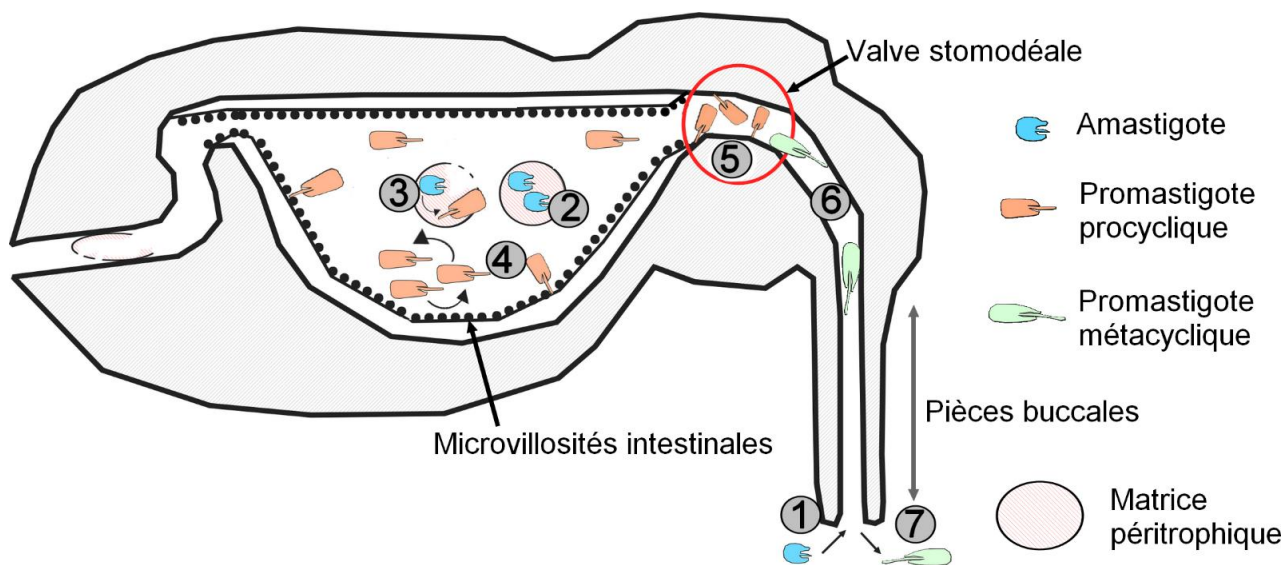
Un vecteur naïf rencontre le protozoaire lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré contaminé (Ashford, 2000 ; Bates, 2008 ; Dostalova et Volf, 2012 ; Sunter et Gull, 2017). Les macrophages de cet hôte sont infectés par la forme amastigote et sont accessibles pour le vecteur. Après ce repas, les amastigotes aspirés par le phlébotome, avec un mélange de sang et de lymphe, commencent à se différencier en promastigotes procycliques via le développement d'un flagelle fonctionnel, comme montré en Figure 4 (Dostalova et Volf, 2012). Ce flagelle possède un triple rôle nécessaire à la survie et au développement du parasite au sein de son vecteur : rôle de motilité, rôle d'attachement et rôle de tactisme (Sunter et Gull, 2017).

Figure 4 : Schéma du développement de *Leishmania* dans le tractus digestif du phlébotome.

L'intestin moyen du phlébotome est composé d'un épithélium monocouche doté de microvillosités.

L'intestin antérieur, dont la valve stomodéale, et l'intestin postérieur possèdent une couche de chitine. Le phlébotome ingère des amastigotes (1) lors de son repas sur un hôte vertébré infecté. Ces amastigotes sont contenus, avec le repas sanguin, dans une matrice péritrophique produite par le phlébotome (2). Les amastigotes se différencient en promastigotes procycliques (3) puis vont s'échapper de la matrice péritrophique dégradée par les enzymes intestinales et parasitaires. Une fois libérés dans les intestins, les promastigotes procycliques vont utiliser leurs flagelles pour s'attacher aux microvillosités intestinales, ou se multiplier (4). Les promastigotes procycliques vont ensuite se diriger vers l'intestin antérieur. Ils peuvent s'attacher à la couche chitineuse de la valve stomodéale ou se différencier en promastigote métacyclique (5). Lors d'un prochain repas sanguin, un reflux permet aux promastigotes métacycliques présents au niveau de la valve stomodéale (6) ou des pièces buccales de progresser jusqu'à l'hôte vertébré (7).

D'après Dostalova et Volf (2012).



Ce flagelle, dont le fonctionnement peut être associé à celui d'une hélice, est situé au pôle antérieur du corps cellulaire et va permettre le déplacement du parasite au sein de son environnement. Dans un premier temps, le flagelle va d'abord permettre au parasite d'échapper à la matrice péritrophique (Bates, 2008). Il s'agit d'une matrice composée de chitine et de glycoprotéines sécrétée par le phlébotome qui entoure le repas sanguin. Cette matrice, qui sépare le parasite de l'épithélium intestinal du vecteur, est ensuite partiellement digérée par les enzymes du vecteur puis est déféquée avec le reste de repas sanguin non digéré au bout de quatre jours environ. Il est donc nécessaire que le parasite s'en échappe afin d'assurer sa survie au sein du vecteur. D'autant plus que la matrice possède un « bouchon » en position antérieure qui empêche la progression du parasite vers l'intestin moyen thoracique jusqu'à sa dégradation par les enzymes du vecteur (Cantacessi *et al.*, 2015).

La différenciation de la forme amastigote vers la forme promastigote est initiée grâce à certains signaux tels que la modification de température, la différence de pH et d'autres signaux encore non élucidés (Dostalova et Volf, 2012). Ces signaux assurent que le processus de différenciation ait lieu au sein du vecteur et non pas dans l'hôte vertébré. Après une initiation de cette différenciation, des divisions cellulaires successives surviennent pour l'obtention *in fine* de cellules filles flagellées.

En parallèle de la différenciation, les parasites effectuent un déplacement spatial au sein du vecteur grâce aux propriétés motiles de leurs flagelles. Cette motilité se manifeste quand les parasites sont au niveau de l'intestin moyen, ou éventuellement au niveau de l'intestin postérieur. Les parasites se dirigent rostralement au vecteur, vers l'intestin moyen thoracique puis antérieur jusqu'aux pièces buccales (Sunter et Gull, 2017). Ces déplacements rétrogrades sont sous le contrôle d'un chémotactisme et d'un osmotactisme. Le chémotactisme dépend du gradient de sucre au sein du phlébotome (tactisme positif), de la salive du phlébotome (tactisme positif) ou encore de la présence d'ATP (tactisme négatif). L'osmotactisme dépend du gradient osmotique détecté par des protéines de type aquaglycéroporines présentes à la surface du parasite. Tous les mécanismes de tactisme du parasite au sein de l'hôte ne sont pas encore élucidés.

Le flagelle permet l'attachement aux microvillosités de l'intestin du vecteur afin de ne pas être déféqué lors de la digestion du repas sanguin. Cet attachement peut avoir lieu dès la sortie de la matrice péritrophique et fait intervenir le lipophosphoglycane (LPG), molécule permettant la fixation aux microvillosités intestinales de l'hôte (Bates, 2008 ; Dostalova et Volf, 2012 ; Sunter et Gull, 2017). Une fois au niveau de la valve stomodéale, jonction entre l'intestin moyen et antérieur, le parasite peut s'attacher aux cuticules chitineuses du phlébotome grâce à des hémidesmosomes. L'attachement à la valve stomodéale du vecteur est une position stratégique permettant un reflux des promastigotes vers l'hôte vertébré lors du repas du phlébotome. De plus, l'action de chitinases produites par le parasite dégrade la valve et facilite ce reflux.

La dernière étape de différenciation en promastigotes métacycliques est appelée métacyclogénèse. Cette métacyclogénèse a lieu 8 à 20 jours après ingestion par le vecteur et est induite par de nombreux signaux tels que la diminution du pH et des nutriments dans les parties plus rostrales du vecteur (Bates, 2008 ; Dostalova et Volf, 2012 ; Sunter et Gull, 2017). Cette étape permet d'adapter le parasite à sa vie au sein de l'hôte vertébré et ne concerne pas tous les parasites ingérés. Il faut qu'une forte proportion de parasites subisse cette transformation (au moins 50% des parasites ingérés) pour que la transmission à un hôte vertébré ait lieu (Bates, 2008).

La durée entre le moment de l'infection initiale du phlébotome et le repas sanguin sur un hôte vertébré conditionne la délivrance du parasite à l'hôte vertébré. En effet, il faut que la métacyclogénèse ait eu lieu mais que le phlébotome n'ait pas succombé à l'infection massive par les parasites qui altèrent ses capacités d'absorption intestinales (Bates, 2008). Lorsque cette durée est optimale, des modifications du comportement des phlébotomes infectés sont remarqués : Ils ont tendance à se nourrir plus fréquemment et, lorsqu'ils sont interrompus au moment d'un repas, vont reprendre le repas plus fréquemment que des phlébotomes non parasités (Bates, 2008). Les mécanismes à l'origine de ces modifications comportementales n'ont pas encore été identifiés. Une hypothèse suggérée est que l'absorption intestinale du repas sanguin étant altérée par l'obstruction intestinale parasitaire, une attitude persistante de repas est adoptée. Cette obstruction serait facilitée par la sécrétion d'un gel sécrété par les promastigote (abrégé PSG pour *Promastigote Secretory Gel* en anglais).

b. Au sein de l'hôte vertébré

Lorsqu'un phlébotome infecté réalise un repas sanguin sur un hôte vertébré, les promastigotes métacycliques sont inoculés au site de pique (Baneth et Solano-Gallego, 2011).

Les promastigotes sont capables d'infecter les cellules du système phagocytaire mononucléaire (Rittig et Bogdan, 2000). Ces cellules comprennent : les monocytes, les macrophages, les histiocytes, les ostéoclastes ou encore les microgliocytes. Globalement, il s'agit de toutes les cellules dérivant des macrophages, circulantes ou résidentes, des tissus tels que les cellules de Küpffer du foie. On les retrouve dans de nombreux tissus et organes (système nerveux, tissu adipeux, rate, foie, poumons, nœuds lymphatiques, etc.). Les cellules du système phagocytaire mononucléaire ne sont cependant pas les seules à pouvoir être infectées par les parasites *Leishmania*. On retrouve plus rarement des cellules infectées appartenant aux polynucléaires (tels que les neutrophiles ou éosinophiles) ou encore d'autres types cellulaires dont parfois des cellules néoplasiques.

Les principales cellules rencontrées au niveau du site d'inoculation sont les macrophages. Par ailleurs, les promastigotes de l'espèce *L. infantum* sont capables d'infecter les macrophages de plusieurs espèces animales différentes avec une infectiosité similaire, notamment ceux de l'humain et du chien (Maia *et al.*, 2007).

Peu d'informations sont disponibles sur le site exact d'infection des cellules de l'hôte vertébré par les parasites (Sunter et Gull, 2017). Une première hypothèse suggère que la pique cause le recrutement de macrophages qui vont alors phagocyter les promastigotes libérés et donc s'infecter. Une seconde hypothèse suggère que les promastigotes métacycliques, du fait de leur motilité et de leur capacité à migrer à travers la matrice de collagène, vont migrer dans l'hôte à la rencontre de macrophages éloignés du site de pique. Il ne peut être exclu que ces deux phénomènes aient lieu simultanément.

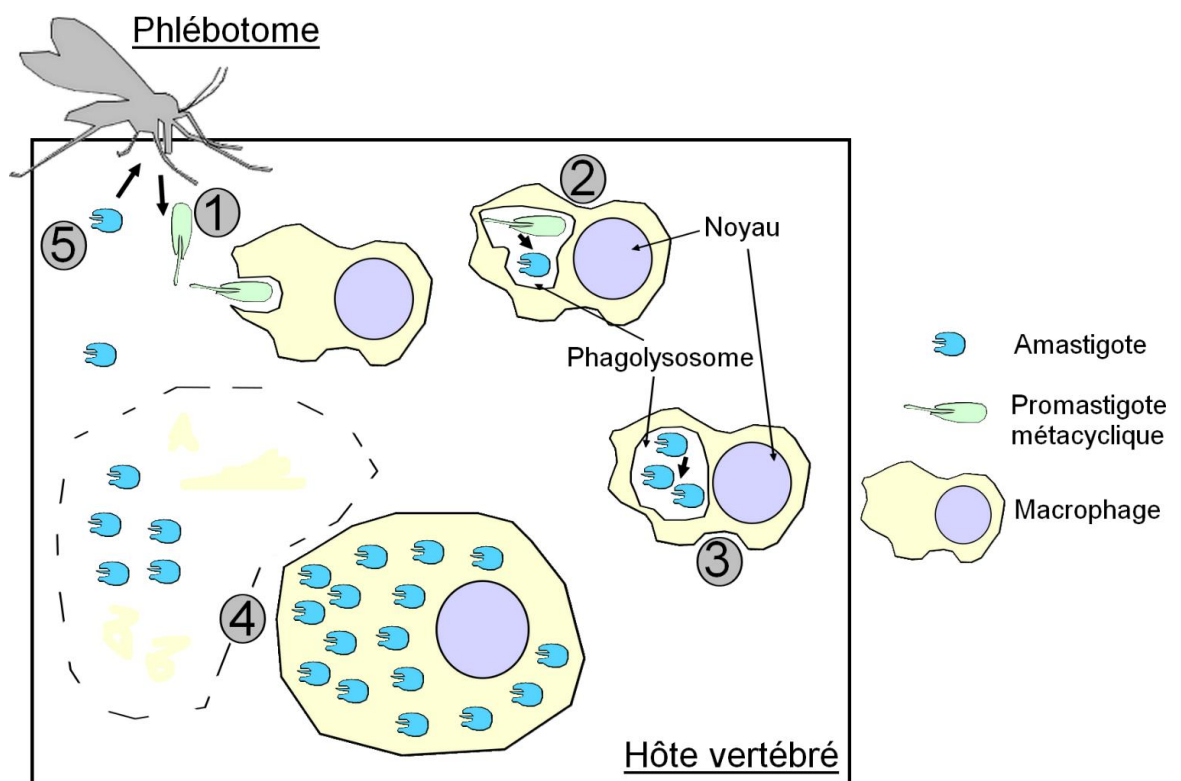
Une fois au sein des macrophages, les promastigotes se différencient en forme amastigotes (Baneth et Solano-Gallego, 2011 ; Sunter et Gull, 2017). Cette modification de forme permet une augmentation de la résistance du parasite par diminution de la surface parasitaire exposée au contenu de la vacuole de phagocytose. Les autres modifications des organites de la forme amastigote permettent sa survie au sein de son environnement. Une fois dans les vacuoles

de phagocytose, les amastigotes peuvent se déplacer vers le cytoplasme et se multiplier par fission binaire jusqu'à causer l'éclatement des cellules. Cet éclatement permet la dissémination des parasites aux cellules adjacentes (Da Silveira Neto *et al.*, 2015). Les amastigotes ainsi libérés vont pouvoir infecter les autres cellules du système phagocytaire mononucléaire où elles pourront se multiplier et causer un nouvel éclatement. Ces étapes sont exposées en Figure 5.

Figure 5 : Schéma du développement de *Leishmania* dans son hôte vertébré.

Dans ce schéma, seules les interactions avec les macrophages sont représentées. Lors d'un repas sanguin, les phlébotomes peuvent transmettre des promastigotes métacycliques à l'hôte vertébré (1). Ces promastigotes vont être phagocytés par des macrophages dans une vacuole de type phagolysosome. Une fois phagocytés, les promastigotes vont pouvoir se différencier en amastigotes (2). Les amastigotes se multiplient par fission binaire (3), peuvent migrer dans le cytoplasme et vont provoquer l'éclatement cellulaire (4). Les amastigotes libérés vont aller infecter des cellules adjacentes ou peuvent être aspirés par un phlébotome au moment de son repas (5).

D'après Baneth et Solano-Gallego (2011) et Sunter et Gull (2017).



Le parasite disséminé dans l'organisme peut être retrouvé dans le sang périphérique et la peau où il est alors accessible pour les phlébotomes. Il peut aussi être localisé dans les organes

internes dont le tractus génital, dans les conjonctives ou encore dans des fluides tels que la salive ou le sperme (Quinnell et Courtenay, 2009).

La densité parasitaire retrouvée dans les différents tissus dépend en partie du tropisme de l'espèce infectante. Par exemple, *L. major* infiltre de manière modérée le derme au niveau de lésions dermatologiques qu'il provoque chez l'humain, tandis que *L. infantum* infiltre de manière importante ces lésions (Boussoffara *et al.*, 2019).

C. Espèces de *Leishmania* retrouvées chez le chat

Parmi les nombreuses espèces explicitées dans le Tableau 2, seules sept ont été isolées et identifiées chez le chat (Pasa *et al.*, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a) :

- Dans l' « Ancien Monde » : *L. infantum* principalement, ainsi que *L. major* et *L. tropica*.
- Dans le « Nouveau Monde » : *L. infantum*, *L. mexicana*, *L. venezuelensis*, *L. braziliensis* et *amazonensis*.

D'après Pennisi *et al.* (2015a), les souches de *L. infantum* retrouvées chez le chat ne sont pas distinctes génétiquement et phénotypiquement des souches retrouvées chez les chiens des mêmes aires géographiques.

En Europe, on retrouve chez les souches de *Leishmania* isolées chez le chat les zymodèmes MON-1, principalement, ainsi que MON-72 et MON-201. Ces zymodèmes correspondent à ceux des souches parasitaires isolées depuis des chiens des mêmes zones.

Plus récemment, les résultats de Pereira *et al.* (2020) confirment qu'il n'existe pas de différences phylogénétiques entre les souches retrouvées chez les chats et celles des chiens, des humains et des phlébotomes des mêmes aires, après analyse génétique par méthode de typage génomique multi locus (abrégée MLST) réalisée sur 21 souches différentes de parasites.

2. La transmission de *Leishmania*

A. Voies de transmission

a. Transmission vectorielle

- *Phlébotomes*

La transmission de *Leishmania* à son hôte vertébré s'effectue presque exclusivement par la piqûre de phlébotome, un arthropode hématophage, lors de son repas sanguin. Seule la femelle phlébotome réalise ce repas sanguin.

Cette transmission vectorielle par le phlébotome est détaillée par la suite dans les sections **I.2.B** et **I.2.C**.

- *Autres vecteurs*

Bien que les phlébotomes soient les seuls vecteurs biologiquement adaptés à la transmission de *Leishmania*, d'autres arthropodes hématophages sont soupçonnés de réaliser cette transmission (Baneth *et al.*, 2008 ; Quinnell et Courtenay, 2009). En effet, des tiques (*Rhicephalus sanguineus*) et puces (*Ctenocephalides spp.*) ont été identifiées comme porteuses de l'ADN de parasites *Leishmania*. La transmission d'ADN de *Leishmania* depuis un hôte vertébré vers ces ectoparasites est démontrée, notamment chez le chat (Quinnell et Courtenay, 2009). Par ailleurs, chez le chat l'ADN de *L. infantum* est l'ADN de pathogène le plus fréquemment retrouvé chez les tiques (devant l'ADN de *Hepatozoon felis*, les piroplasmides, *Ehrlichia*, *Anaplasma spp.*, *Rickettsia spp.*, *Bartonella spp.*, et *Mycoplasma spp.*) dans deux études menées en Italie (Persichetti *et al.*, 2016 ; Pennisi *et al.*, 2015c). Cependant, la transmission de *Leishmania* des ectoparasites vers un hôte vertébré, ou encore la capacité du parasite à réaliser sa métacyclogénèse au sein de ces ectoparasites, ne sont pas encore démontrées jusqu'à présent.

b. Transmission non vectorielle

Bien que la transmission vectorielle par la pique de phlébotome soit le mode de transmission quasiment exclusif de la leishmaniose, des cas d'infections naturelles par d'autres modes de transmission sont rapportés chez différentes espèces d'hôtes vertébrés (Pennisi, 2015).

En régions endémiques, si ces modes de transmission sont considérés comme mineurs, il est important d'en considérer l'existence notamment dans le cadre de l'activité de vétérinaire praticien, de médecin ou encore d'éleveur. Dans les régions non-endémiques, où les espèces vectrices sont rares ou absentes donc que leur capacité vectorielle est considérée comme faible à nulle, ces voies sont d'intérêt primaire puisqu'elles peuvent y entretenir l'infection, voir la propager (Bourdoiseau et Chermette, 2015 ; Pennisi, 2015).

C'est d'ailleurs en aires non endémiques que ces modes de transmission alternatifs ont été mis en évidence. Un exemple particulier de propagation de l'infection en aire non-endémique est celui d'un chenil de chasse aux Etats-Unis où de nombreux chiens étaient atteints de leishmaniose canine en absence de facteur identifié tels que des phlébotomes ou humains infectés. Cet exemple suggérait l'existence d'une possible transmission non-vectorielle entre ces chiens avant que de tels modes ne soient découverts (Baneth *et al.*, 2008).

Parmi les modes de transmission non-vectorielle, on retrouve la transmission par transfusion sanguine rapportée chez le chien et l'humain, la transmission par matériel contaminé telles que des aiguilles chez l'humain et la transplantation d'organe infecté chez l'humain, la transmission vénérienne et verticale chez l'humain et le chien (Baneth *et al.*, 2008 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015 ; Pennisi, 2015).

En médecine humaine, le sang de chaque individu est testé pour différents pathogènes en fonction de préoccupations majeures (VIH, hépatite B et C, *Treponema pallidum*) et non pas pour tous les pathogènes transmissibles. Les raisons de cette sélection sont principalement financières. Une sélection des donneurs est aussi réalisée sur leur historique de voyage, sexuel et médical afin de limiter une transmission de pathogènes potentiels. En aire endémique, il est cependant conseillé de réaliser un dépistage de leishmaniose sur un échantillon de sang du donneur avant de

réaliser une transfusion. Cette logique s'applique aussi en médecine vétérinaire, bien qu'elle soit moins fréquemment mise en place (Pennisi *et al.*, 2015b).

L'existence d'une transmission verticale (de la mère à ses petits) ou congénitale a été rapportée chez l'humain en conditions naturelles, les souris et les chiens en conditions expérimentales. Cette transmission est considérée comme étant *in utero* et plus précisément transplacentaire. En effet, des parasites ont été détectés dans des échantillons de placenta. Chez le chien, les résultats sur l'existence d'une transmission verticale en conditions naturelles sont contradictoires selon les cas d'études (Andrade *et al.*, 2002 ; Baneth *et al.*, 2008 ; Da Silva *et al.*, 2009).

Le tropisme de certaines espèces de *Leishmania*, telle que *Leishmania chagasi*, pour le système génital mâle (épididyme, prépuce, gland du pénis) conduit à l'excrétion intermittente du parasite dans le sperme. En absence d'arthropodes vecteurs dans l'environnement, des chiennes femelles mises en contact dans un but reproductif avec des chiens mâles infectés peuvent se séroconvertir pour l'infection (Silva *et al.*, 2009). De même, le parasite présente un tropisme pour le système génital femelle où une forte charge parasitaire y est retrouvée, à l'exception des ovaires. En conditions expérimentales, des souris femelles infectées ont pu transmettre l'infection à des mâles avec lesquels elle partageait la même cage (Gomes De Oliveira *et al.*, 2015).

Une transmission directe entre chien et homme ou inter-chiens est aussi envisagée. Cette hypothèse est basée sur le risque potentiel représenté par les ulcères cutanés ou muqueux contenant un nombre important de macrophages infectés. Elle n'est cependant pas démontrée ou décrite dans la littérature scientifique et est peu probable du fait de la faible résistance des parasites au milieu extérieur (Bourdoiseau et Chermette, 2015).

c. Conclusion chez le chat

Chez le chat, en l'état actuel des connaissances, aucun autre mode de transmission n'a été rapporté en dehors de la transmission vectorielle par les phlébotomes. La relation entre chat et phlébotome est détaillée en section **I.2.D**. Néanmoins, en appliquant les observations faites depuis les autres espèces mammifères, certaines précautions sont nécessaires vis-à-vis des transfusions sanguines. Il est d'ailleurs recommandé de réaliser des tests de dépistage sur le sang des chats donateurs vivant en aire endémique de leishmaniose (Pennisi et Persichetti, 2018).

B. Généralités sur les phlébotomes : Taxonomie, historique, morphologie, comportement et cycle de vie

a. Taxonomie

Les phlébotomes sont des insectes hématophages dont la taxonomie est explicitée en Tableau 3.

Tableau 3 : Taxonomie simplifiée des phlébotomes.

Seules les définitions d'*Animalia*, *Pterygota* et *Diptera* sont explicitées.

D'après Mehlhorn (2001) et Bayer (2020).

Rang taxonomique par ordre décroissant	Nom(s) du taxon	Définition
Empire	Eukaryota	
Règne	Animalia	Organismes hétérotrophes (d'après Linné, 1758)
Sous-règne	Eumetazoa ou eumétazoaires	
Phylum ou Embranchement	Arthropoda ou arthropodes	
Sous-phylum	Tracheata , ou Antennata	
Classe	Insectea , Insecta, Hexapoda, insectes ou hexapodes	
Sous-classe	Pterygota	Insectes volants
Ordre	Diptera	Insectes à 2 paires d'ailes, la deuxième étant transformée en balancier
Sous-ordre	Nematocera ou nématocères	
Famille	Psychodidae	
Sous-famille	Phlebotominae ou phlébotomes	

b. Historique

Les plus vieux fossiles de phlébotomes retrouvés à ce jour datent d'environ 120 millions d'années. Il existe environ 700 à 1 000 espèces dont seulement approximativement 70 sont des vecteurs avérés ou suspectés de pathogènes (Da Silveira Neto *et al.*, 2015). On retrouve parmi eux les genres suivants :

- Le genre *Lutzomyia* (abrégé *Lu.*), retrouvé en Amérique Centrale et du Sud.
- Les genres *Phlebotomus* (abrégé *P.*), *Sergentomyia* (abrégé *S.*) et *Chinus* (abrégé *C.*) retrouvés en Afrique, Asie et Europe.

c. Morphologie

Les phlébotomes, ou « *sandflies* » en anglais, sont des insectes de petite taille d'aspect bossu, jaunâtre et velus comme visualisé en Figure 6. Les adultes mesurent en général moins de 2,5 mm de long, possèdent de longues pattes grêles, de nombreuses écailles longues et fines sur le corps ainsi que sur les ailes, d'où leur apparence velue. La tête est allongée, possède des yeux bien développés ainsi que des antennes. Leurs ailes sont lancéolées et sont portées en un « V » caractéristique au-dessus du corps lorsqu'elles sont au repos. Les parties buccales, représentées en Figure 7, sont moins développées chez le mâle que chez la femelle et sont aussi longues que la tête. On différencie plus aisément les deux sexes à la forme de leur abdomen notamment car l'abdomen du mâle est plus fin que celui de la femelle et présente des épines à son extrémité (Leger et Depaquit, 2001 ; Mehlhorn, 2001).

Figure 6 : Photographie microscopique d'un phlébotome femelle.

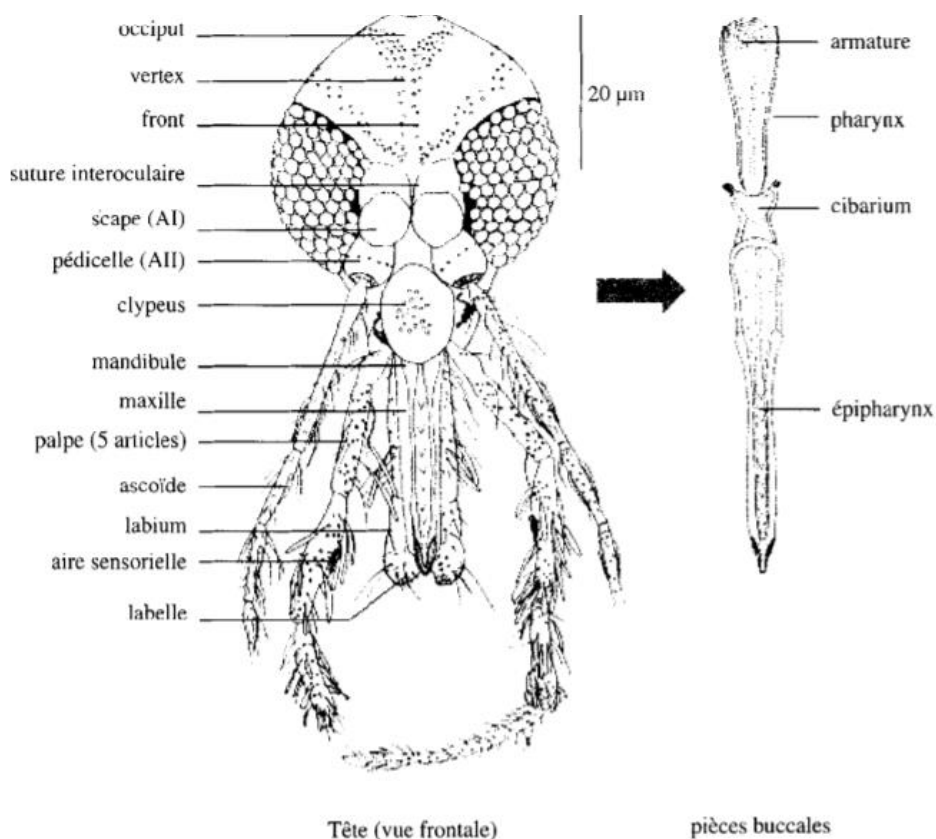
L'objectif ou l'échelle n'est pas spécifiée. La morphologie bossue, jaunâtre et velu peut être observée.

Source : Hailu et al. (2005).



Figure 7 : Dessin de la tête et des pièces buccales d'un phlébotome femelle.

Source : Leger et Depaquit (2001).



d. Comportement et cycle de vie

Chez les phlébotomes, seules les femelles sont hématoiphages et principalement mammophiles. Elles peuvent aussi se nourrir de sucres de plantes ou de suc de pucerons, comme les mâles, ou puiser leur repas sanguin dans des espèces non mammifères (Leger et Depaquit, 2001 ; Mehlhorn, 2001 ; Bates, 2008).

Leur piqûre peut être ressentie comme douloureuse en comparaison aux moustiques. Ceci est dû au fait qu'elles s'alimentent à l'aide de leurs mâchoires et mandibules depuis une petite mare de sang obtenue par dilacération de la peau. Elles maintiennent le sang liquide à l'aide de facteurs anticoagulants contenus dans leur salive dont des enzymes de type aprotase (Cantacessi *et al.*, 2015). En plus du sang, de la lymphe est aussi ingérée. En raison de ce type d'alimentation hématoiphage, on les qualifie de telmophage (Leger et Depaquit, 2001).

La reproduction des phlébotomes a lieu en général à proximité ou directement sur les vertébrés (Leger et Depaquit, 2001 ; Mehlhorn, 2001). La digestion des repas sanguins 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 débris organiques et de micro-organisme et deviennent des adultes après le passage par quatre stades larvaires et un stade de nymphe. En cas de conditions défavorables, une période de diapause peut avoir lieu et prolonger la durée du cycle de vie de plusieurs mois. En moyenne, le cycle de vie (de l'œuf à l'œuf) dure 20 à 50 jours.

Les femelles phlébotomes ont une durée de vie moyenne de quinze jours à deux mois. Dans le cas de la leishmaniose, cette durée de vie est compatible avec la possibilité de se faire infecter par le parasite, de lui permettre de se multiplier et de se différencier au sein du tractus digestif puis de le transmettre à un hôte vertébré au cours d'un prochain repas (Leger et Depaquit, 2001).

Les phlébotomes adultes sont actifs à partir du crépuscule et se reposent la journée dans des environnements sombres, frais et relativement humides (Leger et Depaquit, 2001). Ils parcourent de courtes distances d'environ 100 à 200 mètres, exceptionnellement jusqu'à deux kilomètres. Leur vol est décrit comme heurté et silencieux.

Les phlébotomes vivent dans des environnements relativement chauds (à partir de 19-20°C), humides (humidité relative de 80%) et dans des régions où le vent est absent ou limité (limite située à environ un mètre par seconde) (Bourdoiseau et Chermette, 2015). En Europe, leur saison d'activité est ainsi étalée de mai à fin octobre sur le pourtour méditerranéen. La densité des phlébotomes dépend des conditions environnementales et climatiques.

C. Le rôle des phlébotomes dans le cycle parasitaire

Comme cela a été abordé précédemment, les phlébotomes sont les vecteurs principaux des parasites *Leishmania* aux hôtes vertébrés. Les parasites sont ingérés par le phlébotome femelle lors d'un repas sanguin à partir d'un hôte vertébré contaminé, se multiplient et se différencient dans son tractus digestif, puis se placent au niveau de la valve stomodéale et des pièces buccales afin d'être transmis à un nouvel hôte vertébré au moment d'un repas.

Le rôle prédominant, et presque exclusif, de transmission des *Leishmania* par les phlébotomes est souligné par le fait qu'en absence de ces vecteurs dans une zone géographique donnée, il n'y a pas ou très peu de transmission de *Leishmania* d'origine autochtone (Ashford, 2000). De la même manière, en présence de méthodes de lutttes efficaces dirigées contre les phlébotomes dans une aire géographique donnée, une diminution importante des cas autochtones de leishmaniose humaine ou animale est remarquée (Ashford, 2000). De plus, les éruptions de cas de leishmaniose humaine sont souvent liées à une augmentation du nombre de vecteurs (Ashford, 2000).

Le rôle de vecteur d'un phlébotome dépend de sa relation avec les différentes espèces *Leishmania*. En général, la vingtaine d'espèces *Leishmania* d'intérêt médical sont transmises par uniquement une ou deux espèces phlébotomes (Bates, 2008). Il existe une relation sélective entre le parasite et son vecteur, fruit de facteurs écologiques et moléculaires, qui est à l'origine de ce phénomène.

À titre d'exemple : *L. major*, espèce utilisant les rongeurs comme réservoir (Campino *et al.*, 2013), est transmis préférentiellement par des espèces du genre *Phlebotomus* dans l' « Ancien Monde ». Cependant, cette spécificité n'est pas exclusive car *L. major* est aussi retrouvée dans d'autres espèces de phlébotomes du genre *Sergentomyia* (Campino *et al.*, 2013 ; Bravo-Barriga *et al.*, 2015). Cette spécificité est liée à certains antigènes du parasite tel que le lipophosphoglycane, molécule impliquée dans l'attachement du parasite au vecteur et dont les récepteurs sont situés à la surface des cellules intestinales du phlébotome (Volf et Myskova, 2007). Cependant, ce n'est pas la seule molécule impliquée et d'autres mécanismes d'attachement indépendants du lipophosphoglycane permettent une certaine permissivité (Volf et Myskova, 2007). Ainsi, si *P. papatasi* et *P. sergenti* transmettent principalement *L. infantum*, *P. arabicus* peut être le vecteur de *L. tropica*, *L. major* ou encore *L. infantum*. Cette permissivité peut expliquer l'apparition de nouveaux foyers de leishmaniose (Bates, 2008 ; Quinnell et Courtenay, 2009). On soupçonne notamment la permissivité de *Lutzomyia longipalpis* d'être à l'origine de l'établissement de *L. infantum* en Amérique du sud.

Il reste quelques facteurs indépendants des phlébotomes dont cette transmission vectorielle dépend : la densité de l'hôte vertébré dans une aire, la durée de l'infection par rapport à la longévité de l'hôte vertébré, ou encore la localisation du parasite au sein de l'hôte qui conditionne son accessibilité au phlébotome (Ashford, 2000).

Les phlébotomes participent à l'établissement du parasite lors de leur pique. Ils libèrent dans leur salive plusieurs protéines régulant la réaction immunitaire de l'hôte (Cantacessi *et al.*, 2015). Par exemple, la protéine appelée maxadilan de *Lu. longipalpis* inhibe la prolifération des lymphocytes. Ou encore, une endonucléase produite par *Lu. longipalpis* permettrait de limiter l'activité antiparasitaire des neutrophiles par dégradation de leur piège extracellulaire (abrégié NET pour *Neutrophil Extracellular Traps*).

D. Relation entre phlébotome et espèce féline

a. Repas des phlébotomes sur le chat

Concernant la capacité des phlébotomes femelles à se nourrir sur le chat, celle-ci est démontrée par de nombreuses études à travers le monde.

Ainsi, dans le « Nouveau Monde », Ogusku *et al.* (1994), Afonso *et al.* (2012) et Sales *et al.* (2015) ont mis en évidence que dans des conditions naturelles certaines espèces de phlébotomes du genre *Lutzomyia* effectuent des repas sanguins sur le chat de manière fréquente à rare. Parmi les espèces identifiées, on retrouve *Lu. longipalpis*, *Lu. mignei* et *Lu. lento* qui sont impliquées dans la transmission de *L. infantum*.

Dans l' « Ancien Monde », Johnson *et al.* (1993), De Colmenares *et al.* (1995) et Gonzales *et al.* (2017) ont observés que les phlébotomes femelles de genre *Phlebotomus* et *Sergentomyia* se nourrissaient de sang de chat en conditions naturelles. Parmi les espèces identifiées dans ces études, on retrouve des vecteurs de *L. infantum* (*P. perniciosus*, *P. sergenti*, *P. papatasi* et *S. minuta*) ou encore des vecteurs de *L. tropica* (*P. guggisbergi*).

Ces études s'accordent sur le fait que les phlébotomes sont des opportunistes, se nourrissant des différentes sources de sang animal disponibles dans leur environnement, avec

parfois l'expression de préférences pour une espèce. Il a ainsi été observé que le chat peut parfois être plus attractif que le chien pour les phlébotomes.

b. Espèces de phlébotomes impliqués dans la transmission de Leishmania chez le chat en Europe

Pennisi (2015) a recensé les différents vecteurs avérés ou potentiels de *Leishmania* pour le chat en Europe en s'appuyant sur plusieurs études épidémiologiques. Parmi les vecteurs susceptibles de transmettre le parasite au chat, ou de se contaminer depuis des chats infectés, on retrouve : *P. perfilliewi*, *P. tobbi*, *P. neglectus*, *P. papatasi*, *P. sergenti*, *P. alexandri*, *P. simici*, *P. mascitti*, *P. adlerius*, *P. blacanicus*, *P. syriacus*, *P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. langeroni* et *Sergentomyia spp.* dont *S. minuta*.

c. Fréquence des piqûres de phlébotomes chez le chat

L'étude de Pereira *et al.* (2019a) démontre que les chats sont fréquemment exposés aux piqûres de phlébotomes au Portugal. Pour cela, une mesure de la quantité d'immunoglobulines G sécrétés dans le sang après stimulation *ex-vivo* par des antigènes contenus dans la salive de *P. perniciosus* a été réalisée.

Chez le chien, la mesure des immunoglobulines G sert de biomarqueur épidémiologique de surveillance à l'exposition aux phlébotomes. Ce marqueur est corrélé positivement avec une forte densité de phlébotomes et sa quantité diminue après la période d'activité saisonnière des phlébotomes.

Les résultats obtenus montrent que près de la moitié des chats testés présente une réponse après stimulation, soit que la moitié des chats avaient déjà été piqués par ces insectes. Comme chez le chien, le nombre de chats répondant à cette stimulation étaient plus important sur la période d'activité des phlébotomes.

Les auteurs ont aussi remarqué que le taux d'immunoglobulines exprimé était positivement corrélé à l'augmentation d'âge des chats. Ce résultat suggère logiquement qu'il y a accumulation de l'exposition aux piqûres de phlébotomes avec l'âge chez les chats.

d. Infectiosité du chat pour le phlébotome

Concernant l'infectiosité des chats pour les phlébotomes, des études par xénodiagnostic en conditions expérimentales ont permis de la démontrer. Lors de ces expériences, des chats naturellement infectés par la leishmaniose féline sont soumis à la piqure de phlébotomes naïfs. Les phlébotomes sont ensuite collectés et disséqués quelques jours après le repas afin de mettre en évidence la présence ou l'absence de parasites au sein de leur tractus digestif.

En Italie, Maroli *et al.* (2007) ont ainsi soumis un chat européen mâle castré de 13 ans infecté par *L. infantum* de zymodème « MON-1 » à la piqure de *P. perniciosus* pendant 90 minutes. Les résultats montrent que 20% des phlébotomes collectés s'étaient nourris sur le chat dont 21% avec des formes promastigotes mobiles après six à sept jours. En comparaison, chez le

chien, des études par xénodiagnostic après une heure d'exposition donnent des taux de repas sanguin entre 17,1 et 82,6% et des taux d'infection par promastigotes de 2,8 à 92%.

Au Brésil, une expérience similaire a été réalisée avec des phlébotomes de l'espèce *Lu. longipalpis* où des parasites *L. infantum* ont été retrouvés après repas sur un chat naturellement infecté (Da Silva *et al.*, 2010).

À ce jour, aucune association n'a été démontrée entre le degré d'expression clinique de l'infection et le degré d'infectiosité aux phlébotomes chez le chat. Néanmoins, une telle association positive significative existe chez le chien : un chien symptomatique transmettrait plus de parasites aux phlébotomes qu'un chien asymptomatique. Il est suggéré que ce soit le degré d'atteinte du système immunitaire, associé à l'expression de la maladie, qui conditionne ce degré d'infectiosité aux phlébotomes chez le chien (Baneth *et al.*, 2008).

e. Infectiosité du phlébotome pour le chat

L'observation de cas de leishmaniose féline, en conditions naturelles, suggère que le phlébotome est capable de transmettre des espèces de *Leishmania* au chat.

Récemment, Pereira *et al.* (2019a) ont remarqué qu'il existe une association positive entre la présence d'immunoglobulines dirigée contre la salive de *P. perniciosus* et l'infection par *Leishmania* chez les chats, ce qui renforce cette hypothèse.

Seuls quelques auteurs ont essayé de reproduire l'infection en conditions expérimentales afin d'en étudier les propriétés.

Historiquement, Kirkpatrick *et al.* (1984) ont été les premiers à inoculer des parasites du genre *Leishmania* à des chats et à prouver la susceptibilité des chats à l'infection après inoculation par voie veineuse. Pour cela, des amastigotes de *L. donovani* et *L. infantum* ont été inoculés par voie intraveineuse, des promastigotes de *L. infantum* ont été inoculés par voie intradermique et les animaux inoculés ont été suivis pendant 24 semaines. À noter que les souches utilisées n'avaient pas été isolées depuis des chats. Une journée après inoculation intradermique, certains chats présentaient un nodule au point d'inoculation qui disparaissait au bout de quatre jours en moyenne. À la fin de la période de suivi, si des réactions immunologiques (traduites par le développement d'anticorps spécifiques) ont été mises en évidence chez ces chats, aucune déclaration clinique de la leishmaniose féline n'a été constatée. Les chats inoculés par voie intraveineuse ont pu présenter une infestation parasitaire de différents organes (sang, moelle osseuse, rate et foie) transitoire. Les auteurs soulignent que la susceptibilité du chat semble moindre par rapport à celle du chien.

Par la suite, Simoes-Mattos *et al.* (2005) ont inoculé des promastigotes de *L. braziliensis* par voie intradermique à des chats avant de suivre cliniquement ces animaux pendant 72 semaines. Les inoculations ont été réalisées au niveau du nez et des oreilles, qui sont les lieux préférentiels de piqûres de phlébotomes à cause de la faible pilosité de ces zones. Des lésions dermatologiques et signes systémiques compatibles avec l'expression d'une leishmaniose féline ont été observés. Ces signes pouvaient guérir spontanément ou persister. La présence de parasites dans les lésions dermatologiques pouvait être objectivée dans 89% des cas après six semaines post-inoculation. Il s'agit néanmoins du seul tissu ayant été démontré comme infesté,

contrairement au foie, à la rate ou à la moelle osseuse. Là encore, la susceptibilité du chat est démontrée, cette fois-ci par voie intradermique ce qui se rapproche plus des conditions naturelles d'inoculation.

Plus récemment, Akhtardanesh *et al.* (2018) ont inoculé des promastigotes de *L. infantum* par voie intrapéritonéale à plusieurs chats dont le suivi post-inoculation s'est effectué sur seize semaines. Tous les chats sont restés cliniquement sains durant la durée de l'étude. Si des tests moléculaires pour la recherche des parasites sont revenus positifs durant la première semaine, par la suite aucune trace de parasite n'a été obtenue par tests moléculaire, par tests sérologique ou par observation directe depuis différents tissus du système réticulo-endothélial. Une expérience similaire menée sur des chiens avait permis l'expression de leishmaniose canine clinique. Ces résultats suggèrent que les chats sont plus résistants que les chiens à l'inoculation de promastigotes de *L. infantum* par voie intrapéritonéale.

Ces différentes études suggèrent fortement que les chats soient susceptibles à l'infection par *Leishmania*, bien que cette susceptibilité soit moins importante que celle des chiens.

3. Immunologie

A. Généralités sur la réaction immunitaire lors de l'infection par *Leishmania*

En raison du peu d'études sur la réponse immunitaire spécifique au chat lors d'infection par *Leishmania*, la plupart des informations disponibles sur ce sujet concernent principalement le chien et l'humain. Il existe néanmoins un motif immunitaire commun malgré quelques différences intra-spécifiques (Priolo *et al.*, 2019).

Même chez le chien, la compréhension des réactions immunitaires lors de l'infection par *Leishmania* est limitée par un faible nombre d'études, un large spectre d'expression clinique de la maladie, par les différentes techniques et méthodologies utilisées ou encore par les différences *in vitro* et *in vivo* (Baneth *et al.*, 2008).

Le premier évènement immunologique important après la pénétration du parasite dans son hôte vertébré est le recrutement des cellules de l'immunité innée au point d'inoculation. Parmi ces cellules, on retrouve les macrophages, qui sont les cellules hôtes principales du parasite et leur lieu de multiplication. Les macrophages phagocytent les parasites au sein de vacuoles de phagolysosome et possèdent la capacité de les éliminer *via* leur production de dérivés actifs de l'oxygène et du nitrogène (Rossi et Fasel, 2018).

Les neutrophiles ont aussi un rôle dans l'élimination du parasite notamment *via* leur piège extracellulaire, abrégé NET pour *Neutrophil Extracellular Traps*. Cependant, tout comme les macrophages, les neutrophiles peuvent aussi être infectés par *Leishmania*. Il est d'ailleurs suggéré que les neutrophiles agiraient comme un Cheval de Troie en masquant les parasites à l'action des macrophages (Rossi et Fasel, 2018).

Les monocytes recrutés au site d'infection participent aussi à juguler l'infection. Ils se différencient en macrophages ou cellules dendritiques. Pour rappel, les cellules dendritiques migrent aux nœuds lymphatiques pour présenter les antigènes d'un pathogène aux cellules de

l'immunité acquise. Les monocytes peuvent aussi être infectés par les parasites *Leishmania* et vont, *via* leur migration, contribuer à leur dissémination dans les organes tels que le foie, la rate ou encore la moelle osseuse (Rossi et Fasel, 2018).

Via ces différents événements, la phase initiale de réponse innée se révèle cruciale pour la mise en place de l'infection. Par la suite la réponse immunitaire acquise se met en place lorsque les cellules présentatrices d'antigènes, notamment les cellules dendritiques et les macrophages, vont migrer et aller activer les cellules effectrices de l'immunité acquise. Parmi ces cellules, on retrouve les lymphocytes T auxiliaires aussi appelés lymphocytes T « *helper* » ou lymphocytes CD4+, en raison de la protéine CD4 présente à leur surface. Une fois activés, une différenciation de ces lymphocytes T prend place, notamment vers les voies Th1 et Th2.

Les lymphocytes T auxiliaires Th1 sécrètent des cytokines telles que l'interféron- γ (abrégé IFN- γ), l'interleukine 2 (abrégé IL-2) ou encore le facteur de nécrose tumorale α (abrégé TNF- α). Cette voie va activer les cellules phagocytaires et on parle alors de réponse cellulaire. Les macrophages activés vont alors produire du monoxyde d'azote et des dérivés réactifs de l'oxygène, très efficaces pour l'élimination des parasites. Parmi les cellules activées, on retrouve aussi les lymphocytes T cytotoxique (aussi appelé CD8+ en raison de la protéine CD8 présente à leur surface) ou encore les cellules lymphocytes NK (pour « *natural killer* » en anglais) (Rossi et Fasel, 2018 ; Priolo *et al.*, 2019). Les lymphocytes T cytotoxiques splénique sont d'ailleurs d'intérêt majeur pour une réponse immunitaire efficace contre les *Leishmania* (Bourdoiseau et Chermette, 2015).

Les lymphocytes auxiliaires Th2 sécrètent des cytokines telles que l'interleukine 4 (abrégé IL-4), l'interleukine 10 (abrégé IL-10), l'interleukine 13 (abrégé IL-13) et le facteur de croissance transformant β (abrégé TGF- β). Cette voie va plutôt stimuler la production d'anticorps par les lymphocytes B et activer les granulocytes éosinophiles. La voie Th2 est donc en faveur d'une réponse humorale (Bourdoiseau et Chermette, 2015 ; Rossi et Fasel, 2018 ; Priolo *et al.*, 2019).

Les voies Th1 et Th2 se régulent de manière réciproque. Ainsi la voie Th2 inhibe des fonctions des macrophages activés par la voie Th1 via certaines cytokines telles que l'interleukine-10.

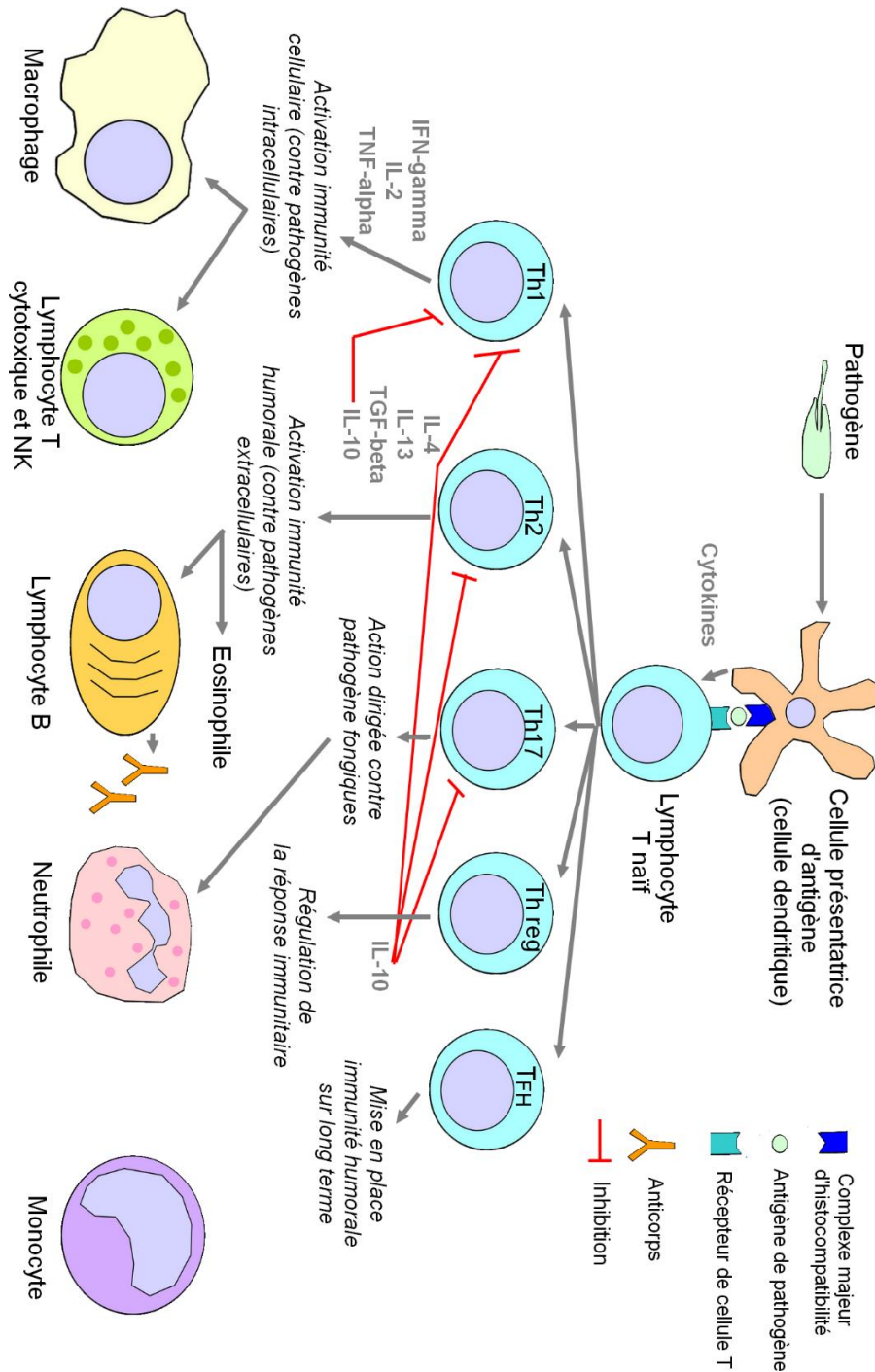
On retrouve encore d'autres populations de lymphocytes T telles que les voies Th17, T_{FH} et T_{reg} qui sécrètent leurs propres combinaisons de cytokines. La voie Th17 est impliquée dans les phénomènes d'inflammations locales et chroniques. La voie T_{reg} tient son nom de lymphocytes T régulateurs et va plutôt réguler la réaction immunitaire. La voie T_{FH} désigne les lymphocytes T folliculaires « *helper* » qui sont responsables de la mise en place d'une immunité humorale durable. Le rôle de ces trois voies est moindre par rapport aux voies Th1 et Th2 dans l'infection par *Leishmania*.

L'ensemble des voies des lymphocytes T auxiliaires sont schématisés en [Figure 8](#).

Figure 8 : Schématisation de la réponse immunitaire impliquant les lymphocytes T.

Les principales cellules d'intérêt dans la réponse immunitaire à *Leishmania* sont représentées sur ce schéma. Certaines de ces cellules sont activées par les lymphocytes T. Le pathogène rencontre une cellule présentatrice d'antigène, telles que les cellules dendritiques, et est présenté aux lymphocytes T naïf via une association entre complexe majeur d'histocompatibilité, antigène et récepteur des lymphocytes T. En fonction de la nature du pathogène et des cytokines produites par la cellule présentatrice d'antigène, les lymphocytes T naïf vont se différencier les voies Th1, Th2, Th17, T_{reg} ou encore T_{FH}. Une de ces voies peut être exprimée préférentiellement.

D'après Day (2016).



Les parasites disposent de plusieurs moyens de défense qui leur permettent de détourner le fonctionnement des cellules de la réponse immunitaire à leur avantage pour survivre et se reproduire.

Parmi ces moyens, on retrouve à nouveau le lipophosphoglycane qui est la molécule la plus abondante du glycocalyx recouvrant et protégeant le promastigote, en plus d'être impliquée dans les mécanismes d'attachement au sein du vecteur. Le lipophosphoglycane protège le parasite du stress oxydatif et promeut l'infectiosité du parasite. Des enzymes parasitaires diminuent la quantité de dérivés actifs produits par les macrophages. Une autre glycoprotéine de surface du parasite, la métalloprotéase de zinc intervient aussi dans cette résistance (Rossi et Fasel, 2018).

B. L'importance de l'équilibre entre réponse immunitaire cellulaire et humorale pour le devenir de l'infection

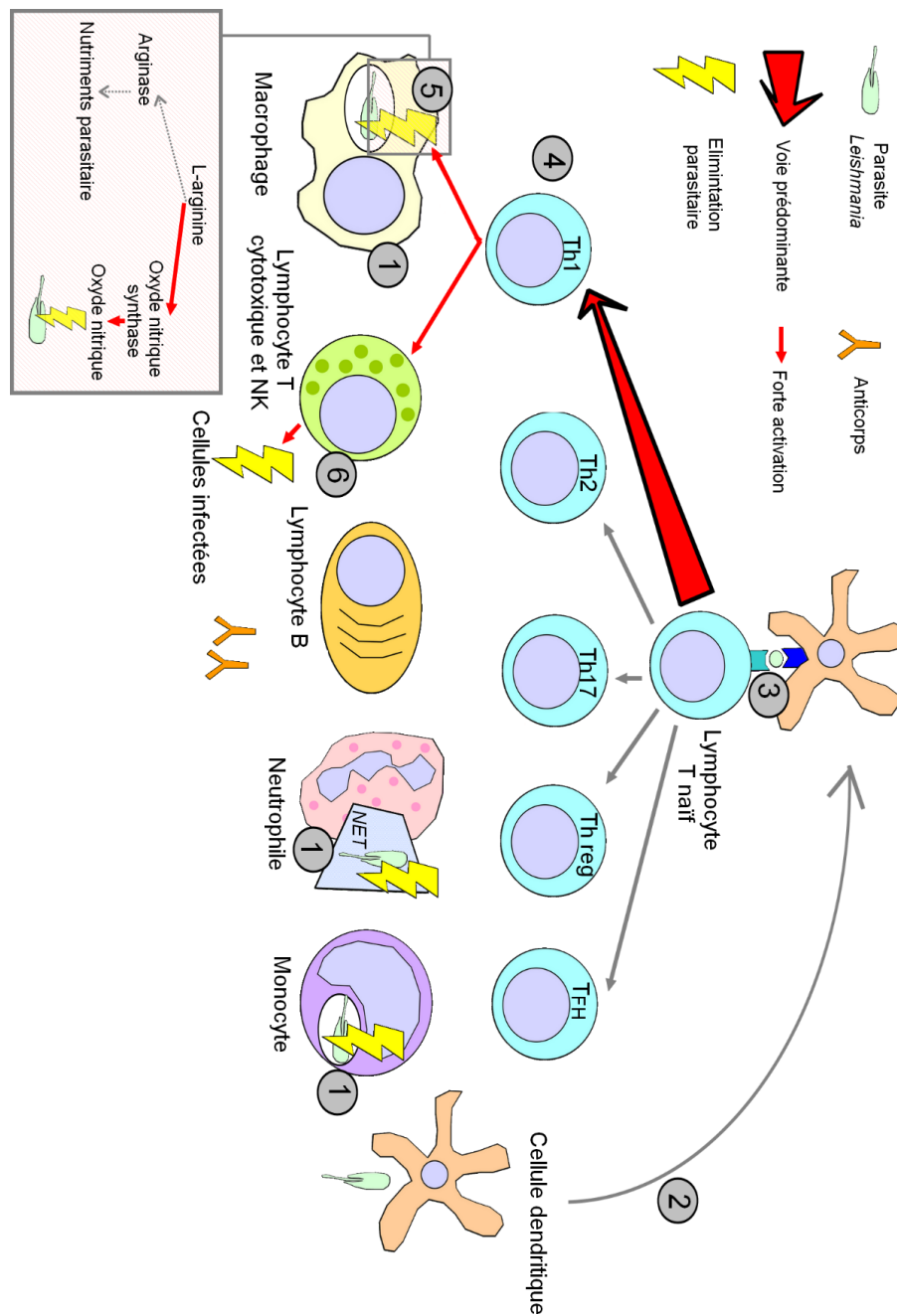
Concernant la réponse immunitaire dirigée contre *Leishmania*, il a été longtemps considéré qu'il existait une dichotomie nette entre une réponse protectrice et cellulaire avec une prédominance de la voie Th1, et une réponse non protectrice et humorale avec une prédominance de la voie Th2. Si ce modèle semble se confirmer dans les expériences murines, des études plus récentes remettent en question cette dichotomie pour les autres espèces, telles que le chien ou l'humain, avec l'expression d'un motif mixte entre ces voies (Baneth *et al.*, 2008 ; Rossi et Fasel, 2018).

On distingue deux scénarii principaux d'après Rossi et Fasel (2018) :

Le premier scénario repose sur la réponse immunitaire protectrice, schématisé en [Figure 9](#). Dans ce scénario, les cellules de la réponse immunitaire innée parviennent à éliminer efficacement les parasites inoculés. La réponse immunitaire acquise mise en place est en faveur de la voie Th1. Au sein des macrophages, les cytokines produites par la voie Th1 vont favoriser une cascade enzymatique responsable de la production de monoxyde d'azote à partir de la L-arginine. Cette production de monoxyde d'azote va permettre une élimination efficace des parasites. En comparaison, les réponses Th2 et Th17 sont modérées. Les lymphocytes T régulateurs s'assurent qu'une inflammation chronique ne se développe pas, mais maintiennent aussi l'infection via la production d'IL-10. L'IL-10 empêche la stérilisation complète du parasite car elle inhibe partiellement la voie Th1. L'infection peut persister, mais de manière contrôlée, avec une faible réplication du parasite et une dissémination limitée.

Figure 9 : Schématisation de la réponse immunitaire protectrice contre *Leishmania*.

Les monocytes, neutrophiles et macrophages sont recrutés au point d'inoculation et phagocytent les parasites (1). Les monocytes les éliminent par la production de dérivés actifs de l'oxygène. Les neutrophiles les éliminent par la formation de leurs NETs. Les cellules dendritiques entrent en contact avec le parasite puis vont migrer dans les nœuds lymphatiques (2) pour activer les lymphocytes T naifs (3) avec une prédominance pour la voie Th1 (4). Les cytokines sécrétées par la voie Th1 vont favoriser l'élimination des parasites par les macrophages en orientant le métabolisme de la L-arginine vers la production de monoxyde d'azote (5). Les lymphocytes T cytotoxique et les cellules NK sont aussi activés par cette voie et vont éliminer les cellules infectées (6). Seuls les effets majeurs de la voie prédominante sont schématisés. D'après Baneth et al. (2008), Vermeuil (2013) et Rossi et Fasel (2018).



Le second scénario se base sur la réponse immunitaire pathologique, schématisée en Figure 10. Ici, des parasites échappent à la réponse immunitaire innée et vont poursuivre leur cycle de vie. Les monocytes sont recrutés au site d'inoculation de manière excessive et déclenchent une inflammation importante. Les neutrophiles ne parviennent pas à éliminer les parasites mais les dissimulent aux macrophages à travers leurs NETs. En conséquence, une réponse Th2 excessive se met en place, ce qui favorise la persistance du parasite et le caractère chronique de l'infection. Au sein des macrophages, les cytokines produites par Th2 vont favoriser une production de composés pouvant être utilisés comme des nutriments par les parasites ce qui participe à la persistance parasitaire. Les autres voies des lymphocytes T auxiliaires participent à ce phénomène. La voie Th1 sécrète des cytokines de manière disproportionnée, conduisant à une destruction tissulaire favorisant la dissémination du parasite. La réponse Th17, trop importante, favorise la formation de lésions parasitaires métastatiques. Les lymphocytes T régulateurs participent aussi à cette persistance parasitaire.

Selon le scénario adopté, l'expression de l'infection et la progression de la maladie sont modulées. Ainsi, la réponse immunitaire protectrice est associée à une résistance face à la maladie et l'expression d'une forme asymptomatique. La réponse immunitaire pathologique est associée à une sensibilité ou une dysimmunité se traduisant par une expression clinique de la leishmaniose.

C'est l'équilibre, ou le déséquilibre, entre ces deux types de réponses qui conditionne la réplication du parasite, la progression de la maladie et la guérison clinique (Bourdoiseau et Chermette, 2015). Les conditions faisant basculer cet équilibre en faveur d'une réponse ou de l'autre ne sont pas encore clairement déterminées. Certains facteurs ont pu être identifiés chez le chien et chez l'homme. Parmi ces facteurs on retrouve, par exemple, le fond génétique ou encore la présence de maladie concomitante ou débilitante (Boggiatto *et al.*, 2010).

En général, chez le chien, il y a d'abord une phase initiale asymptomatique. Elle correspond à une période silencieuse d'établissement du parasite. Par la suite et sur une courte période, une réponse protectrice se met en place avant d'être altérée progressivement vers une réponse pathologique (Baneth *et al.*, 2008). Cette réponse pathologique s'accompagne d'un épuisement des cellules T auxiliaires et cytotoxiques. Cet épuisement survient souvent avant l'expression clinique (Esch *et al.*, 2013 ; Pennisi et Persichetti, 2018). L'expression clinique de la leishmaniose canine et une forte densité parasitaire au sein du chien sont positivement associées à une réponse humorale marquée. Les niveaux d'immunoglobulines spécifiques à *Leishmania* sont ainsi plus élevés chez les chiens symptomatiques que les chiens asymptomatiques (Baneth *et al.*, 2008). Une réponse humorale disproportionnée favorise la formation de complexes immuns avec les antigènes parasitaires. Ces complexes immuns, de taille importante, peuvent se déposer au niveau de plusieurs membranes de l'organisme telles que la barrière hémato-aqueuse des yeux ou les glomérules rénaux. Des phénomènes d'hypersensibilité locale de type III peuvent y avoir lieu et engendrer des conséquences cliniques (Boggiatto *et al.*, 2010 ; Verneuil, 2013).

C. Réponse immunitaire propre au chat

D'après de nombreux auteurs dont Day (2016), les chats sont souvent moins affectés que les chiens par les parasitoses vectorisées et partagent moins de pathogènes zoonotiques avec l'humain que le chien. Ce constat s'étend au cas des parasites *Leishmania*. Pourtant le chat est un animal domestique populaire qui partage les mêmes niches écologiques que l'humain et le chien depuis sa domestication, il y a approximativement 10 000 ans. Il est donc suggéré que les chats possèdent une résistance naturelle aux pathogènes vectorisés.

Plus exactement, l'hypothèse la plus couramment acceptée par la communauté scientifique propose que les chats présentent une résistance immunologique naturelle ainsi qu'une résistance génétique aux pathogènes vectorisés et à leurs vecteurs arthropodes. Leur système immunitaire serait plus compétent pour générer une réponse immunitaire protectrice et stérilisante envers ces pathogènes, et serait moins susceptible aux protéines immunomodulatrices de la salive des arthropodes. Le fait que la déclaration d'une leishmaniose féline clinique semble promue par l'existence d'une condition immunosuppressive (maladie ou traitement) renforce cette hypothèse. (Pennisi *et al.*, 2015a).

Cette hypothèse n'est cependant pas la seule envisagée : il est aussi évoqué que la différence de prévalence entre infections vectorisées canines et félines soit liée à une médicalisation moins importante des chats par rapport aux chiens, engendrant une sous-estimation des cas de maladies félines. Le mode de vie des chats pourrait aussi influencer sur la prévalence des infections avec, par exemple, une vie exclusivement en intérieur sur certaines aires urbaines qui diminuerait leur exposition à ces infections. Il est aussi envisagé que les chats produisent des signaux chimiques répulsifs pour certains insectes volants, comme cela est constaté chez certains humains. Une dernière hypothèse émerge avec les découvertes sur le microbiome, suggérant que celui des chats leur conférerait une résistance aux infections vectorisées.

En raison du faible nombre de cas de leishmaniose féline rapportés, il est difficile d'en étudier les mécanismes de pathogénie (Day, 2016 ; Pennisi et Persichetti, 2018 ; Priolo *et al.*, 2019). Quelques informations sont cependant disponibles dans la littérature scientifique.

Face à une infection vectorisée, les chats possèdent un fonctionnement de base de leur réponse immunitaire similaire à celui du chien, avec les mêmes types cellulaires impliqués et les mêmes motifs de cytokines exprimées en fonctions des voies des lymphocytes T auxiliaires empruntées. Quelques différences immunologiques vis-à-vis du chien sont identifiées. Par exemple, l'expression de trois sous classes d'immunoglobulines G contre quatre chez le chien, ou encore l'absence d'un locus au niveau des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (Day, 2016).

Concernant la leishmaniose, les chats infectés par *Leishmania* présentent un motif immunitaire similaire aux chiens notamment lors d'infection par *L. infantum* (Soares *et al.*, 2015 ; Day, 2016 ; Pennisi et Persichetti, 2018). Les chats sont eux aussi susceptibles de développer la maladie clinique à la suite d'un déséquilibre immunitaire en faveur de la réponse pathologique et d'un épuisement immunitaire progressif. Comme le chien, ils peuvent produire des anticorps spécifiquement dirigés contre les parasites et développer des nodules multifocaux depuis le site d'inoculation intradermique. De même, le parasite peut disséminer dans leur organisme.

Mais ce motif n'est pas identique car la différence dans la susceptibilité et la présentation clinique de l'infection suggèrent que les composants de l'immunité y réagissent différemment. Les chats présentent souvent une guérison spontanée des lésions associées à la leishmaniose féline ce qui renforce cette hypothèse.

Day (2016) propose que les chats possèdent une réponse Th1 équivalente, ou plus importante, que la réponse Th2. Ceci pourrait expliquer la résistance naturelle aux infections vectorisées du chat puisque c'est la réponse Th1 qui est la plus adaptée pour contrôler et stériliser ce type d'infection. Cependant, ce modèle proposé ne semble pas cohérent vis-à-vis des fréquentes infections virales rencontrées dans cette espèce. En effet, si ce modèle était avéré, les infections virales intracellulaires devraient être rares chez le chat, ce qui n'est pas le cas puisqu'ils sont touchés par de nombreux virus tels que le calicivirus félin, le virus leucémogène félin, le virus de l'immunodéficience féline, l'herpèsvirus félin de type I ou encore le virus de la péritonite infectieuse féline.

Chez le chien, la charge parasitaire et la production d'anticorps sont habituellement positivement corrélées : plus la réponse est déséquilibrée vers Th2 qui stimule la production d'anticorps, plus la charge parasitaire sanguine mesurée par test moléculaire est élevée. Dans l'espèce féline, cette relation n'est pas retrouvée. Il a même été constaté dans certains cas que les

chats avec un fort taux d'anticorps anti-*Leishmania* peuvent présenter une faible charge parasitaire dans le sang. Inversement, les chats avec une haute charge parasitaire sanguine peuvent présenter un faible taux d'anticorps anti-*Leishmania*. Ces résultats ne trouvent pas encore d'explication (Soares *et al.*, 2015 ; Day, 2016).

Comme chez le chien, la sévérité de la maladie est associée avec une augmentation des anticorps dirigés contre *Leishmania* (Pennisi et Persichetti, 2018). De manière similaire à la leishmaniose canine d'expression clinique légère à modérée, une réduction significative des titres en anticorps est observée lors d'amélioration clinique de leishmaniose féline.

Chez le chat, la séroconversion survient généralement au moment de la résolution des premières lésions dermatologiques. Ces premières lésions se manifestent souvent sous la forme de nodules ulcérés. Par la suite, la séroconversion persiste. Cette observation suggère que la réponse immunitaire humorale dirigée contre *Leishmania* pourrait contribuer à l'élimination du parasite (Martin-Sanchez *et al.*, 2007 ; Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018).

Récemment, Priolo *et al.* (2019) se sont focalisés sur la pathogénie de la leishmaniose féline en mesurant la production d'IFN- γ chez des chats vivant en région endémique. Pour cela, une stimulation *ex vivo* de leur sang avec des antigènes solubles de *L. infantum* a été réalisée.

Pour rappel IFN- γ est une cytokine associée à la voie Th1 qui est elle-même responsable de l'immunité cellulaire protectrice contre *Leishmania*. Chez le chien, cette mesure de production d'IFN- γ dans le sang est un bon marqueur de sévérité de la maladie. Une diminution, voire un arrêt de cette production est remarqué lors d'évolution de la maladie vers la sévérité. Dans cette étude chez le chat, les taux de cette cytokine ont été comparés à la production d'anticorps anti-*Leishmania* et à la charge parasitaire retrouvées dans le sang. Ces deux facteurs permettent de quantifier le degré de sévérité de la maladie, du moins dans l'espèce canine.

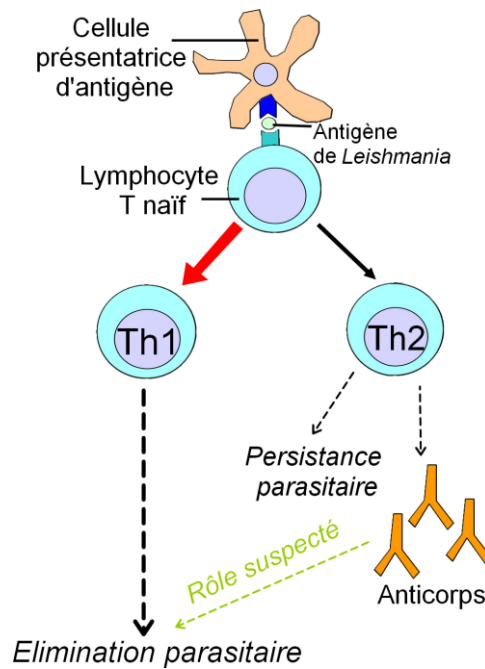
Les résultats n'ont pas permis de déterminer une corrélation entre la mesure d'IFN- γ et le degré de sévérité de la maladie chez le chat. Par contre, lorsque le titre en IFN- γ est mesurable, celui-ci est plus élevé chez les chats dont l'infection est symptomatique que chez les chats dont l'infection est asymptomatique.

Otranto *et al.* (2017) ont remarqué au cours d'une étude épidémiologique que les chats de plus d'un an présentent généralement des titres en anticorps anti-*Leishmania* plus élevés que les chats plus jeunes. Ils suggèrent que cette observation reflète la dynamique de l'infection par *Leishmania* dans l'espèce féline après une exposition initiale au protozoaire. Par ailleurs, les auteurs soulignent le manque de données sur une potentielle transmission de ces anticorps de la mère aux chatons, ou sur la durée de vie de ces anticorps.

On peut retenir que le chat semble présenter un équilibre Th1 et Th2 naturellement plus orienté vers Th1, ce qui lui confère une résistance naturelle à *Leishmania* plus importante que le chien. Une action par un moyen pas encore déterminée des anticorps vers l'élimination des parasites est aussi suspectée. Ces hypothèses, regroupées dans la [Figure 11](#), restent cependant à confirmer car elles s'appuient sur des observations indirectes et des spéculations.

Figure 11 : Schématisation des mécanismes immunologiques propres aux chats suspectés lors d'infection par *Leishmania*.

D'après Day (2016), les chats présenteraient une voie Th1 (T-helper 1) naturellement prédominante par rapport à Th2 (T-helper 2), ce qui est schématisé par la flèche rouge et épaisse. Comme chez le chien, l'activation de cette voie Th1 conduit à une élimination parasitaire, contrairement à la voie Th2 qui est en faveur d'une persistance parasitaire. Il est aussi suspecté que les anticorps anti-*Leishmania*, dont la production est influencée par la voie Th2, participent à l'élimination parasitaire chez le chat (flèche verte).



II - Épidémiologie

1. Répartition géographique et temporelle

A. Des vecteurs

Les phlébotomes sont des arthropodes retrouvés dans la plupart des zones tropicales, subtropicales et tempérées autour du globe terrestre, avec une hétérogénéité dépendant du genre et des espèces. La distribution spatiale des principaux genres de phlébotomes vecteurs de parasites *Leishmania* en fonction des continents est exposée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Distribution spatiale mondiale des principaux genres de phlébotomes vecteurs de parasites *Leishmania*.

D'après Leger et Depaquit, 2001.

Genre	Continent
<i>Phlebotomus</i>	Eurasie, Afrique
<i>Sergentomyia</i>	Eurasie, Afrique, Océanie
<i>Chinus</i>	Eurasie
<i>Lutzomyia</i>	Amérique

Leur distribution temporelle dépend des zones concernées. À titre d'exemple, au Brésil où le climat est majoritairement tropical, les phlébotomes sont présents de manière annuelle avec quelques variations de densité de populations liées en partie aux conditions climatiques (Dantas-Torres *et al.*, 2017).

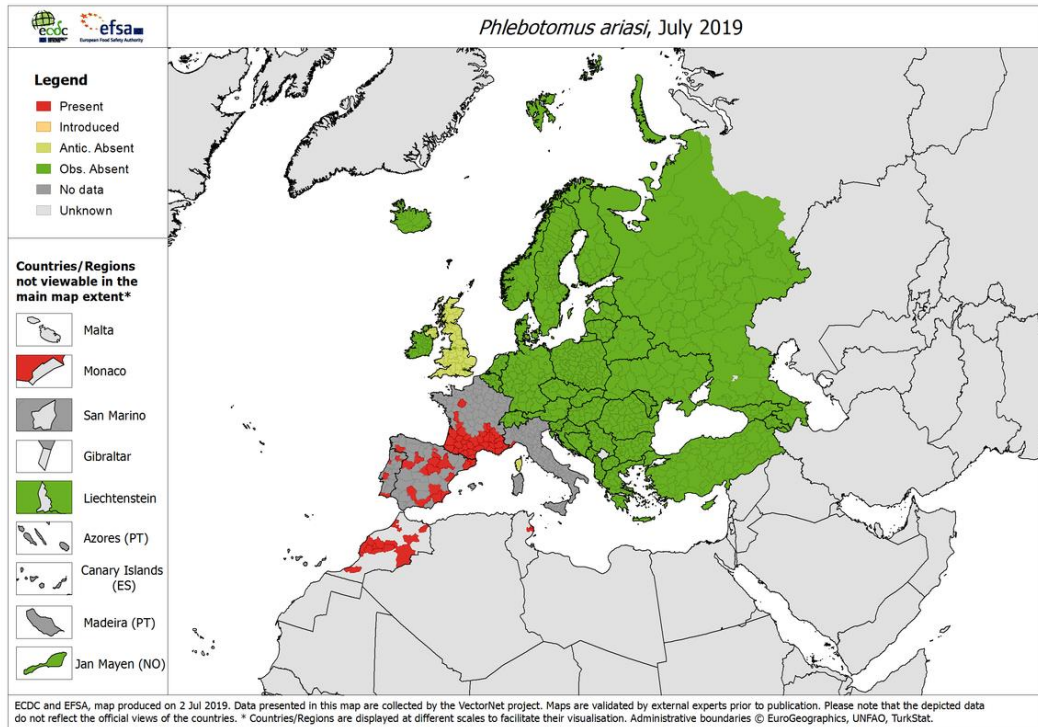
En Europe, les principales espèces de phlébotomes vecteurs de parasites *Leishmania* retrouvées et surveillées par le Centre Européen de Prévention et Contrôle des Maladies (abrégé ECDC pour *European Centre for Disease prevention and Control* en anglais) sont : *Phlebotomus perniciosus*, *P. ariasi*, *P. perfiliewi*, *P. neglectus*, *P. mascitti*, *P. alexandri*, *P. papatasi*, *P. similis*, *P. sergenti* et *P. tobbi*.

En France, les phlébotomes sont principalement concentrés dans le sud mais peuvent être retrouvés au-delà de la latitude du bassin parisien. Les deux principales espèces en France sont *P. perniciosus* et *P. ariasi* dont la répartition Européenne est présentée en Figure 12 (Bourdoiseau et Chermette, 2015).

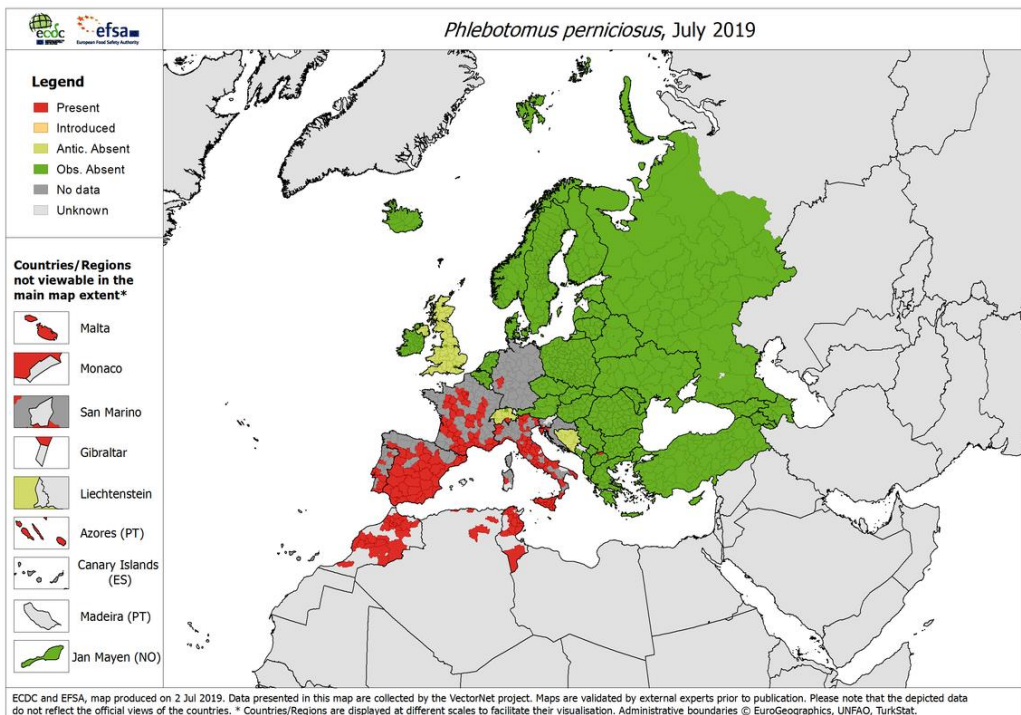
Figure 12 : Distribution Européenne des espèces *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus* en juillet 2019.

Les vecteurs *P. ariasi* (a) et de *P. perniciosus* (b) sont présents dans les pays, ou régions, en rouge. Les pays Européens principalement concernés sont principalement la France, l'Espagne, le Portugal et l'Italie.

Source : ECDC (2019)



(a)



(b)

Sur les pays du pourtour méditerranéen, les phlébotomes sont présents de manière saisonnière sur une période de mai à septembre, voire au plus tôt en avril et au plus tard en décembre. Il s'agit de la période où les conditions climatiques sont favorables au développement et à la survie de ces insectes. Les différentes espèces de phlébotomes présentent des variabilités dans leurs aires et leurs périodes d'activités. La densité des populations de phlébotomes est par ailleurs assez homogène d'une année sur l'autre (Alten *et al.*, 2016).

Avec les changements climatiques récents et à venir, des modifications de la répartition des phlébotomes sont attendues. Les hausses de températures, de précipitations et d'humidité dans les zones à climats tempérés les rendraient plus propices au développement des phlébotomes. En Europe, cela se traduirait notamment par une progression des phlébotomes dans des régions plus au nord et plus en altitude qu'actuellement (Fischer *et al.*, 2011 ; Medlock *et al.*, 2014 ; Pennisi, 2015). Certaines modifications ont déjà été relevées. Par exemple, dans le massif des Pyrénées, Dereure *et al.* (2009) ont retrouvé des phlébotomes à des altitudes plus élevées que celles relevées une vingtaine d'années auparavant. En juillet 2017, Ballart *et al.* (2012) ont identifié des phlébotomes de l'espèce *P. perniciosus* pour la première fois en Andorre. Or, jusqu'ici, seule l'espèce *P. aiasi*, vectrice de *Leishmania*, y avait été trouvée.

Il est difficile de prévoir avec exactitude l'impact de ces modifications spatiales sur l'incidence de la leishmaniose. D'autant plus qu'il est aussi suggéré que les changements climatiques pourraient affecter le développement des pathogènes au sein des vecteurs et la dynamique de population des réservoirs vertébrés (Gage *et al.*, 2008).

B. De la leishmaniose canine

La nature intracellulaire des parasites *Leishmania* fait que leur étude épidémiologique passe principalement par l'observation des maladies qu'ils provoquent : les leishmanioses humaines et animales. Les leishmanioses sont considérées comme des maladies dynamiques et émergentes car leur distribution spatiale se modifie au cours du temps (Gramiccia et Gradoni, 2005 ; Maia *et al.*, 2014).

Concernant la leishmaniose canine, celle-ci est endémique dans plus de 70 pays à travers le monde, comprenant des régions de l'Europe du Sud, de l'Afrique, de l'Asie et des Amériques Centrale et du Sud (Solano-Gallego *et al.*, 2011). Généralement, la leishmaniose canine est endémique dans les zones où une forte prévalence de la leishmaniose humaine est recensée.

En Europe, les cas de leishmaniose canine rapportés sont presque exclusivement dus à l'espèce *L. infantum*. Il est intéressant de souligner que *L. infantum* est le seul agent zoonotique retrouvé dans l'« Ancien Monde » comme le « Nouveau Monde » et qu'il a pour réservoir primaire le chien domestique (WHO, 2010a ; Bourdoiseau et Chermette, 2015). D'après Martin *et al.* (2014), le pourcentage de chiens médicalisés et diagnostiqués positifs pour la leishmaniose canine en Europe sur une période de 12 mois (entre 2012 et 2013) oscille entre 0,7% et 7,8% selon le pays envisagé. C'est principalement les pays du pourtour méditerranéen qui sont affectés.

D'après Pennisi (2015), la leishmaniose canine est en train de se répandre en Europe : Une augmentation des cas rapportés est recensée et une progression au nord des régions

endémiques est remarquée. Plusieurs facteurs sont incriminés tels que les changements climatiques et environnementaux qui permettent notamment la diffusion des phlébotomes. L'évolution des populations animales influencent aussi cette progression.

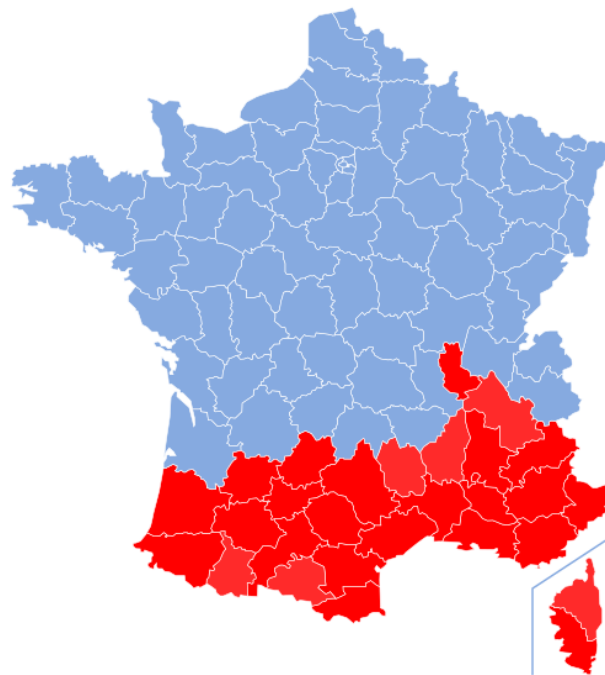
Concernant la France métropolitaine, celle-ci n'est pas indemne de leishmaniose canine avec 0,7% de chiens médicalisés diagnostiqués positifs en 2012-2013 (Mattin *et al.*, 2014). On la retrouve notamment dans le sud de la France, sur le pourtour méditerranéen, comme le représente la [Figure 13](#).

Figure 13 : Cartes de la répartition des cas autochtones de leishmaniose canine en France métropolitaine.

La carte située à gauche représente les départements français (en rouge) où des cas de leishmaniose canine ont été rapportés sur l'année 2011.

D'après Bourdeau et Roussel (2011) et Bourdoiseau et Chermette (2015).

Source de la carte vierge : Wikipedia (2007).



C. De la leishmaniose féline

La leishmaniose féline est rare en comparaison de son équivalent canin (Gramiccia et Gradoni, 2005), avec environ une centaine de cas rapportés à travers le monde. De nombreux auteurs décrivent les cas de leishmaniose féline comme sporadiques et précisent qu'ils sont principalement retrouvés en aires endémiques de leishmaniose humaine et canine (Ayllon *et al.*, 2008 ; Pennisi, 2015). La distribution géographique des espèces *Leishmania* identifiées chez les chats malades ou infectés sont explicitées en [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Répartition géographique des espèces *Leishmania* retrouvées chez des chats.

Les références sont inscrites entre parenthèses pour chaque pays concernés.

D'après Ashford (2000) et Gramiccia et Gradoni (2005).

Espèces	Distribution géographique ¹	Localisation géographique par pays
<i>L. infantum</i> ou <i>chagasi</i>	« Ancien Monde » et « Nouveau Monde » Europe notamment pourtour méditerranéen Asie centrale Moyen Orient Amérique du sud et centrale	Brésil (Da Silveira Neto <i>et al.</i> , 2015 ; Pennisi <i>et al.</i> , 2015a), Iran (Pennisi <i>et al.</i> , 2015a), Italie (Pennisi, 2015), Suisse (Pennisi, 2015), France (Pennisi, 2015), Espagne (Pennisi, 2015), Portugal (Pennisi, 2015), Grèce (Pennisi, 2015), Mexique (Longoni <i>et al.</i> , 2012), Turquie (Can <i>et al.</i> , 2016 ; Karakus <i>et al.</i> , 2019), Albanie (Silaghi <i>et al.</i> , 2014)
<i>L. mexicana</i>	« Nouveau Monde » Amérique centrale	Etats-Unis (Texas) (Craig <i>et al.</i> , 1986), Venezuela (Rivas <i>et al.</i> , 2018), Mexique (Longoni <i>et al.</i> , 2012)
<i>L. venezuelensis</i>	« Nouveau Monde » Amérique centrale et du sud	Venezuela (Bonfante-Garrido <i>et al.</i> , 1996 ; Bonfante-Garrido <i>et al.</i> , 1991 ; Rivas <i>et al.</i> , 2018)
<i>L. braziliensis</i>	« Nouveau Monde » Amérique du sud et centrale	Brésil (Da Silveira Neto <i>et al.</i> , 2015), Venezuela (Rivas <i>et al.</i> , 2018), Guinée française (Rougeron <i>et al.</i> , 2011), Mexique (Longoni <i>et al.</i> , 2012)
<i>L. amazonensis</i>	« Nouveau Monde » Amérique du sud et centrale	Brésil (Da Silveira Neto <i>et al.</i> , 2015 ; Pennisi <i>et al.</i> , 2015a)
<i>L. major</i>	« Ancien Monde » Afrique du nord, subsaharienne et région du sahel Asie centrale et du sud-ouest Moyen orient	Egypte (Gramiccia et Gradoni, 2005), Turquie (Pasa <i>et al.</i> , 2015)
<i>L. tropica</i>	« Ancien Monde » Asie centrale et du sud-ouest Afrique équatoriale et du sud	Turquie (Pasa <i>et al.</i> , 2005 ; Can <i>et al.</i> , 2016), Iran (Akhtardanesh <i>et al.</i> , 2017)

Notes : ¹ D'après Ashford (2000) et Gramiccia et Gradoni (2005).

En Europe, les cas cliniques et études épidémiologiques sont presque uniquement dus à l'espèce *Leishmania infantum*, comme pour le chien. Les pays concernés sont l'Italie, la France, l'Espagne, le Portugal et la Grèce. Quelques cas cliniques ont aussi été décrits en Suisse, mais les chats concernés avaient vécu auparavant dans un pays endémique (Pennisi, 2015 ; Asfaram *et al.*, 2019).

En France métropolitaine, la leishmaniose féline est très sporadique, avec moins d'une dizaine de cas cliniques publiés et très peu d'études épidémiologiques sur le sujet. Les cas rapportés concernent des chats vivant, ou ayant vécu, dans le sud de la France et sur le pourtour méditerranéen, donc dans les régions endémiques de leishmanioses canine mais aussi humaine.

Depuis le premier cas de chat infecté par un parasite *Leishmania* en 1912, une augmentation du nombre de cas rapportés est constatée, notamment au cours des dernières décennies. Cette augmentation pourrait cependant être biaisée et liée, au moins en partie, à l'augmentation de moyens diagnostiques et à l'importance grandissante de la médecine féline (Da Silveira Neto *et al.*, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a).

2. Prévalences et facteurs de prédisposition chez le chat

A. Prévalence de l'infection à *Leishmania* et facteurs prédisposants identifiés

De nombreuses études épidémiologiques sur la prévalence de l'infection chez les chats sont résumées en [Annexe 1](#). Lors de ces études, les caractéristiques des chats infectés ont été prises en compte afin d'identifier les facteurs prédisposant à l'infection.

a. Facteurs spatiaux et temporels

Le plus important facteur prédisposant à la leishmaniose féline est l'aire géographique étudiée :

Les études épidémiologiques menées sur l'infection par *Leishmania* chez le chat, dont le détail est disponible en [Annexe 1](#), offrent des prévalences variables selon l'aire concernée ainsi que la méthodologie utilisée. Au Brésil, par exemple, la prévalence de la leishmaniose féline oscille entre 0 et 49,1% selon les études envisagées.

Il n'existe pas de consensus sur la méthodologie utilisée pour le dépistage de la leishmaniose chez les chats. Il est donc difficile de savoir si l'on peut attribuer les différences de prévalences obtenues à une différence d'endémicité (Cardoso *et al.*, 2010 ; Spada *et al.*, 2013 ; Pennisi, 2015 ; Iatta *et al.*, 2019). Par ailleurs, des résultats aberrants sont parfois obtenus comme, à titre d'exemple, une séroprévalence de 25,3% dans une aire située en Italie du Nord où aucun cas autochtone humaine ou canin n'est rapporté (Spada *et al.*, 2013).

Lorsque l'on compare les prévalences d'infections par *Leishmania* dans les espèces féline et canine d'une même aire, la prévalence des chats infectés est presque toujours inférieure à celles des chiens infectés. À titre d'exemple, Braga *et al.* (2014b) rapporte une séroprévalence pour *Leishmania* de 64% pour les chiens contre 30% pour les chats à Campo Grande (Brésil), en utilisant la même méthode diagnostique. Sur l'île d'Ibiza, en Espagne, Sherry *et al.* (2011) rapporte

une prévalence par test moléculaire sur sang de 8,7% chez les chats tandis que Tabar *et al.* (2008b) rapporte une prévalence de 20% par la même méthode chez le chien.

Par ailleurs, on peut retrouver des variations de prévalence au sein d'un même pays. Ainsi, en Italie du sud, où les leishmanioses humaine et canine sont considérées comme fortement endémiques, les chats sont plus à risques d'être infectés par *Leishmania* que ceux vivant en Italie du nord ou centrale (Iatta *et al.*, 2019). En Grèce, les tests sérologiques et moléculaires sont plus fréquemment positifs dans les aires où la leishmaniose humaine est endémique et où la présence de phlébotomes est confirmée (Diakou *et al.*, 2017). On observe donc que l'infection chez les chats est principalement retrouvée dans les aires où elle est présente chez d'autres espèces, surtout le chien et l'humain, et où les vecteurs sont actifs.

Ces variations de prévalence spatiales ne sont cependant pas toujours constatées selon l'échelle envisagée. En effet, Miro *et al.* (2014) n'ont pas constaté de différence significative de séroprévalence de l'infection selon le site de capture chez 346 chats errants capturés dans la ville de Madrid et les villes voisines.

Parmi les autres facteurs spatiaux prédisposants, les chats vivant en environnement rural seraient plus prédisposés car plus exposés à l'infection que les chats vivant en environnement urbain (Cardoso *et al.*, 2010). Cependant cette association n'est pas retrouvée selon l'étude envisagée (Ayllon *et al.*, 2008 ; Chatzis *et al.*, 2014a ; Attipa *et al.*, 2017b). De même, une association significative positive a été mise en évidence avec l'altitude dans une seule étude (Nasereddin *et al.*, 2008).

La période d'échantillonnage est un facteur ayant été pris en compte par certains auteurs. Leur postulat de départ étant qu'il pouvait y avoir une augmentation potentielle de la prévalence de l'infection sur la période d'activité des phlébotomes. Cependant, les études à ce sujet divergent. Par exemple, si Chatzis *et al.* (2014a) montrent une association significative entre la prévalence de l'infection et la période d'activité des phlébotomes, cette association n'est pas retrouvée par Chatzis *et al.* (2014b). Il est donc difficile de conclure concernant l'impact de la période d'échantillonnage sur la prévalence.

b. Pelage et race

La taille du pelage a pu être considérée comme un facteur protecteur vis-à-vis de l'infection, en partant du principe qu'un pelage long et dense protégeait des piqûres de phlébotomes. Les zones où le pelage est plus disparate, telles que les oreilles et la face, restent cependant exposées et sont par ailleurs les sites préférentiels de piqûres pour les phlébotomes. Ainsi, il n'existe pas d'association entre la longueur du pelage et l'infection (Maia *et al.*, 2015a).

La race des chats a pu être considérée comme un facteur prédisposant à l'infection. Dans de nombreuses études, aucune association significative n'a été démontrée avec ce facteur (Cardoso *et al.*, 2010 ; Iatta *et al.*, 2019 ; Priolo *et al.*, 2019). Cependant, une méta-analyse réalisée par Asfaram *et al.* en 2019 prenant en compte une centaine d'études épidémiologiques suggère que la prévalence est plus importante chez les chats issus de croisements mixtes ou indéterminés (mélange de deux races différentes, ou plus). La faible prévalence de l'infection et la

faible proportion de chats de races inclus dans les études épidémiologiques prenant en compte ce facteur ne permettent pas de conclure.

c. Âge

Concernant l'âge des chats, l'existence d'une association significative entre l'âge et la prévalence de l'infection est controversée. Si certaines études épidémiologiques ne trouvent aucune association (Sobrinho *et al.*, 2012 ; Miro *et al.*, 2014 ; Maia *et al.* 2015a ; Attipa *et al.*, 2017b ; Montoya *et al.*, 2018 ; Persichetti *et al.*, 2018 ; Priolo *et al.*, 2019), d'autres mettent en évidence que les chats adultes sont plus susceptibles d'être infectés, avec quelques variations concernant l'âge seuil. Ainsi, Cardoso *et al.* (2010) ont trouvé une association significative entre la prévalence de l'infection et les chats âgés de plus de 24 mois, avec des pics de prévalence chez les chats de 5 à 6 ans (15,4% des chats infectés) et de 6 à 7 ans (33,3% des chats infectés). Otranto *et al.*, (2017) ainsi que Morganti *et al.* (2019) situent cette limite à 1 an d'âge. Plus récemment, Iatta *et al.* (2019) ont trouvé une valeur seuil de 18 mois à partir de laquelle les chats sont plus susceptibles d'être infectés.

Cardia *et al.* (2013) ont réalisé une étude sur la séroprévalence à *Leishmania* chez 386 chats de 1 mois à 1 an en aire endémique. Seuls deux chatons d'environ une trentaine de jours ont fourni des résultats positifs. Il a été suggéré que ces résultats chez ces chatons devaient être de faux-positifs, ou qu'il s'agissait de réponses positives liées aux anticorps maternels. En dehors de ces deux chatons, l'absence de résultats positifs chez ces chats de maximum 1 an suggère qu'il existe bien un âge seuil à partir duquel les chats sont plus susceptibles d'être infectés.

Pour expliquer l'existence d'une association de l'infection avec l'âge, de nombreuses hypothèses ont été formulées. Il est notamment suggéré que cela soit lié à une exposition cumulative des animaux aux piqûres de phlébotomes, donc à l'infection. Par ailleurs, le comportement des chats adultes et leur instinct prédateur développé les prédisposent à sortir plus fréquemment et à errer, ce qui pourrait contribuer à cette exposition (Iatta *et al.*, 2019).

d. Sexe et statut reproducteur

Concernant le sexe des chats, l'existence d'une association entre ce facteur et l'infection diverge selon les études. De nombreuses études démontrent qu'il n'existe pas d'association (Sherry *et al.*, 2011 ; Miro *et al.*, 2014 ; Attipa *et al.*, 2017b ; Otranto *et al.*, 2017 ; Marcondes *et al.*, 2018 ; Persichetti *et al.*, 2018 ; Iatta *et al.*, 2019 ; Morganti *et al.*, 2019 ; Priolo *et al.*, 2019). *A contrario*, d'autres études mettent en évidence que les mâles seraient plus prédisposés à l'infection que les femelles (Cardoso *et al.*, 2010 ; Sobrinho *et al.*, 2012 ; Montoya *et al.*, 2018). Cependant, certains auteurs remettent en question leurs résultats à ce sujet. Par exemple, Cardoso *et al.* (2010) suggèrent que la différence de prévalence obtenue entre mâle et femelle, en faveur des mâles, soit liée au fait que la plupart des chats mâles utilisés soient issus du milieu rural, facteur potentiellement prédisposant à l'infection.

Concernant le statut reproducteur, Iatta *et al.* (2019) suggèrent que ce sont les chats mâles entiers qui sont plus à risques que les chats mâles stérilisés. Une différence comportementale

entre les chats mâles stérilisés et non-stérilisés est suggérée comme étant à l'origine de cette différence de prévalence.

Actuellement, les études épidémiologiques suggèrent donc qu'il n'existe pas de réelle association entre le sexe et la prévalence à l'infection par *Leishmania* et l'on ne dispose pas encore d'assez d'informations pour conclure quant au statut reproducteur.

e. Dysimmunité

La prévalence de l'infection est, selon les études, plus élevée chez les chats présentant une dysimmunité (Pennisi *et al.*, 2015a). L'existence d'une telle dysimmunité pourrait favoriser la survie et le développement du parasite, donc l'infection, en altérant la réponse immunitaire cellulaire.

Parmi ces conditions dysimmunitaires, on retrouve l'infection au rétrovirus du FIV (*Feline Immunodeficiency Virus* en anglais ou syndrome d'immunodéficience acquise du chat). Plusieurs études ont démontré l'existence d'une association positive entre infection au FIV et à *Leishmania* (Sobrinho *et al.*, 2012 ; Spada *et al.*, 2013 ; Iatta *et al.*, 2019). Sherry *et al.* (2011) ont mis en évidence l'existence d'une telle association lorsque l'animal était infecté par un autre rétrovirus, le FeLV (*Feline Leukemia Virus* en anglais ou virus leucémogène félin) en plus du FIV, mais pas avec le FIV seul. Certaines études ne retrouvent pas cette association (Ayllon *et al.*, 2008 ; Miro *et al.*, 2014 ; Attipa *et al.*, 2017b ; Persichetti *et al.*, 2018) mais parfois cela est attribué au faible nombre d'animaux infectés par le FIV ou FeLV inclus dans l'étude (Solano-Gallego *et al.*, 2007 ; Priolo *et al.*, 2019).

Le FeLV est aussi un rétrovirus affectant le système immunitaire. Cependant l'impact d'une co-infection avec le FeLV sur la prévalence de l'infection par *Leishmania* est moins mis en avant que pour le FIV. En effet, de nombreuses études ne mettent en évidence aucune association significative avec cette co-infection (Ayllon *et al.*, 2008 ; Miro *et al.*, 2014 ; Attipa *et al.*, 2017b ; Iatta *et al.*, 2019). Parfois, ceci est attribué au faible nombre d'animaux infectés par le FeLV inclus dans l'étude, comme pour le FIV (Solano-Gallego *et al.*, 2007 ; Priolo *et al.*, 2019). Martin-Sanchez *et al.* (2007) ont mis en évidence une association significative négative avec l'infection au FeLV. Les auteurs suggèrent que cette observation soit liée à une diminution de la production des anticorps dirigés contre *Leishmania* dû à l'altération de la réponse immunitaire humorale par le FeLV. *A contrario*, Sherry *et al.* (2011) mettent en évidence une association significative positive entre infection au FeLV et infection à *Leishmania*.

On peut aussi supposer qu'un traitement immunosuppresseur ou d'autres maladies concomitantes affectant le fonctionnement immunitaire pourraient influencer la prévalence de l'infection. Cependant, ces données sont rarement prises en compte lors des études épidémiologiques sur la leishmaniose féline.

En l'état des connaissances actuelles, il est donc difficile d'établir si une dysimmunité est réellement un facteur prédisposant à l'infection par *Leishmania*.

f. Statut clinique

L'existence d'une association significative entre l'infection et le statut clinique a été étudiée par plusieurs études. Les résultats obtenus divergent selon l'étude envisagée. Plusieurs études ne trouvent pas d'association significative, même en présence de signes cliniques compatibles avec une leishmaniose (Ayllon *et al.*, 2008 ; Cardoso *et al.*, 2010 ; Miro *et al.*, 2014 ; Montoya *et al.*, 2018). *A contrario*, quelques études montrent l'existence d'une association significative entre l'infection et la présence de signes cliniques cutanés ou systémiques compatibles avec une leishmaniose clinique (Sherry *et al.*, 2011 ; Sobrinho *et al.*, 2012 ; Chatzis *et al.*, 2014a).

Il est donc encore difficile de conclure au sujet de l'influence du statut clinique sur la prévalence de l'infection.

g. Autres facteurs

D'autres facteurs ont été étudiés et ne semblent pas présenter d'associations significatives positives ou négatives avec l'infection : La vie en intérieur stricte (Ayllon *et al.*, 2008 ; Cardoso *et al.*, 2010 ; Priolo *et al.*, 2019), l'exposition aux arthropodes telles que les tiques et les puces (Ayllon *et al.*, 2008 ; Spada *et al.*, 2016 ; Morganti *et al.*, 2019), le traitement régulier aux antiparasitaires internes et externes (Ayllon *et al.*, 2008 ; Maia *et al.*, 2014), l'historique de voyages (Ayllon *et al.*, 2008), la séropositivité aux parasites *Toxoplasma spp.* notamment *T. gondii* (Cardoso *et al.*, 2010 ; Sherry *et al.*, 2011 ; Sobrinho *et al.*, 2012 ; Miro *et al.*, 2014 ; Spada *et al.*, 2016) ou encore l'infection par la bactérie *Bartonella henselae* (Spada *et al.*, 2016). Concernant l'absence d'association significative entre l'infection et le traitement régulier aux antiparasitaires externes, ceci est attribué au fait que peu d'antiparasitaires externes destinés aux chats contiennent des molécules efficaces contre les phlébotomes.

Il est aussi intéressant de rapporter que Spada *et al.* (2016) ont relevé une faible association positive entre l'infection à *Leishmania* et celle par le coronavirus félin (FeCOV) sans qu'une explication potentielle ait pu être fournie.

Morganti *et al.* (2019) ont étudié la prévalence de l'infection chez des chats sains issus de chatterie ou de refuges et ont remarqués que les chats issus de refuges présentaient une prévalence plus élevée pour l'infection. Il a été suggéré que cela soit lié au fait que les chats issus de refuge, auparavant errants, ait pu passer plus de temps à l'extérieur donc être plus exposés aux piqûres de phlébotomes.

Attipa *et al.* (2017b) ont mis en évidence une association significative entre l'infection à *Leishmania* et l'infection par *Hepatozoon spp.* ou par '*Candidatus Mycoplasma turicensis*'. Concernant la séropositivité à *Toxoplasma gondii* ou à *Neosporium caninum*, Sousa K.C. *et al.* (2014) ont trouvé une association positive significative avec l'infection à *Leishmania*. Les auteurs suggèrent qu'il pourrait y avoir un phénomène de facilitation inter-pathogène. Cela signifie que l'infection par un premier pathogène favorise potentiellement l'installation d'autres pathogènes. Une autre explication proposée est que les chats concernés auraient un terrain phénotypique prédisposant aux infections.

B. Prévalence de la leishmaniose et facteurs prédisposants identifiés

De nombreux cas cliniques décrivant la présentation de la maladie chez des chats atteints de leishmaniose féline sont résumés en Annexe 2. Le descriptif de ces cas permet de mettre en évidence un « profil » du chat malade de leishmaniose.

a. Âge

En excluant les animaux ne présentant pas de signes cliniques, les chats malades de leishmaniose sont tous adultes (entre 1 et 21 ans). Pennisi et Persichetti (2018) relèvent que le diagnostic est établi principalement chez des chats ayant entre 7 et 10 ans. Le fait que ces animaux soient adultes, voir âgés, lors du diagnostic peut s'expliquer par le caractère chronique de l'infection qui s'installe donc de manière insidieuse et se déclare bien après le moment de l'infection, comme chez le chien. À noter que chez le chien, l'infection concerne en général les animaux de plus de 2 ans (Maia *et al.*, 2014).

b. Dysimmunités et co-infections

Dans les cas où les statuts vis-à-vis des rétrovirus FIV et FeLV sont connus, on remarque que presque la moitié des chats malades sont infectés par un de ces virus. Certains chats malades présentent aussi d'autres conditions pouvant affecter leur réponse immunitaire : maladie débilitante, gestation, néoplasie ou encore traitement immunosuppresseur. Il est probable que ces différentes conditions puissent être responsables d'une dysimmunité favorisant l'expression de la maladie en affectant la réponse immunitaire cellulaire (Mancianti, 2004). Ceci n'est cependant pas accepté par tous les auteurs. Dans le cas du FIV, Bourdoiseau (2011) stipule que le caractère dysimmunitaire de ce virus ne semble pas être un facteur favorisant la multiplication du parasite, donc l'expression d'une leishmaniose clinique.

Il est intéressant de noter que le FIV du chat dispose d'un rétrovirus équivalent chez l'humain : le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Or chez l'humain, il existe une corrélation entre l'infection au VIH et la leishmaniose humaine viscérale (Alvar *et al.*, 2008).

Concernant les néoplasies, une corrélation avec l'expression clinique de la leishmaniose est décrite chez l'humain et le chien, en plus du chat. Chez l'humain, il est supposé que la coexistence d'un cancer cutanéomuqueux avec l'infection par *Leishmania* profite aux deux pathologies : *Leishmania* favorise l'induction d'une carcinogénèse en permettant aux cellules malignes d'échapper aux cellules de l'immunité cellulaire, et réciproquement, la tumeur maligne favoriserait le développement d'une leishmaniose clinique sévère (Maia *et al.*, 2015b). On peut supposer qu'un phénomène similaire doit avoir lieu au sein de l'espèce féline.

Dans l'espèce canine, il a été remarqué que certaines maladies vectorisées telles que *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis* ou *Hepatozoon canis* peuvent influencer la charge parasitaire de *Leishmania* donc la progression de la leishmaniose clinique. Chez le chat, malheureusement, nous ne disposons pas encore d'assez d'informations sur ce sujet (Pennisi et Persichetti, 2018).

c. Race

Les cas cliniques de leishmaniose féline concernent le plus souvent des chats de race Européenne dont le fond génétique est très varié. Aucune race ne semble prédisposée à l'expression de la maladie, contrairement aux chiens pour qui la résistance ou la susceptibilité dépend en partie de facteurs génétiques. Par exemple, les chiens de race Boxer sont plus susceptibles de développer la maladie tandis que chiens de la race Podenco d'Ibiza y présentent une résistance naturelle (Baneth *et al.*, 2008 ; Pennisi et Persichetti, 2018).

En effet, chez le chien comme chez l'humain, certains gènes impliqués dans l'immunité ont pu être identifiés comme des candidats dans la susceptibilité à la maladie. C'est notamment le cas du gène *Slc11a1* (pour *SoLute Carrier family 11* en anglais), aussi appelé *Nramp1* (pour *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1* en anglais), qui est impliqué dans l'activation des macrophages et dans le contrôle de la réplication des parasites au sein des macrophages (Altet *et al.*, 2002 ; Baneth *et al.*, 2008).

Pour l'espèce féline, dans l'état actuel des connaissances, aucune prédisposition génétique de ce genre n'est mise en évidence.

d. Autres facteurs

Dans l'espèce humaine et certains modèles murins, la malnutrition a été identifiée comme un facteur de risque du développement de la leishmaniose viscérale (Anstead *et al.*, 2001). En effet, un régime déficitaire en protéines, calories et minéraux déclencherait un dysfonctionnement du rôle de barrière des nœuds lymphatiques et modifierait la production de cytokines, favorisant ainsi le développement parasitaire. Dans l'espèce féline, ce facteur n'a pas été étudié.

3. Les rôles épidémiologiques des carnivores domestiques dans la leishmaniose

A. Terminologie et description des rôles épidémiologiques

Une espèce vertébrée peut être impliquée dans l'épidémiologie d'une infection parasitaire. Pour cela, il faut en premier lieu que cette espèce soit capable d'être infectée par le parasite ou d'en être porteuse. On parle alors d'hôte. Une espèce hôte peut être plus ou moins indispensable à la transmission du parasite, selon qu'elle en soit un hôte accidentel ou un réservoir (Quinnell et Courtenay, 2009 ; Maia et Campino, 2011 ; Soares *et al.*, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018).

Un hôte accidentel est un hôte capable d'être infecté mais souvent incapable de transmettre le parasite en conditions normales (on parle dans ce cas de cul-de-sac épidémiologique). Si des mesures de contrôles étaient mise en place au niveau de cette espèce (telles que l'abattage des animaux infectés ou une protection contre les parasites), cela serait sans conséquence pour l'épidémiologie du parasite. Un hôte réservoir est un hôte capable d'être infecté

et de participer à la transmission du parasite. Si des mesures de contrôles sont mises en place au niveau de cette espèce, la prévalence de l'infection parasitaire diminuerait, voire deviendrait nulle.

Au sein des espèces hôtes réservoirs, on différencie deux niveaux d'importance en évoquant les notions de réservoir primaire et de réservoir secondaire. Un réservoir primaire est une espèce au sein de laquelle le parasite peut persister indéfiniment quand bien même il s'agirait de la seule espèce présente et infectée d'une aire géographique. En cas de mesures de contrôles appliquées au niveau de cette espèce, la transmission du parasite est interrompue de manière efficace et une diminution, voire une élimination, du parasite peut être constatée. Un réservoir secondaire est une espèce pouvant participer à la transmission du parasite mais qui est incapable de maintenir le parasite en absence de réservoir primaire dans la même aire. Sa coexistence avec une espèce réservoir primaire est essentielle pour qu'elle exerce son rôle de maintenance du parasite. En cas de mesures de contrôles appliquées au niveau de cette espèce, la transmission du parasite est diminuée mais en aucun cas interrompue de manière complète.

Enfin, ces différents rôles peuvent être attribués à différentes espèces en fonction du système écologique étudié. Un système écologique est un environnement composé de vecteurs et d'espèces réservoirs où le parasite est maintenu indéfiniment. On différencie notamment les systèmes écologiques sylvatique, péri-urbain (ou péri-domestique) et urbain (ou domestique). Ainsi, des réservoirs primaires distincts peuvent exister dans des systèmes écologiques différents bien que leurs cycles puissent être liés par des vecteurs communs.

Pour contrôler et éliminer une infection parasitaire, il est donc primordial d'identifier le rôle précis de chaque espèce dans un système écologique défini afin d'adapter les stratégies de contrôle. Il peut être difficile de différencier les rôles exacts des espèces incriminées notamment lorsqu'elles partagent les mêmes aires géographiques.

Lors de l'identification d'une espèce envisagée en tant qu'hôte réservoir pour une parasitose vectorisée, certaines preuves épidémiologiques doivent être rencontrées : il est nécessaire que l'espèce soit suffisamment abondante pour représenter une source de nourriture significative pour le vecteur et qu'il y ait des contacts fréquents avec ces vecteurs. Il faut aussi qu'il y ait une forte prévalence de l'infection dans la population de l'espèce envisagée, que le parasite s'y reproduise aisément pour atteindre une forte charge parasitaire et que cette infection soit chronique ou dure suffisamment longtemps pour être transmise. L'infection ne doit pas être trop pathogène pour l'espèce animale afin d'assurer la survie parasitaire sur les périodes où il n'y a pas d'activité de transmission des vecteurs.

Dans le cas des maladies zoonotiques comme la leishmaniose, les géotypes parasitaires retrouvés dans une espèce doivent être les mêmes que chez l'humain pour être envisagée comme réservoir de cette zoonose (Dalvi *et al.*, 2018).

Il existe une relation étroite entre le parasite et ses espèces réservoirs. Les modifications de densité des espèces réservoirs selon les aires géographiques influent fortement sur l'endémicité du parasite. À titre d'exemple, la réintroduction du chacal, espèce menacée d'extinction et réservoir de parasites *Leishmania*, est suspectée d'être en partie responsable de l'émergence de la leishmaniose viscérale humaine en Israël centrale dans les années 1990 (Baneth *et al.*, 1998).

B. Description du rôle de l'espèce canine

Le rôle de l'espèce canine a été investigué dès les années 1930 afin d'établir son rôle dans la transmission des parasites *Leishmania*. Depuis cette période, de nombreuses études ont confirmé le rôle de réservoir primaire du chien dans les systèmes écologiques domestiques et péri-domestiques pour *L. infantum*, qui est l'espèce la plus fréquemment rencontrée dans l' « Ancien Monde ». C'est d'ailleurs le seul réservoir primaire connu pour *L. infantum* dans ces systèmes écologiques. Pour les autres espèces du genre *Leishmania*, le chien est soit un hôte accidentel soit un hôte réservoir potentiel où le manque de preuves épidémiologiques ne permet pas de conclure (Quinnell et Courtenay, 2009 ; Pennisi *et al.*, 2015a).

Ce rôle de réservoir primaire se traduit par de nombreuses caractéristiques favorisant la transmission et le maintien du parasite : les chiens sont souvent asymptomatiques, bien qu'infectés ; ils sont infectieux pour le vecteur avec une charge parasitaire suffisante dans la peau et le sang pour assurer la transmission ; la prévalence de l'infection chez les chiens en aire endémique est assez importante pour y entretenir le cycle parasitaire ; les vecteurs principaux de *L. infantum* se nourrissent fréquemment depuis cette espèce.

Par ailleurs, *L. infantum* est une espèce zoonotique responsable de leishmaniose viscérale chez l'humain. Or les chiens partagent une relation de proximité avec l'humain. De plus, les souches parasitaires isolées depuis ces deux espèces sont souvent indissociables (Quinnell et Courtenay, 2009 ; Maia et Campino, 2011 ; Pennisi *et al.*, 2015).

Si des mesures de contrôles de la maladie ont été appliquées à l'espèce canine afin d'éradiquer la leishmaniose zoonotique viscérale, ces méthodes n'ont pas abouti. Des difficultés techniques et éthiques ont pu être rencontrées, notamment lors de mise en place d'abattage systématique des chiens infectés. Ces mesures n'ont engendré qu'une diminution transitoire de la prévalence de la maladie. Cependant, il est aussi envisagé que ces échecs soient liés à l'existence d'autres espèces réservoirs capables de maintenir le parasite dans un système écologique domestique et péri-domestique (Maia et Campino, 2011). Naturellement, le chat fait partie des espèces envisagées.

C. Rôle épidémiologique du chat

Si *L. infantum* est l'espèce la plus souvent rencontrée chez les animaux domestiques, c'est parce que le chien en est le réservoir principal. Ainsi, après que l'infection ait été retrouvée pour la première fois dans l'espèce féline, le chat a été perçu comme un hôte accidentel et un cul-de-sac épidémiologique des espèces *Leishmania* et notamment de *L. infantum* grâce à sa proximité avec l'espèce canine (Gramiccia, 2011 ; Morganti *et al.*, 2019).

Cette impression était renforcée par le fait que la leishmaniose féline était rarement rapportée, que la prévalence de l'infection chez les chats est très en deçà de celle du chien ou encore que les chats sont assez résistants à l'infection en conditions expérimentales (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Morganti *et al.*, 2019).

Puis, une augmentation du nombre de cas rapportés de leishmaniose féline a pu être constatée, en partie attribuée à l'augmentation du nombre de chats de compagnie et des soins médicaux prodigués à cette espèce. De même, plusieurs études ont révélé que des personnes

atteintes de leishmaniose viscérale causée par *L. infantum* peuvent posséder des chats qui sont aussi infectés par cette même espèce. Le chat a donc commencé à être envisagé comme un réservoir pour *L. infantum*, capable de distribuer l'infection aux autres espèces et de maintenir l'infection dans les environnements domestiques et péri-domestiques (Pennisi, 2015 ; Asfaram *et al.*, 2019 ; Morganti *et al.*, 2019). Des preuves épidémiologiques ont commencé à être regroupées afin d'élucider le rôle épidémiologique potentiel du chat en tant que réservoir de *L. infantum*.

Premièrement, le chat est naturellement susceptible à l'infection. Il a aussi été rapporté que les vecteurs de *L. infantum* étaient capables de se nourrir du sang de chats en conditions naturelles. Enfin, des études par xénodiagnostic ont permis de démontrer que des chats naturellement infectés étaient infectieux pour les phlébotomes et que les parasites absorbés au cours des repas sanguins pouvaient se développer au sein des vecteurs. Ces différentes preuves épidémiologiques témoignent d'une transmission possible du parasite depuis l'espèce féline (Morsy *et al.*, 1988 ; Martin-Sanchez *et al.*, 2007 ; Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Soares *et al.*, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018).

Deuxièmement, bien que la prévalence de la leishmaniose féline soit inférieure à celle de la leishmaniose canine, le nombre de chats infectés en région endémique n'est pas négligeable, bien que cette importance puisse être contestée. Comme chez le chien, l'infection peut-être persistante et souvent asymptomatique chez le chat. De même, lorsque la maladie s'exprime, celle-ci est chronique et les signes cliniques ne s'améliorent pas en absence de traitement ciblé (Maia et Campino, 2011 ; Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Soares *et al.*, 2015).

Par ailleurs, le chat est une espèce en contact avec l'humain notamment *via* le domaine de la relation affective. Ce sont les mêmes souches parasitaires qui sont retrouvées par analyses du zymodème chez le chat, chez le chien et chez l'humain partageant les mêmes aires géographiques. Le chat pourrait ainsi participer à la maintenance du parasite dans le cycle péri-domestique et domestique ainsi qu'à sa transmission vers l'humain ou vers d'autres espèces (Maia et Campino, 2011 ; Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Soares *et al.*, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018 ; Pereira *et al.*, 2019a ; Iatta *et al.*, 2019).

De plus, le chat possède un comportement chasseur de prédateur nocturne, il possède la capacité d'errer dans un rayon moyen de 1,5 km et utilise parfois la forêt comme terrain de chasse. Ces caractéristiques comportementales pourraient permettre au chat de relier le cycle sylvatique du parasite à ses cycles domestique et péri-domestique (Soares *et al.*, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018).

La seule preuve épidémiologique connue réellement en défaveur de ce rôle réservoir est que l'importance épidémiologique du chat est parfois controversée (Maia et Campino., 2011).

Cependant, ces preuves accumulées ne sont pas suffisantes pour établir le rôle épidémiologique du chat. Elles constituent, au mieux, la première étape de l'identification d'un nouveau réservoir (Pennisi, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018).

Afin de statuer sur le rôle épidémiologique du chat, il faudrait réaliser des études spécifiquement orientées vers l'identification de ce rôle. Pour cela, il faudrait au préalable que la procédure de diagnostic épidémiologique soit standardisée pour comparer les différentes études sur ce sujet (Dalvi *et al.*, 2018 ; Iatta *et al.*, 2019).

Il est encore nécessaire d'élucider de nombreux points, comme par exemple si le chat est réellement impliqué dans la transmission du parasite dans les aires endémiques, si l'espèce féline

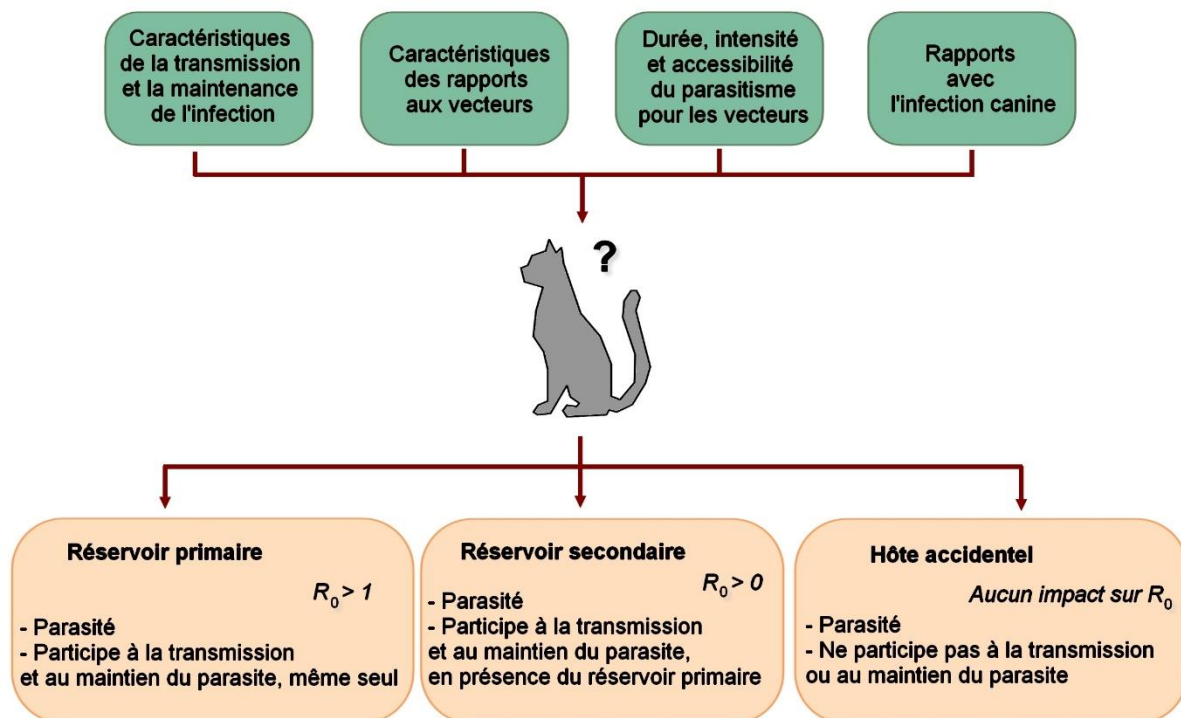
est essentielle à la maintenance du parasite, ou encore si la proportion de chats infectés est suffisante pour maintenir l'infection en aire endémique. Il faudrait aussi étudier l'attractivité du chat pour le phlébotome et la fréquence à laquelle vecteurs et chats partagent le même habitat. Concernant le parasite, il faudrait élucider à quel point il est accessible au phlébotome chez le chat infecté et sur quelle durée. Il reste aussi à déterminer le niveau de dépendance de l'infection du chat vis-à-vis de l'infection du chien, ainsi que la direction de la transmission entre ces deux espèces (Maia et Campino, 2011 ; Dalvi *et al.*, 2018).

Ces informations, une fois obtenues, permettraient de déterminer le taux de reproduction de base (noté R_0) intra- et inter-espèces. La valeur de ce taux R_0 diffère selon le rôle épidémiologique de l'espèce envisagée comme schématisé en Figure 14.

Figure 14 : Schéma des connaissances à acquérir avant de pouvoir déterminer le rôle épidémiologique du chat pour *L. infantum*.

R_0 est le taux de reproduction de base.

D'après Quinnell et Courtenay (2009) et Soares et al. (2015).



Plusieurs pistes d'études afin d'obtenir ces informations ont pu être proposées par différents auteurs. À titre d'exemple, Soares *et al.* (2015) et Dalvi *et al.* (2018) proposent de mettre en place des mesures pour interrompre la transmission depuis cette espèce afin de voir si cela est efficace pour diminuer la prévalence de l'infection. Maia et Campino (2011) proposent d'étudier la prévalence de l'infection féline ainsi que la prévalence de l'infection canine, par les mêmes

méthodes et en dehors des saisons de transmission, afin d'évaluer l'importance relative des deux espèces dans l'épidémiologie du parasite. Les mêmes auteurs proposent de vérifier la chronicité de l'infection au cours d'une étude longitudinale sur de nombreux chats infectés. Ces chats seraient suivis sur une longue période de temps afin de déterminer si la faible occurrence des signes cliniques est liée à une chronicité de l'infection ou à une capacité à éliminer le parasite.

En l'état actuel des connaissances, le chat est principalement soupçonné d'être un réservoir secondaire pour *L. infantum*. Il est important d'élucider ce rôle afin de modifier la façon dont la maladie est actuellement contrôlée. Ceci est d'autant plus important que la population de chats errants est soupçonnée d'être plus importante que celles des chiens errants, et que la population des chats de compagnie croît depuis les dernières décennies dans la plupart des pays développés (Pennisi, 2015 ; Dalvi *et al.*, 2018). L'importance sociale du chat, et son rôle potentiel de réservoir pour *L. infantum*, s'inscrit dans le concept du « One Health ». En effet, l'approche « One Health » propose l'unification des différentes disciplines impliquées dans la santé publique, animale et environnementale afin de comprendre, de prévenir et de guérir les pathologies émergentes (Palatnik-de-Sousa et Day, 2011). Dans ce but, un groupe scientifique a été fondé en 2005 par des vétérinaires, afin de développer la recherche, les initiatives, les connaissances et la communication sur les leishmanioses animales. Le nom de cette association est *LeishVet* (Pennisi *et al.* 2015a).

Il est important de rappeler que ce rôle réservoir primaire ou secondaire soupçonné ne concerne que l'espèce *L. infantum*. Concernant les autres espèces *Leishmania*, les connaissances actuelles suggèrent que le chat en est uniquement un hôte accidentel.

III - Clinique

1. Une infection souvent asymptomatique

Depuis leurs premières descriptions, la prévalence globale des cas cliniques de leishmaniose féline est très faible, notamment en comparaison de ses équivalents canins et humains. Concernant les études épidémiologiques, disponibles en [Annexe 1](#), les prévalences oscillent entre 0 et 79,5% de chats présentant des signes cliniques parmi les infectés (en excluant les études où la présence de signes cliniques est un critère d'inclusion, ou encore les études où seul un chat est infecté). Les signes relevés ne sont cependant pas toujours associés à l'infection par *Leishmania* de manière certaine. Il est plus fréquent qu'aucun chat infecté, ou que seulement une petite proportion de chats infectés, présente des signes cliniques dans ces études.

Les auteurs (Da Silveira Neto *et al.*, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi, 2015 ; Soares *et al.*, 2015) s'accordent donc pour dire que la leishmaniose féline est une infection très souvent asymptomatique : un chat a de grandes chances d'être infecté par *Leishmania* et de ne pas en exprimer le moindre signe clinique. Il est aussi suggéré que la leishmaniose féline s'exprime principalement par des formes subcliniques pouvant échapper à l'expérimentateur ou au clinicien lors de l'examen clinique.

Si, chez le chien, la durée d'incubation de l'infection avant l'expression de signes cliniques est située entre 3 mois à 7 ans post-infection, celle-ci est inconnue chez le chat (Miro *et al.*, 2008). On ignore donc au bout de combien de temps post-infection un chat est susceptible de présenter des signes cliniques de sa leishmaniose. On connaît néanmoins le profil « classique » du chat leishmanien qui est celui d'un chat adulte atteint par un rétrovirus de type FIV ou FeLV, ou d'une maladie responsable d'une dysimmunité (Da Silveira Neto *et al.*, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi, 2015 ; Soares *et al.*, 2015).

2. Une maladie polymorphe

Depuis les premiers cas cliniques rapportés, la leishmaniose féline s'est exprimée principalement par des signes cutanés, cutanéomuqueux, muqueux ou systémiques, viscéraux ou oculaires. Sa présentation varie en intensité de légère à sévère, et en durée de aiguë à chronique. (Maia *et al.*, 2015 ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020). Il s'agit donc d'une maladie assez polymorphe s'exprimant par de nombreux signes non-spécifiques et parfois frustrés, rendant son diagnostic difficile surtout en région non-endémique de leishmaniose. Comme chez le chien, elle est plus fréquemment diagnostiquée lorsque des lésions dermatologiques ou oculaires constituent le motif d'appel (Pennisi et Persichetti, 2018).

Il est suggéré que selon l'espèce *Leishmania* impliquée, la présentation de la maladie puisse varier. En effet, l'espèce *L. infantum* présente souvent un tropisme mixte, viscéral et cutané, tandis que les autres espèces ont plutôt un tropisme principalement cutané (Trainor *et al.*, 2010).

Il faut interpréter avec prudence les informations dont nous disposons sur la leishmaniose féline car un faible niveau de preuves leur est attribué. En effet, selon l'*Evidence-Based Medicine* (abrégé EBM et se traduisant par « Médecine fondée sur les faits »), les informations obtenues sont de faibles niveaux de preuves scientifiques en s'appuyant principalement sur des études cas-témoins, des séries de cas ou des études épidémiologiques descriptives (Pennisi *et al.*, 2013).

Par ailleurs, il est difficile d'être certain qu'un signe clinique soit attribuable à la leishmaniose féline, surtout lorsqu'un chat est atteint d'une maladie concomitante (Pennisi *et al.*, 2015a). Pour information, dans une étude descriptive de 16 cas cliniques de leishmaniose féline, 56,3% des chats présentaient une condition immunosuppressive ou une maladie concomitante diagnostiquée susceptible d'influencer la présentation clinique tel qu'un statut positif pour le sida ou la leucose du chat, un diabète sucré, une gestation, un âge très avancé, ou encore une maladie chronique (de type stomatite ou bronchite) traitée par des anti-inflammatoires stéroïdiens (Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

Les divers signes cliniques retrouvés chez 84 cas cliniques de leishmaniose féline ainsi que les conditions immunosuppressives ou maladies concomitantes identifiées chez ces chats sont regroupés en Annexe 2.

3. Signes cliniques associés à la leishmaniose féline

A. Cutanés, cutanéomuqueux et muqueux

La forme dermatologique de la maladie est celle la plus fréquemment rencontrée, quelle que soit l'espèce de *Leishmania* impliquée, et est souvent le motif d'appel des propriétaires (Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi, 2015 ; Iatta *et al.*, 2019). Elle peut être exprimée seule, ou être associée à des signes systémiques ou viscéraux. Cette association est potentiellement la résultante d'une dissémination du parasite vers les autres tissus (Soares *et al.*, 2015).

Les premières descriptions de leishmaniose féline concernaient principalement cette forme dermatologique et comprenaient des lésions sèches et focales de type papules ou nodules, ou des lésions exsudatives de type croûtes et ulcères. Depuis, on a décrit chez des chats atteints de leishmaniose féline : des dermatites nodulaires, des dermatites croûteuses, des dermatites ulcérales et, moins fréquemment, des dermatites exfoliatives ou alopeciques (Pennisi et Persichetti, 2018). D'après Fernandez-Gallego *et al.* (2020) sur une étude de 16 cas cliniques, les dermatites ulcérales et croûteuses semblent être les plus fréquemment rencontrées, suivies des dermatites nodulaires, puis des dermatites exfoliatives, et enfin des dermatites alopeciques. Si ces formes sont aussi retrouvées chez le chien, leurs fréquences diffèrent de celles des chats avec la dermatite exfoliative en tête de liste (Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

Par ailleurs, toujours chez le chien, il peut y avoir la présence simultanée de différentes dermatites associées à la leishmaniose. Ceci est dû à plusieurs facteurs tels qu'une vulnérabilité de la peau, des traumatismes mécaniques ou encore des troubles d'origine vasculaire (Fernandez-Gallego *et al.*, 2020). On ne peut exclure qu'un phénomène similaire puisse avoir lieu dans l'espèce féline, bien qu'aucune étude ne le démontre à ce jour.

Les lésions cutanées peuvent être très variées dans leur présentation : préférentiellement localisées mais parfois généralisées ; symétriques ou asymétriques ; focales, multifocales, régionales ou diffuses. Elles sont fréquemment associées à des lésions cutanéomuqueuses (Pennisi *et al.*, 2015a).

La leishmaniose féline s'inscrit donc dans un large diagnostic différentiel de lésions dermatologiques, et il est important de ne pas négliger cette affection chez un chat présentant ce type de lésions, surtout lorsqu'il vit en région endémique.

Les lieux préférentiels des lésions sont la tête, la face (notamment les oreilles, le nez dont ses arêtes et son plateau nasal, les lèvres, les paupières ou encore la région péri-oculaire) et les membres distaux (notamment les coussinets et les pointes osseuses, ou points d'appui). Il est suggéré que ces lieux correspondent aux sites d'inoculation initiaux du parasite, car il s'agit de régions avec une moindre densité du pelage facilitant l'accès pour le phlébotome (Da Silveira Neto *et al.*, 2015).

Les lésions ulcératives sont en général soit diffuses et superficielles, soit focales et profondes. Lorsqu'elles sont diffuses, c'est principalement le tronc qui est concerné. Elles peuvent évoluer en croûtes, présenter des saignements ou se compliquer de surinfections bactériennes les rendant alors purulentes (Pennisi *et al.*, 2015a ; Rivas *et al.*, 2018).

Les lésions nodulaires sont de tailles variables mais plus fréquemment petites (inférieure à 1 cm en moyenne). Les nodules sont en général non douloureux et non prurigineux, avec une surface normale ou alopecique. Des amastigotes sont retrouvés dans ces nodules par histologie, cytologie ou test moléculaire.

Lors d'infection par l'espèce *L. infantum*, les lésions nodulaires ou ulcératives sont décrites dans environ 50 à 70% des cas diagnostiqués de leishmaniose féline dont près de la moitié présentent des signes cliniques associés (Pennisi *et al.*, 2015a ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020). Pour les espèces autres que *Leishmania infantum*, la forme principale retrouvée est celle d'une dermatite nodulaire ou ulcératrice, sans signes systémiques associés, et dont les lésions peuvent métastaser (Trainor *et al.*, 2010). Il est plus difficile d'obtenir une prévalence de ces lésions chez les chats cliniques de leishmaniose du fait du faible nombre de cas rapportés.

La plupart des signes d'expression cutanée, cutanéomuqueuse ou muqueuse décrits dans les cas de leishmaniose féline et leurs fréquences approximatives sont placés dans le [Tableau 6](#). Des photographies de ces lésions issues de la littérature scientifique sont disponibles en [Figure 15](#) pour les infections par *L. infantum*, et en [Figure 16](#) pour les infections dues aux autres espèces.

Tableau 6 : Fréquence approximative des signes cutanés et cutanéomuqueux rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.

Légende : +/- : Inférieur à 5% ; + : 5 - 25% ; ++ : 26 - 50% ; +++ : Supérieur à 50%.

Ces pourcentages sont approximatifs.

Selon Vides et al. (2011), Pennisi et al. (2015a), Fernandez-Gallego et al. (2020) et Annexe 1.

Signes cutanés, cutanéomuqueux et muqueux	Fréquence approximative
Dermatite ulcéralive (+/- croûteuse)	++ à +++
Dermatite nodulaire	+ à +++
Lésions orales (glossite, gingivostomatite, stomatite, gingivite, périodontite)	+ à ++
Dermatite exfoliative (+/- alopecie), desquamation ou érythème	+
Blépharite	+
Nodules palpébraux	+
Prurit moyen à sévère	+, souvent associé à une maladie concomitante
Onychogryphose	+/-
Poil terne ou piqué	+/-
Pododermatite	+/-
Dermatite lichénoïde	+/-
Périfolliculite granulomateuse	+/-
Nodules des muqueuses nasopharyngée	+/-
Hyperkératose des coussinets	+/-
Séborrhée sèche	+/-
Dermatite pyogranulomateuse	+/-
Kystes ou pustules	+/-
Comédons	+/-
Collerette épidermique	+/-

Figure 15 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique dues à *L. infantum*.

Légende : Les lésions sont indiquées par des flèches. (a) Pustules et croûtes sur le pavillon auriculaire. Source : Rufenacht et al. (2005) ; (b) Blépharite avec une légère alopecie péri-oculaire, un léger chémosis et la présence de nodules palpébraux. Source : Leal et al. (2018) ; (c) Dermatite ulcérate des membres distaux. Source : Pennisi (2015) ; (d) Nodule hémorragique. Source : Pennisi (2015) ; (e) Stomatite et glossite de la joue et des marges de la langue. Source : Pennisi et al. (2015a) ; (f) Dermatite ulcérate et conjonctivite nodulaire. Source : Pennisi et al. (2015a) ; (g) Alopecie et desquamation. Source : Pennisi et al. (2015a) ; (h) Alopecie symétrique des pavillons auriculaires avec épaissement cutané des marges auriculaires. Source : Pennisi et al. (2015a) ; (i) Hyperkératose digitale légère. Source : Fernandez-Gallego et al. (2020) ; (j) Ulcère d'une pointe osseuse associée à une alopecie et des croûtes. Source : Fernandez-Gallego et al. (2020).



Figure 16 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez des chats atteints de leishmaniose clinique dues à des espèces autres que *L. infantum*.

Légende : (a) et (b) Lésions nodulaires ulcératives du nez et de l'antérieur. Source : Rivas et al. (2018) ; (c) Lésion ulcératrice du pavillon auriculaire. Source : Rivas et al. (2018) ; (d) Ulcère nasal. Source : Rivas et al. (2018) ; (e) Lésions nodulaires ulcératrices du nez. Source : Rivas et al. (2018) ; (f) Nodule ulcéré nasal. Source : Rivas et al. (2018) ; (g) Lésion nodulaire nasale. Source : De Souza et al. (2005) ; (h) Nodules auriculaires. Source : De Souza et al. (2005) ; (i) Nodules digités. Source : De Souza et al. (2005).

Les lésions sont indiquées par des flèches.



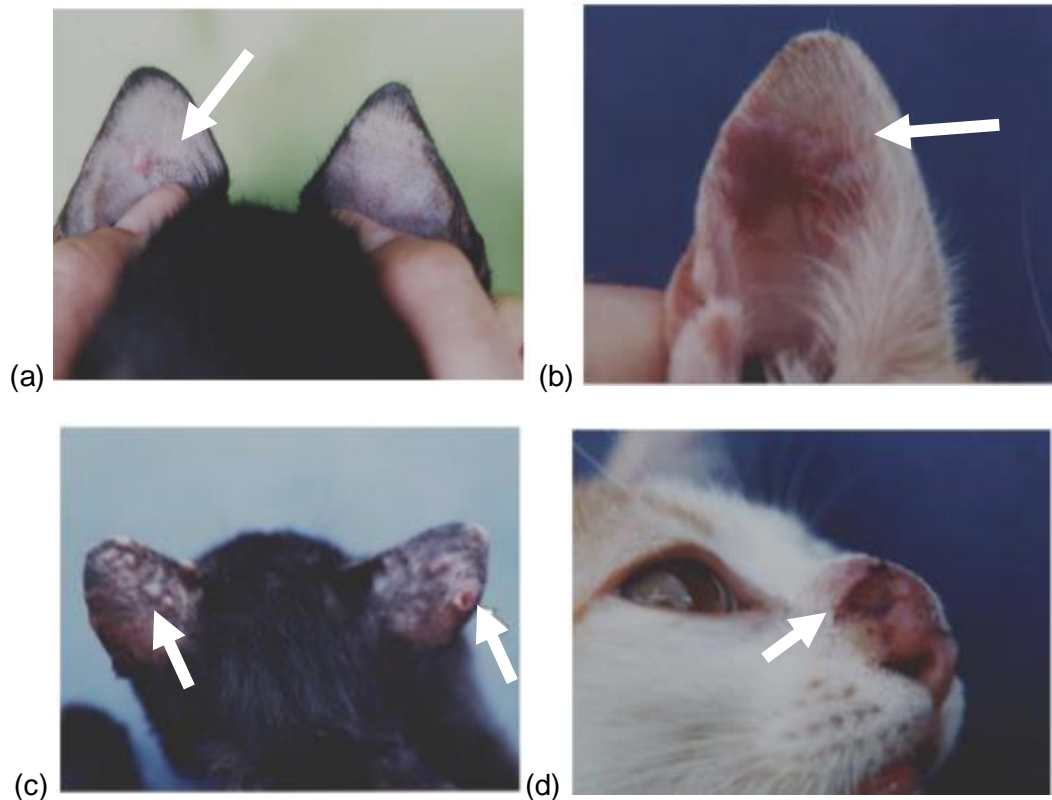
Concernant la cinétique des lésions cutanées, peu d'informations sont disponibles. Simoes-Mattos *et al.* (2005) ont étudié cette cinétique après l'inoculation par voie intradermique de promastigotes de *L. braziliensis* : Une papule apparaît au niveau du site d'inoculation à deux semaines post-infection, puis des papules satellites se forment avant de coalescer en un nodule de grande taille et d'aspect irrégulier. Cette lésion initiale se dissémine et est parfois suivie d'une

ulcération des nodules. La taille maximale des lésions est atteinte autour de dix semaines post-inoculation, avant de diminuer vers quinze semaines post-inoculation. Une guérison spontanée est obtenue au bout de 32 à 40 semaines, mais certains chats ont pu présenter une récurrence des lésions par la suite. Les lésions sont observables en [Figure 17](#).

Figure 17 : Photographies de lésions cutanées et cutanéomuqueuses observées après inoculation de 10^7 promastigotes de *L. braziliensis* par voie intradermique au niveau des oreilles. Les lésions sont indiquées par des flèches.

Légende : (a) Papule auriculaire au site d'inoculation ; (b) Plaque large et irrégulière constituée de plusieurs papules ; (c) Dissémination des papules sur l'oreille ipsilatérale et controlatérale associé à une ulcération de la lésion primaire ; (d) Ulcération d'un lésion nasale

Source : Simoes-Mattos et al., 2005.



Il existe quelques cas particuliers de leishmaniose féline, décrits dans la littérature, associée à d'autres pathologies dermatologiques telles qu'un pemphigus foliacé (Rufenacht *et al.*, 2005) ou un carcinome épidermoïde (Maia *et al.*, 2015). Les lésions observées chez ces cas sont disponibles en [Figure 18](#) et [Figure 19](#) respectivement. En cas de présentation atypique de leishmaniose féline cutanée, il ne faut pas exclure l'implication d'une autre pathologie.

Figure 18 : Photographie d'une lésion croûteuse, pustulaire, dépigmentée et érythémateuse nasale chez un chat présentant une leishmaniose féline et un pemphigus foliacé.

La lésion est indiquée par une flèche.

Source : Rufenacht et al., 2005.



Figure 19 : Photographies de lésions cutanées, cutanéomuqueuses et muqueuses chez un chat présentant une leishmaniose féline et un carcinome épidermoïde.

Légende : (a) Lésions cutanées ulcérées à la première présentation ; (b) Lésions cutanées ulcérées 8 mois après la présentation initiale ; (c) Masse cratériforme non-encapsulée et mal délimitée 1 an après la présentation initiale ; (d) Fistulisation naso-orale.

Les lésions sont indiquées par des flèches.

Source : Maia et al., 2015b.



B. Systémiques et viscéraux

Les signes systémiques concernent près d'un cas sur deux de leishmaniose féline clinique. Ils sont non spécifiques et généralement associés à des signes dermatologiques ou oculaires, et parfois à des signes viscéraux (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

Le principal signe systémique rencontré est l'adénomégalie, qui peut être localisée ou multicentrique (Pennisi *et al.*, 2015a). Chez le chien, l'adénomégalie est liée à une augmentation du nombre et de la taille des follicules lymphoïdes, couplée à une hypertrophie et une hyperplasie des macrophages médullaires, parfois infectés (Baneth *et al.*, 2008). Chez le chat, les mécanismes responsables de l'adénomégalie n'ont pas encore été étudiés.

Il est important de rappeler que seule l'espèce *L. infantum* est suspectée d'avoir un tropisme viscéral. Elle n'a néanmoins pas l'apanage des signes systémiques, puisque les chats infectés par d'autres espèces de *Leishmania* peuvent présenter des signes non spécifiques. C'est néanmoins la principale espèce isolée depuis des organes riches en cellules du système phagocytaire mononucléaire tels que le foie, la rate ou encore la moelle osseuse. Par exemple, lors de l'inoculation de promastigotes de *L. braziliensis* par voie intradermique à des chats, aucun amastigote n'a été isolé dans ces organes au bout de 72 semaines (Simoes-Mattos *et al.*, 2005). A *contrario*, des amastigotes ont été retrouvés à plusieurs reprises dans ces organes chez des chats infectés naturellement par *L. infantum*.

Les différents signes systémiques et viscéraux décrits dans les cas de leishmaniose féline, ainsi que leur fréquence approximative, sont disponibles en [Tableau 7](#).

Tableau 7 : Fréquence approximative des signes systémiques et viscéraux rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.

Légende : +/- : Inférieur à 5% ; + : 5 - 25% ; ++ : 26 - 50% ; +++ : Supérieur à 50%.

Ces pourcentages sont approximatifs.

Selon Simoes-Mattos et al. (2005), Pennisi et al (2015a), Soares et al. (2015), Fernandez-Gallego et al. (2020) et Annexe 1.

Signes systémiques ou viscéraux	Fréquence approximative
Adénomégalie	+++
Perte poids	+ à ++
Anorexie	+ à ++
Léthargie, abattement	+ à ++
Déshydratation	+
Muqueuses pâles	+
Hépatomégalie	+
Ictère	+
Cachexie, amyotrophie	+
Fièvre	+
Vomissements	+
Diarrhée	+
Splénomégalie	+
Polyuro-polydipsie	+
Ecoulement nasaux	+
Dyspnée	+
Eternuements	+
Sifflements respiratoires	+
Avortement	+
Hypothermie	+
Néphromégalie	+
Insuffisance ou maladie rénale	+
Malabsorption	+/-
Signes neurologiques	+/-
Nodules sur organe (rein, foie, rate)	+/-

Les organomégalies peuvent être associées à une infiltration des organes par les amastigotes, une augmentation des cellules du système phagocytaire mononucléaire ou des modifications structurales. D'après une étude rétrospective de 16 cas cliniques, l'hépatomégalie serait l'organomégalie la plus fréquente devant la splénomégalie et la néphromégalie (Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

La maladie rénale est une complication de la leishmaniose reconnue chez le chien, qui peut parfois être le seul signe identifié ou conduire à un décès. Un des mécanismes expliquant son développement lors de leishmaniose serait le dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules rénaux alors responsable d'une glomérulopathie (Baneth *et al.*, 2008). Ainsi, lors des stades les plus avancés de leishmaniose canine, une glomérulonéphrite membrano-proliférative peut être rapportée (Solano-Gallego *et al.*, 2011). Ces glomérulopathies pathologiques se traduisent généralement par une protéinurie importante avec un rapport protéines sur créatinine urinaire (abrégié RPCU) supérieur à 2 (Harley et Langston, 2012).

Chez le chat, il est difficile de déterminer si les maladies rénales rencontrées sont liées à la leishmaniose, à une maladie rénale chronique concomitante ou encore à des effets indésirables des traitements dirigés contre la leishmaniose. Certains cas de maladie rénale ont tout de même été associés à la maladie chez des chats infectés. En effet, alors que les glomérulopathies sont relativement rares dans cette espèce (Vaden, 2011) des lésions de glomérulonéphrite membrano-proliférative ont été visualisées par examen histologique post-mortem (Hervas *et al.*, 1999 ; Grevot *et al.*, 2005 ; Marcos *et al.*, 2009 ; Pimenta *et al.*, 2015). De même, lors de l'étude rétrospective sur 16 cas de leishmaniose féline par Fernandez-Gallego *et al.* (2020), 25% des chats présentaient une protéinurie avec un RPCU compris entre 1,8 et 6.

Les signes systémiques et viscéraux sont associés à une forte mortalité, du fait qu'ils sont souvent synonymes de dissémination du parasite dans l'organisme.

C. Oculaires

Chez le chat, les signes oculaires sont parfois les seuls signes exprimés lors de leishmaniose clinique. Ils sont présents dans environ 30% des cas et sont associés à des signes systémiques dans 2 cas sur 3 (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

En excluant les blépharites et nodules palpébraux, pouvant être considérés comme des lésions cutanéomuqueuses, on retrouve de nombreux et divers signes oculaires (Fernandez-Gallego *et al.*, 2020). Parmi ces signes, exposés en Tableau 8 avec leurs fréquences approximatives, on retrouve principalement des uvéites uni- ou bilatérales.

Tableau 8 : Fréquence approximative des signes oculaires rencontrés chez les chats atteints de leishmaniose féline diagnostiquée.

Légende : +/- : Inférieur à 5% ; + : 5 - 25% ; ++ : 26 - 50% ; +++ : Supérieur à 50%.

Ces pourcentages sont approximatifs.

Selon Pennisi et al (2015a), Soares et al. (2015), Fernandez-Gallego et al. (2020) et Annexe 1.

Signes oculaires	Fréquences approximatives
Uvéite ou panuvéite	+
Blépharite	+
Conjonctivite	+
Kératite ou kératoconjonctivite +/- sèche	+
Panophtalmie	+ (complication)
Exophtalmie, hydrophthalmie, glaucome	+/- (complication)
Chémosis	+/-
Œdème cornéen	+
Perforation cornéenne	+/- (complication)
Choriorétinite	+/-
Ulcération cornéenne (+/- stromale)	+/-

Lors d'histologie des structures oculaires, il apparait que ces lésions sont souvent associées à la présence d'amastigotes en quantité importante dans les structures oculaires. Comme chez le chien, il semble que les amastigotes soient surtout retrouvés dans la chambre antérieure de l'œil. Il est difficile de déterminer si cette infestation des structures oculaires est la résultante directe de l'infection ou si elle est rendue possible par une autre dysfonction immunitaire (Hervas *et al.*, 2001).

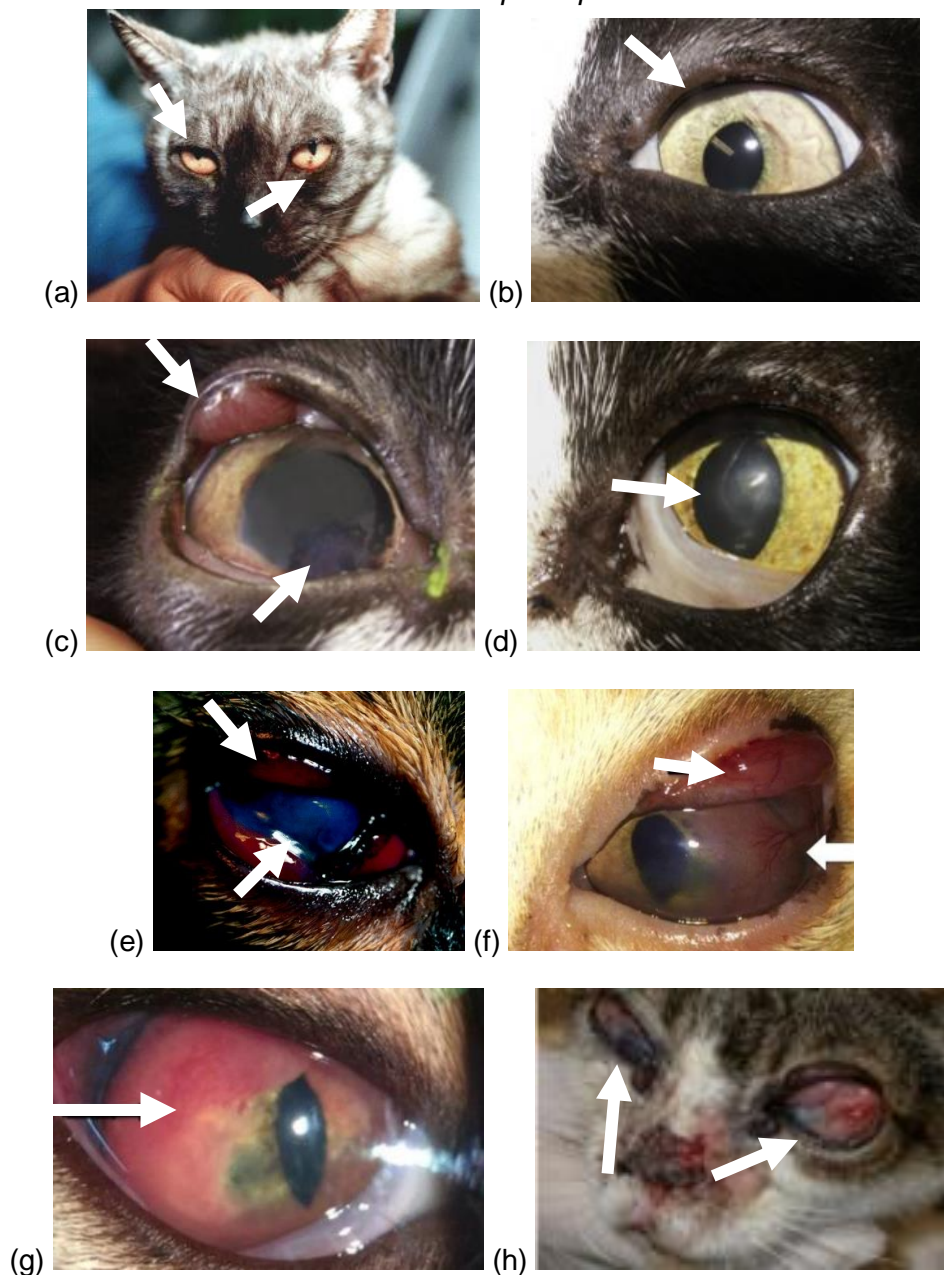
En l'absence de traitements adaptés ou en l'absence de réponse au traitement, les signes oculaires initiaux peuvent se compliquer en panophtalmie, en glaucome ou encore en perforation cornéenne et stromale nécessitant une énucléation. Leiva *et al.* (2005) ont proposé que les amastigotes puissent produire des collagénases et être directement responsables des dégradations oculaires conduisant à l'énucléation. Ceci n'est cependant pas démontré dans l'état actuel des connaissances. Une autre hypothèse suggérée est que cette dégradation passe indirectement par les cellules cornéennes polynucléaires.

Des photographies de lésions oculaires de cas cliniques de leishmaniose féline, issues de la littérature scientifique, sont disponibles en Figure 20

Figure 20 : Photographies de lésions oculaires chez des chats atteints de leishmaniose clinique.

Légende : (a) Uvéite bilatérale avec hyperhémie de la chambre antérieure. Source : Pennisi et al. (2015a) ; (b) Uvéite avec inflammation de l'iris. Source : Pimenta et al. (2015) ; (c) Nodule conjonctival, uvéite avec précipités kératiques et inflammation de l'iris. Source : Pimenta et al. (2015) ; (d) Kératite avec infiltration blanchâtre localisée et œdème superficiel de la cornée. Source : Pimenta et al. (2015) ; (e) Panuvéite exsudative avec sécrétions muqueuses, chémosis et œdème diffus de la cornée. Source : Leiva et al. (2005) ; (f) Epaissement conjonctival et kératite non ulcéralive avec néovascularisation associée à une uvéite modérée. Source : Madruga et al. (2018) ; (g) Uvéite d'aspect pseudotumoral avec hyperhémie conjonctivale et myosis. Source : Madruga et al. (2018) ; (h) Papules palpébrales, œdème cornéen, sévère chémosis et conjonctivite proliférative. Source : Fernandez-Gallego et al. (2020).

Les lésions sont indiquées par des flèches.



IV - Diagnostic

1. Démarche diagnostique clinique

Dans l'espèce canine, une démarche clinique consensuelle pour aboutir au diagnostic de leishmaniose a été établie (Bourdoiseau et Chermette, 2015). Ce n'est pas encore le cas de l'espèce féline pour laquelle uniquement des recommandations ont été formulées. Par-ailleurs, ces recommandations sont dérivées de celles de l'espèce canine pour la plupart.

A. Bilan anamnestique et clinique

Dans un premier temps, le bilan anamnestique et clinique doit pouvoir permettre de placer la leishmaniose dans les hypothèses cliniques lorsqu'un chat présente des lésions compatibles. Les lésions les plus fortement évocatrices de leishmaniose féline sont des lésions cutanées, cutanéomuqueuses ou oculaires associées à des signes systémiques, telle que l'adénomégalie, comme évoqué ci-dessus.

Cette hypothèse peut être renforcée si le chat correspond au profil épidémiologique classique. Dans le cas de la leishmaniose clinique, il s'agit du profil d'un chat adulte vivant en zone endémique et présentant une maladie pouvant affecter l'immunité ou étant sous traitement immunosuppresseur (Pennisi *et al.*, 2015a).

Si aucune maladie ou traitement n'est connu chez un chat suspect de leishmaniose clinique, il peut être intéressant de rechercher l'existence d'une pathologie dysimmunitaire tels que les rétrovirus FIV et FeLV.

Si le chat ne vit pas en aire endémique, il est important de demander lors de la prise de son historique clinique, s'il a pu y voyager ou y transiter. Il ne faut néanmoins pas supprimer la leishmaniose féline des hypothèses diagnostiques lorsqu'un chat n'a jamais circulé en zone endémique, puisque la maladie semble progresser vers de nouvelles aires et qu'il existe potentiellement d'autres modes de transmission que la transmission vectorielle (Gramiccia, 2011).

B. Anomalies lors d'examens complémentaires

Dans un second temps, il convient de réaliser des examens complémentaires afin d'évaluer les paramètres biologiques qui orienteront le diagnostic clinique de manière non spécifique. Lors d'une suspicion forte de leishmaniose clinique, les examens intéressants à réaliser sont la numération formule sanguine, l'hémogramme, l'examen biochimique, l'électrophorèse des protéines et l'analyse urinaire (Gramiccia, 2011 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015). Contrairement au chien, on dispose de peu d'informations sur les anomalies paracliniques pouvant être rencontrées dans l'espèce féline, mais certaines sont tout de même disponibles. Il s'agit principalement d'observations réalisées depuis les cas cliniques rapportés dans la littérature scientifique.

À la numération formule sanguine, l'anomalie la plus fréquemment rencontrée lors de leishmaniose féline est une anémie normochrome normocytaire non régénérative modérée à sévère (dans environ 25-50% des cas). On retrouve aussi fréquemment une pancytopenie

(thrombopénie, leucopénie et anémie) modérée à sévère associée à une aplasie médullaire (dans environ 10-25% des cas). Une leucocytose neutrophilique peut être retrouvée, notamment lors de séropositivité pour le parasite (dans environ 10-25% des cas). Quelques cas présentant une leucocytose neutrophilique parfois associée à une monocytose (Pennisi *et al.*, 2015a ; Soares *et al.*, 2015 ; Akhtardanesh *et al.*, 2017), ou présentant une thrombopénie (Pimenta *et al.*, 2015 ; Madruga *et al.*, 2018 ; Pereira *et al.*, 2019b) ont aussi été rapportés. Lors du suivi d'un chat par Pereira *et al.* (2019b), la thrombopénie initialement rapportée évolue vers une pancytopénie.

Lors de leishmaniose canine, les thrombopathies sont des anomalies hématologiques fréquemment rencontrées (Solano-Gallego *et al.*, 2011) avec 29,3% de thrombopénies observées sur 150 chiens naturellement infectés (Ciaramella *et al.*, 1997). Un mixte de plusieurs mécanismes est proposé pour expliquer cette anomalie lors de l'infection par *Leishmania* : Aplasie médullaire, séquestration des plaquettes par la rate, production inadéquate de cytokines influençant la différenciation des mégacaryocytes en plaquettes, ou encore, production d'anticorps dirigés contre les plaquettes (Cortese *et al.*, 2009 ; Momo *et al.*, 2014). Lorsque la thrombopénie est sévère, il est cependant recommandé de rechercher une autre cause telle qu'une erlichiose ou une anaplasmose (Paltrinieri *et al.*, 2016). Concernant l'espèce féline, en absence de données sur le sujet, des mécanismes similaires peuvent être imaginés et il peut être recommandé de rechercher d'autres causes telles que les maladies à tiques qui déplètent la lignée thrombocytaire (Lappin, 2018).

Concernant la pancytopénie, cette anomalie est surtout retrouvée chez des chats atteints du FIV, et on ne peut exclure qu'elle soit associée à ce virus plutôt qu'au parasite *Leishmania*. Néanmoins, Marcos *et al.* (2009) proposent que lors d'infection par *Leishmania*, la surproduction des cytokines, telles que TNF- α et IFN- γ , soit responsable d'une aplasie médullaire comme ce qui est décrit chez le chien.

Une hyperprotéinémie est très fréquemment mise en évidence (dans 50%, ou plus, des cas) et est associée à une hyperglobulinémie lors de l'électrophorèse des protéines (Pennisi *et al.*, 2015a ; Soares *et al.*, 2015 ; Akhtardanesh *et al.*, 2017). Il s'agit principalement d'une hypergammaglobulinémie polyclonale qui est une anomalie rencontrée dans de nombreuses infections et maladies inflammatoires. L'hypergammaglobulinémie est donc un signe non spécifique de leishmaniose.

Il est suggéré que le suivi de cette anomalie pourrait permettre d'objectiver la sévérité de la maladie. De même, si un traitement anti-leishmanien est instauré et qu'une diminution de ce paramètre est constatée, cela pourrait signifier qu'il y a une réponse favorable au traitement. Ce raisonnement est déjà appliqué chez le chien où cette anomalie est très fréquemment rencontrée (Da Silveira Neto *et al.*, 2015 ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

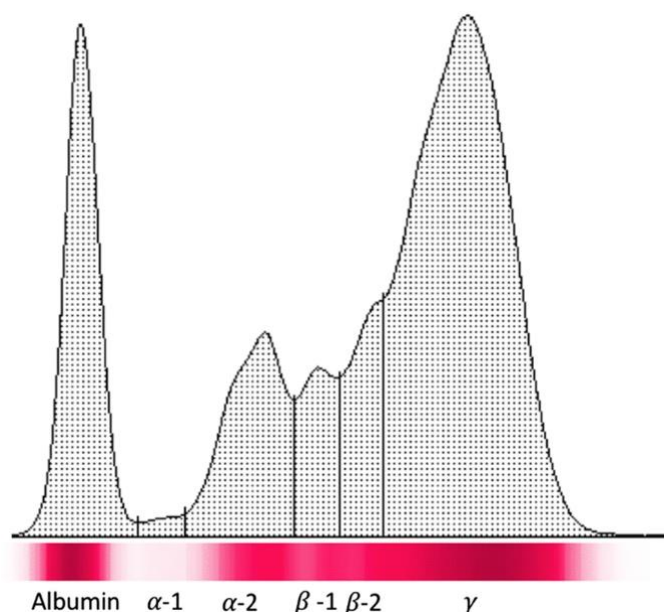
L'hyperprotéinémie par hypergammaglobulinémie polyclonale est parfois associée à une hypoalbuminémie (dans moins de 25% des cas) résultant en une inversion du rapport albumine sur globuline.

Le profil des protéines sériques chez un chat atteint de leishmaniose est observable en [Figure 21](#). L'hypergammaglobulinémie polyclonale et l'hypoalbuminémie y sont visibles.

Figure 21 : Profil de protéines sériques obtenues par électrophorèse chez un chat atteint de leishmaniose féline clinique.

Une altération de ce profil est visible avec une hyperprotéïnémie par hypergammaglobulinémie polyclonale et une hypoalbuminémie résultant en une inversion du rapport albumine/globuline.

Source : Brianti et al. (2019).



À l'examen biochimique, une augmentation de la créatinémie, de l'urémie, de l'activité des alanines amino-transférases (abrégées ALAT) ou des aspartates amino-transférases (abrégées ASAT) est rapportée dans quelques cas. Par ailleurs, une association significative négative a été mise en évidence entre la leishmaniose féline et l'augmentation des créatines kinases sériques (abrégées CK), (Ayllon *et al.*, 2008 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018 ; Persichetti *et al.*, 2018).

Lors d'azotémie (rencontrée dans environ 10-25% des cas), celle-ci est généralement d'origine rénale et une protéinurie peut être objectivée à l'analyse urinaire (dans environ 10-25% des cas). D'après l'étude rétrospective réalisée par Fernandez-Gallego *et al.* (2020), lors de protéinurie le rapport protéines sur créatinine urinaire était compris entre 1,8 et 6. Il est suggéré que chez le chat, comme chez le chien, une maladie rénale aiguë à chronique puisse se mettre en place lors de leishmaniose. L'origine suspectée de cette maladie rénale est la formation de complexes immuns venant se déposer au niveau des glomérules rénaux (Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018 ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

C. Nécessité d'un ou plusieurs examens ciblés

Si après ces étapes préliminaires la suspicion de leishmaniose clinique persiste et est renforcée par les anomalies paracliniques, il convient de réaliser des examens spécifiques pour établir un diagnostic final.

Il existe à cette fin plusieurs méthodes diagnostiques permettant d'attester de la présence du parasite au sein de l'organisme. On différencie les méthodes directes, permettant d'observer *de visu* la présence du parasite et des méthodes indirectes.

Chez le chat, les méthodes employées dérivent principalement de celles utilisées chez le chien. Elles ne sont validées pour cette espèce et certaines de leurs caractéristiques ne sont pas encore élucidées. *À priori*, il n'existe pas de test aux caractéristiques « parfaites » pour le diagnostic de leishmaniose féline. De plus, il n'existe pas de consensus sur les protocoles employés, ce qui engendre une grande variabilité des résultats obtenus.

Pour ces raisons, il est souvent recommandé de réaliser plusieurs examens diagnostiques afin de confirmer, ou d'exclure, une hypothèse de leishmaniose féline (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

Parmi les méthodes diagnostiques directes, on retrouve principalement les examens cytologique et histologique ou les méthodes moléculaires. Parmi les méthodes diagnostiques indirectes, on retrouve en priorité les méthodes sérologiques.

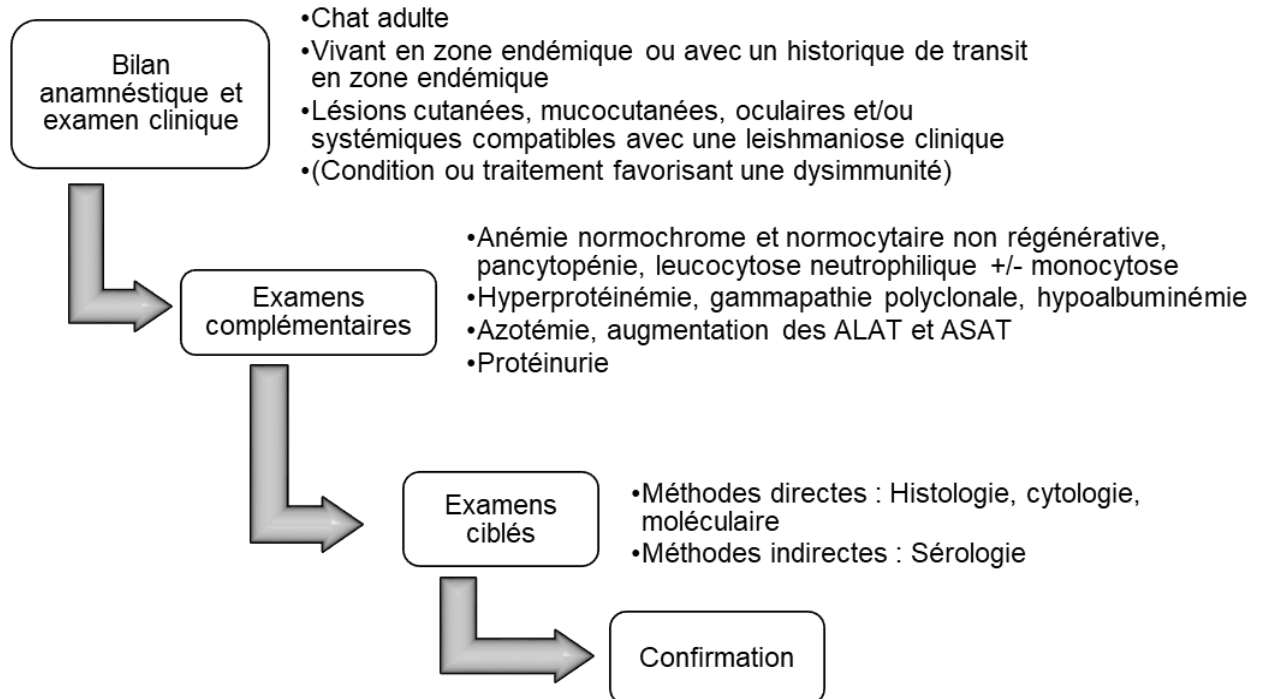
À l'exception des méthodes sérologiques, la question du prélèvement adapté se pose. Différents échantillons de tissus ou de fluides biologiques peuvent être employés : peau, nœuds lymphatiques, tissus oculaires, muqueuses buccales, moelle osseuse, sang, sécrétions nasales, humeur aqueuse, foie, rate, estomac, gros intestins ou encore reins (Gramiccia, 2011 ; Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018). Afin d'augmenter la sensibilité des tests, il est recommandé d'utiliser des échantillons susceptibles d'être ciblé par le parasite. Par exemple, une lésion cutanée évocatrice de leishmaniose est un prélèvement de choix pour réaliser une lame cytologique, une biopsie en vue d'un examen histologique ou un test moléculaire.

Ces méthodes nécessitent l'assistance d'un laboratoire compétent, il est donc conseillé de se référer à ces laboratoires afin de se renseigner sur les techniques et étapes nécessaires pour assurer la récolte de l'échantillon, sa manipulation, son stockage et son envoi dans des conditions adaptées.

Pour résumer les étapes du diagnostic clinique de la leishmaniose féline, celles-ci sont illustrées en [Figure 22](#).

Figure 22 : Etapes du diagnostic clinique de la leishmaniose féline.

D'après Soares et al., 2015.



2. Méthodes de diagnostic étiologique

A. Méthodes directes

a. Examen cytologique

L'examen cytologique, dans le cadre du diagnostic de leishmaniose féline, permet de mettre en évidence après coloration la présence d'amastigotes en quantité variable depuis des étalements de tissus, ou de liquide biologique. C'est une méthode très spécifique permettant un diagnostic de certitude mais nécessite un expérimentateur qualifié. De plus, sa sensibilité varie grandement avec la nature de l'échantillon choisi, la charge parasitaire présente dans l'échantillon, la qualité de l'étalement ou encore le nombre de champs observés à l'immersion à l'huile (Chatzis *et al.*, 2014a).

Les amastigotes chez les chats sont surtout retrouvés dans les macrophages de multiples organes dont les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse, la peau, les muqueuses, les structures oculaires, et parfois le foie ou la rate. Ils peuvent être observés en position extracellulaire après l'éclatement de leurs cellules hôtes. La présence d'amastigotes dans les neutrophiles circulants a aussi pu être observée à de rares occasions depuis des frottis sanguins ou de la couche leucoplaquettaire, et parfois dans les neutrophiles du parenchyme splénique ou des centres

folliculaires des nœuds lymphatiques (Marcos *et al.*, 2009 ; Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018).

Concernant le prélèvement des échantillons, il est généralement réalisé par cytoponction à l'aiguille fine, par raclage, par calque ou par écouvillon des tissus et liquides biologiques (Miro *et al.*, 2008 ; Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018 ; Rivas *et al.*, 2018). Le prélèvement des échantillons peut donc être invasif, mais à plus faible degré que lors d'examen histologique. La coloration utilisée classiquement est celle de May-Grünwald Giemsa (abrégée MGG et aussi appelée coloration panoptique) qui colore ces organismes basophiles en bleu et parfois leurs kinétoplastes en violet. L'usage d'autres colorations, notamment Diff Quick, est aussi décrit. L'observation des lames cytologiques se fait classiquement au microscope optique avec un objectif x1.000.

Il est recommandé d'utiliser des tissus présentant des lésions car quand celles-ci sont attribuables au parasite, la charge parasitaire y est généralement plus élevée. On prélève donc préférentiellement des lésions cutanées, des lésions cutanéomuqueuses, des lésions muqueuses, des nœuds lymphatiques présentant une adénomégalie ou tout autre tissu présentant des lésions suspectes (Costa *et al.*, 2010 ; Gramiccia *et al.*, 2011 ; Sobrinho *et al.*, 2012 ; Soares *et al.*, 2015 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015). La sensibilité de l'examen cytologique réalisé depuis ces tissus est plus élevée que celle d'examen cytologique réalisé depuis le sang, la couche leucoplaquettaire, les sécrétions nasales ou encore l'humeur aqueuse de chats infectés. La cytoponction d'un nœud lymphatique augmenté en taille, présenterait une meilleure sensibilité que celle de la moelle osseuse, de la rate ou du foie. La cytoponction de moelle osseuse n'aurait aucun impact sur la sensibilité globale de l'examen cytologique car les chats y présentant des amastigotes en présentent aussi dans les nœuds lymphatiques (Costa *et al.* 2010). Ce constat est tout de même sujet à des contradictions selon les études envisagées, et il est donc conseillé de prélever les deux organes afin d'augmenter la sensibilité de l'examen cytologique. Le foie peut parfois être le seul organe présentant des amastigotes, bien que cela soit peu fréquent. La cytoponction de la rate est parfois réalisée bien l'infiltration de cet organe par le parasite, se traduisant généralement par une splénomégalie, soit peu rapportée. Concernant les lames cytologiques réalisées depuis des raclages cutanés superficiels, celles-ci peuvent présenter des artefacts pouvant être confondus avec des amastigotes en position extracellulaire.

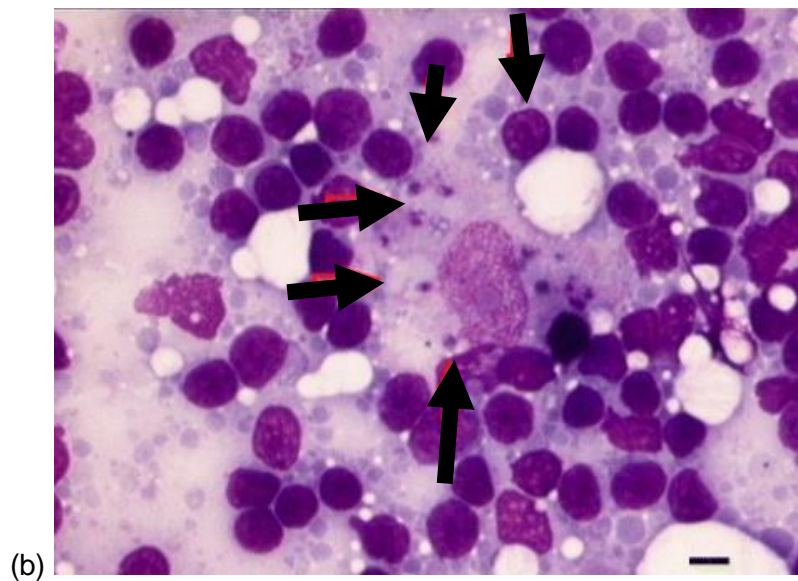
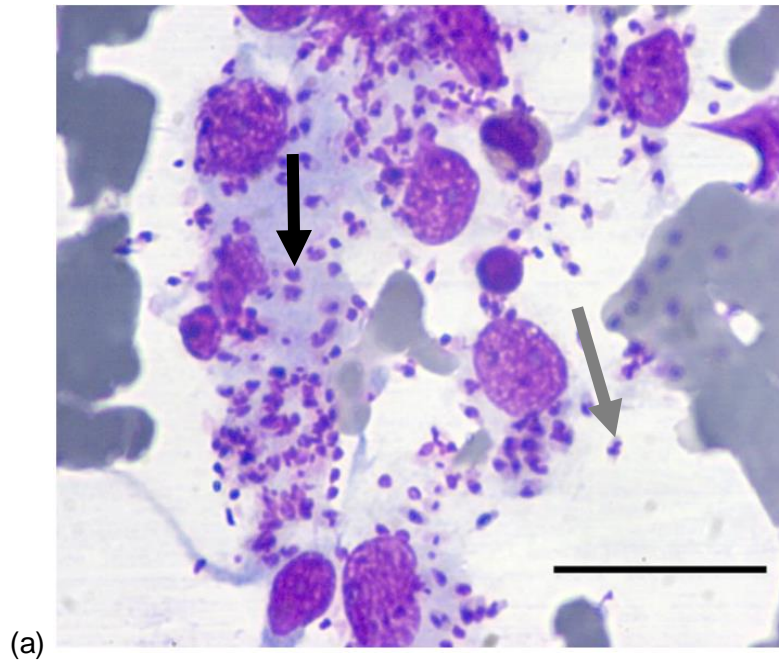
Lors d'examen cytologique d'un tissu infiltré par *Leishmania*, une infiltration inflammatoire est souvent mise en évidence avec un motif pyogranulomateux ou granulomateux. Dans les nœuds lymphatiques, une hyperplasie lymphoïde est fréquemment rencontrée. Des photographies issues de lames cytologiques réalisées chez des chats suspects cliniques de leishmaniose sont disponibles en [Figure 23](#).

Figure 23 : Photographies de lames cytologiques au microscope optique permettant le diagnostic de leishmaniose chez des chats suspects.

On peut relever la présence d'amastigotes au sein des macrophages (flèche noire) ou en position extracellulaire (flèche grise).

(a) Cytologie d'une lésion nodulaire palpébrale obtenue par cytoponction à l'aiguille fine. Coloration MGG. Objectif x400. Echelle : 30 μ m. Source : Brianti et al., 2019.

(b) Cytologie d'une cytoponction de nœud lymphatique poplitée réactif. Coloration MGG. Objectif non spécifié. Echelle : 20 μ m. Source : Pennisi et al., 2015a.



Pour confirmer le diagnostic d'un animal suspect clinique de leishmaniose féline, la cytologie peut être recommandée en première intention face à une lésion évocatrice ou en seconde intention après une sérologie positive. Elle peut aussi être réalisée en seconde intention lors de forte suspicion clinique, après un examen sérologique au résultat négatif ou douteux (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a).

b. Examen histologique et immunohistochimique

L'examen histologique, dans le cadre du diagnostic clinique de leishmaniose féline, permet de détecter la présence d'amastigotes depuis des biopsies de tissus. Comme l'examen cytologique, c'est une méthode très spécifique mais qui nécessite une sélection adaptée des biopsies réalisées pour être suffisamment sensible. Elle nécessite un traitement du tissu, ce qui fait que la lecture ne peut pas être extemporanée, et nécessite un matériel adapté ainsi qu'un expérimentateur qualifié. Elle fournit cependant plus d'informations que l'examen cytologique.

La coloration classiquement utilisée est la coloration MGG (Rivas *et al.*, 2018) dans laquelle le Giemsa colore le cytoplasme de ces organismes basophiles en bleu et, de manière inconstante, leur kinétoplaste en violet. Une coloration à l'argent peut aussi être réalisée afin d'écarter d'autres organismes intracellulaires argyrophiles tels que *Sporothrix schenkii* ou *Histoplasma capsulatum*, au contraire desquels *Leishmania* n'est pas imprégné. De même, les parasites *Leishmania* réagissent peu en présence d'acide périodique de Schiff. D'autres colorations peuvent être utilisées, comme la coloration hématoxyline-éosine.

Comme lors de l'examen cytologique, on observe une infiltration inflammatoire des tissus parasités, fréquemment associée à un motif pyogranulomateux ou granulomateux (Navarro *et al.*, 2010). Cette présentation est caractérisée par une infiltration diffuse de macrophages, d'un nombre variable de lymphocytes, de plasmocytes et en moindre quantité, de neutrophiles, d'éosinophiles et de mastocytes. Les amastigotes sont retrouvés dans des vacuoles rondes, claires et intracellulaires des macrophages ou, plus rarement, des neutrophiles. Des parasites en position extracellulaire, dans l'interstitium, peuvent être retrouvés notamment lorsqu'il y a une nécrose des tissus.

Dans les lésions cutanées, c'est donc une dermatite granulomateuse diffuse qui est le plus souvent observée. Elle peut être associée à une hyperkératose, une acanthose ou encore une ulcération de l'épiderme. On retrouve, moins fréquemment, une hyperplasie nodulaire diffuse. Quelques présentations histologiques plus originales (Trainor *et al.*, 2010 ; Pennisi *et al.*, 2015a) ont aussi pu être décrites depuis des lésions cutanées. Par exemple, des lésions de périfolliculite granulomateuse, d'hyperplasie sébacée, de dermatite d'interface lichénoïde ou encore de granulome éosinophilique ont été rapportées.

Les lésions des jonctions cutanéomuqueuse ou des muqueuses présentent moins de lymphocytes que les lésions cutanées mais la quantité d'amastigotes de *Leishmania* y est généralement plus importante. Ainsi, presque la totalité des macrophages y étant observés comportent des amastigotes. La rate et les nœuds lymphatiques (Navarro *et al.*, 2010) peuvent présenter une hyperplasie réactive lymphoïde souvent associée à de nombreux macrophages contenant de multiples amastigotes. Le foie, lorsqu'il est atteint, présente généralement des infiltrations inflammatoires composées de macrophages avec de nombreux amastigotes, de

quelques lymphocytes et de quelques plasmocytes. Ces infiltrats sont surtout localisés au niveau des veines portes et à de petits foyers dans les hépatocytes. Les reins peuvent présenter des infiltrations interstitielles inflammatoires modérées composées de macrophages, de quelques lymphocytes et quelques plasmocytes. Une fibrose interstitielle rénale modérée y est associée. Dans les structures oculaires, lorsque celles-ci présentent des lésions compatibles avec la leishmaniose, on ne retrouve que peu, voire pas, de lymphocytes dans les infiltrats inflammatoires. De larges macrophages au contenu spumeux et quelques cellules polynucléaires peuvent être retrouvés et présenter des amastigotes dans leurs cytoplasmes. L'infiltrat inflammatoire peut ne concerner que le tissu sub-conjonctivaux de la muqueuse palpébrale ou s'étendre jusqu'au limbe, jusqu'au stroma cornéen, jusqu'à l'iris, jusqu'aux corps ciliaires ou encore jusqu'à la choroïde.

Si les descriptions précédentes concernent surtout les cas d'infections par *L. infantum*, les lésions cutanées décrites et associées à *L. mexicana* (Trainor *et al.*, 2010) sont assez similaires dans leur présentation histologique. Les biopsies de lésions cutanées de *L. braziliensis* (Schubach *et al.*, 2004) rapportées présentent plutôt une infiltration du derme par des neutrophiles et des cellules mononucléées associée à la présence d'amastigotes.

Des photographies de lames histologiques sont observables en [Figure 24](#).

Figure 24 : Photographies de lames histologiques de biopsies réalisées chez des chats suspects cliniques de leishmaniose.

Noter les amastigotes (flèche).

(a) *Inflammation granulomateuse diffuse d'un nodule cutané. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Echelle 100 µm. Source : Navarro et al., 2010.*

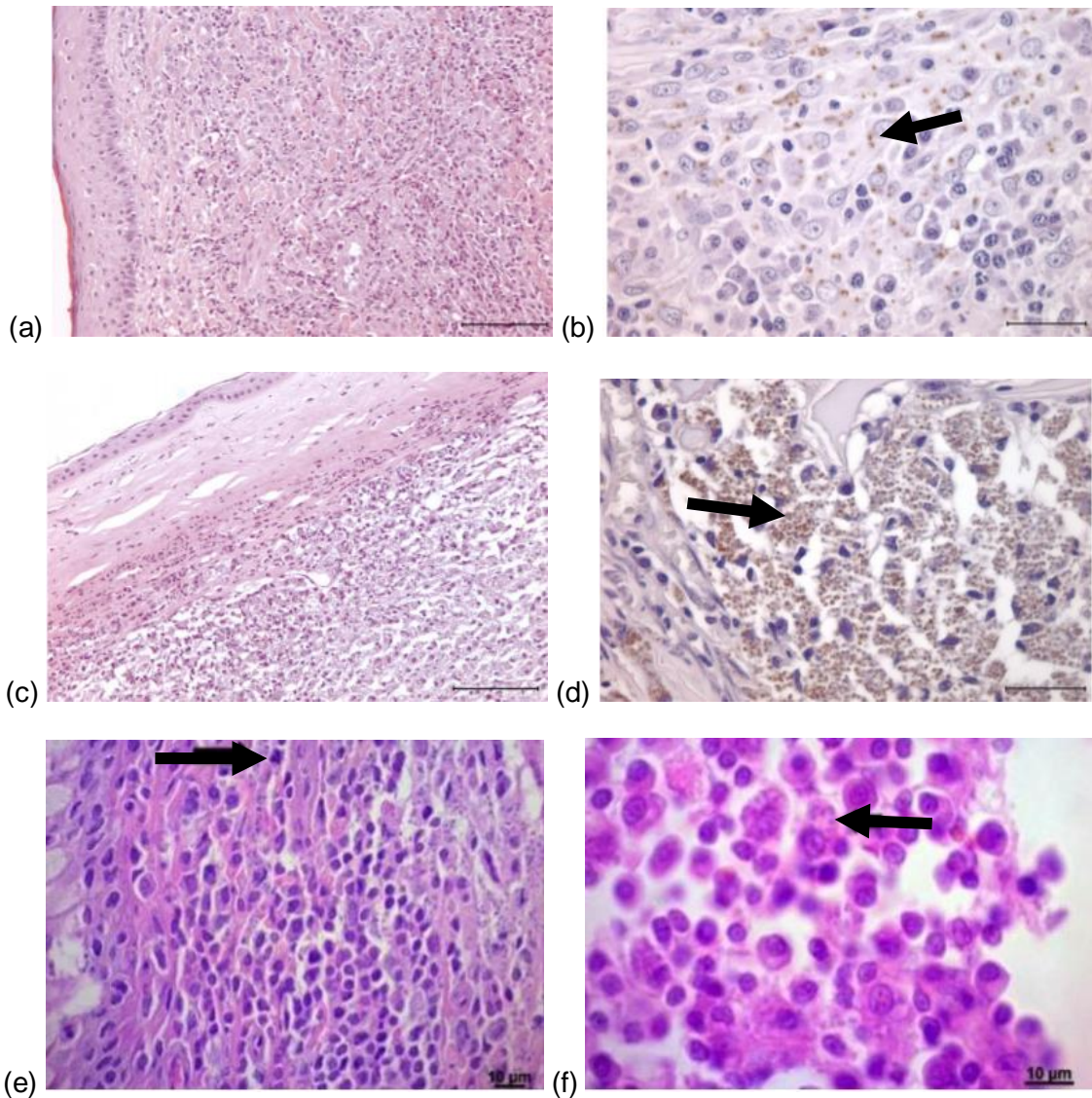
(b) *Nodule cutané présentant un nombre modéré d'amastigotes au sein des cytoplasmes de nombreux macrophages. Coloration par immunohistochimie. Echelle 30 µm. Source : Navarro et al., 2010.*

(c) *Inflammation granulomateuse diffuse d'une kératite. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Echelle 100 µm. Source : Navarro et al., 2010.*

(d) *Kératite présentant une forte densité d'amastigotes de Leishmania présents dans presque tous les macrophages. Coloration par immunohistochimie. Echelle 30 µm. Source : Navarro et al., 2010*

(e) *Infiltrat inflammatoire d'une conjonctive palpébrale avec présence d'amastigotes. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Echelle 10 µm. Source : Madruga et al., 2018.*

(f) *Macrophages comportant de multiples amastigotes intracytoplasmiques dans un nœud lymphatique mésentérique. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Echelle 10 µm. Source : Madruga et al., 2018.*



L'immunohistochimie (abrégée IHC) permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité d'un examen histologique en colorant les organismes *Leishmania*. Elle permet aussi une estimation semi-quantitative de la quantité d'amastigotes, qui est souvent modérée à haute dans les lésions granulomateuses, et plus faible dans les autres descriptions histologiques. Elle n'est cependant pas toujours disponible et nécessite l'utilisation de sérums hétérologues hyper immuns ou d'anticorps dirigés contre *Leishmania* en tant qu'anticorps primaire. (Pennisi et Persichetti, 2018)

Dans le cadre du diagnostic de leishmaniose, l'histologie est recommandée en seconde intention ou comme méthode de confirmation. Elle est généralement mise en place après un examen sérologique. Elle peut néanmoins être utilisée en première intention surtout sur des lésions cutanées et combinée à l'IHC.

Le diagnostic par méthode histologique dépendant de nombreux facteurs, il peut être conseillé de pratiquer d'autres tests spécifiques au diagnostic de la leishmaniose en cas de résultat négatif lors de forte suspicion clinique (Soares *et al.*, 2015).

Par ailleurs, la méthode histologique permet de détecter d'autres maladies dermatologiques pouvant se surajouter à une leishmaniose. À titre d'exemples, un carcinome épidermoïde et un pemphigus foliacé ont ainsi été mis en évidence chez des chats souffrant de leishmaniose (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018).

c. Culture parasitaire et inoculation

La culture parasitaire consiste à utiliser un échantillon contenant des amastigotes pour les faire se multiplier en promastigotes ou amastigotes sur un milieu adapté. C'est une méthode très spécifique mais aussi très chronophage, d'autant plus qu'elle comprend une durée d'incubation de plusieurs jours à semaines. Elle est donc surtout destinée à des fins de recherches et lorsque l'espèce, ou la souche, de *Leishmania* doit être identifiée et conservée (Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018). Des tests supplémentaires, comme des digestions enzymatiques ou des méthodes de typage génomique multi locus, réalisées à partir de parasites isolés et maintenus sur des milieux de cultures ont permis d'identifier certains zymodèmes et certains génotypes parasitaires.

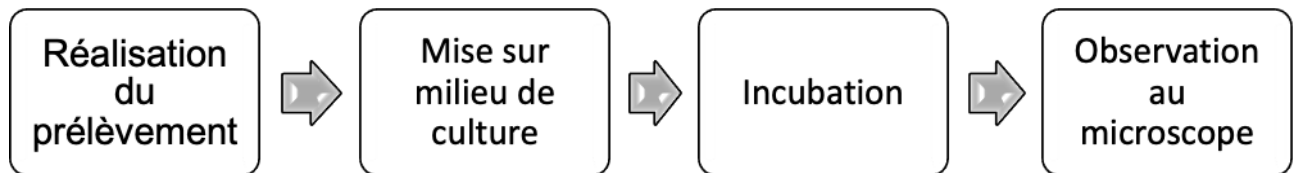
Comme pour la plupart des examens spécifiques, de nombreux tissus ou sécrétions peuvent être utilisés, mais il est conseillé de choisir un échantillon susceptible d'être infecté et de présenter une forte charge parasitaire afin d'augmenter la sensibilité de cet examen, qui est généralement assez faible. Usuellement, ce sont des échantillons de sang, de moelle osseuse ou de nœud lymphatique qui sont utilisés. Le sang est néanmoins considéré comme un échantillon présentant une mauvaise sensibilité, dont le parasitisme serait transitoire ou faible.

De nombreux milieux de culture différents peuvent être utilisés mais ce sont classiquement des géloses au sang ou des milieux liquides commerciaux qui sont employés (Ashford, 2000 ; Gramiccia, 2011 ; Braga *et al.*, 2014b ; Bourdoiseau et Chermette, 2015) : milieu Novy, McNeal, Nicolle (abrégé NNN), milieu de Schneider, ou encore milieu de Tibie modifié par Evans (abrégé EMTM). L'examen est considéré positif lorsque des parasites flagellés, des promastigotes, sont visibles à la microscopie optique après un certain délai d'incubation. Des milieux de cultures

cellulaires peuvent aussi être utilisés, mais ce sont alors des formes amastigotes qui sont retrouvées au sein des cellules.

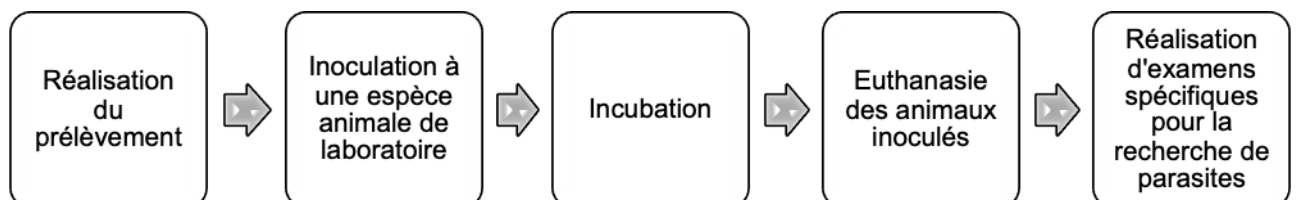
Les étapes principales de la culture parasitaire sont rappelées en [Figure 25](#).

Figure 25 : Etapes principales de la culture parasitaire.



Une variante de la culture parasitaire est l'inoculation parasitaire (Bonfante-Garrido *et al.*, 1991 ; Poli *et al.*, 2002). Pour cela, des échantillons suspectés d'être contaminés par des amastigotes sont inoculés à une espèce animale de laboratoire, souvent des hamsters syriens. Le principe est le même que celui d'une culture parasitaire, mais à l'échelle d'un organisme entier. Le statut clinique des animaux inoculés est suivi pendant plusieurs mois avant qu'ils ne soient sacrifiés. Des examens, principalement histologiques et moléculaires, sont ensuite conduits sur les organes des animaux sacrifiés afin d'y chercher la présence d'amastigotes. Cette méthode est excessivement chronophage et peu sensible (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a). Elle est limitée à des fins de recherches et soulève des problèmes d'ordre éthique. Ses étapes principales sont rappelées en [Figure 26](#).

Figure 26 : Etapes principales de l'inoculation parasitaire.



d. Xénodiagnostic

Le xénodiagnostic (Maroli *et al.*, 2007 ; Da Silva *et al.*, 2010 ; Gramiccia, 2011) consiste à exposer un chat infecté et clinique de leishmaniose féline à des piqûres de phlébotomes pendant un temps donnée. Les phlébotomes utilisés sont naïfs de repas sanguin et élevés en laboratoire afin d'assurer qu'ils n'aient jamais été en contact avec le parasite. Après l'exposition, les phlébotomes sont collectés et uniquement ceux ayant réalisés un repas sanguin sont sélectionnés. Ces phlébotomes sont ensuite conservés et nourris avec des solutions sucrées avant d'être disséqués au bout d'environ cinq jours à une semaine. Leurs segments digestifs sont observés par microscopie afin d'observer si des promastigotes s'y sont développés, comme cela peut être observé sur les photographies de la [Figure 27](#). Les étapes du xénodiagnostic sont résumées en [Figure 28](#).

Figure 27 : Photographies de promastigotes de *Leishmania* observés après dissection des intestins de phlébotomes dans le cadre d'études par xénodiagnostic à l'objectif x400 au microscope optique.

(a) Source : Maroli et al., 2007.

(b) Source : Da Silva et al., 2010.

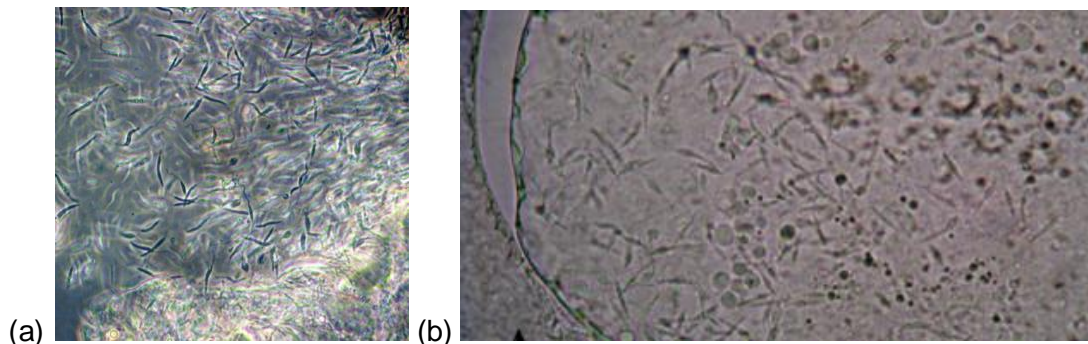
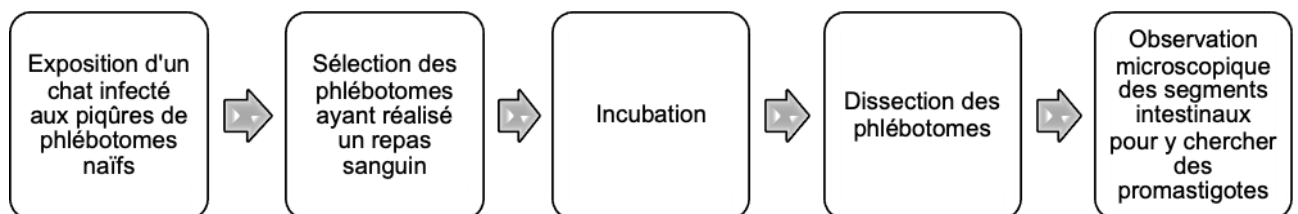


Figure 28 : Etapes principales du xénodiagnostic.



C'est une méthode très spécifique et sensible mais aussi très chronophage et complexe. Elle est uniquement utilisée à des fins de recherche, et non pas pour réaliser un diagnostic clinique.

e. Biologie moléculaire

Les tests de biologie moléculaire utilisés dans le cadre du diagnostic de la leishmaniose féline sont des tests de réaction de polymérisation en chaîne, abrégés PCR (*Polymerase Chain Reaction* en anglais) notamment la PCR quantitative (ou PCR en temps réel), abrégée q-PCR, et la PCR nichée, abrégée nested-PCR. La technique PCR peut être combinée à d'autres méthodes telles que la sérologie ELISA (PCR-ELISA), la transcriptase inverse (RT-PCR ou RT-q-PCR selon la méthode PCR envisagée) ou encore le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP-PCR). Pour rappel, lors d'un test PCR, un fragment d'ADN est amplifié de manière exponentielle et peut ensuite être mis en évidence de différentes manières, généralement par électrophorèse. Des sondes sont sélectionnées en fonction du fragment dont l'amplification est ciblée.

L'utilisation de la q-PCR permet l'analyse quantitative des parasites dans l'échantillon, ce qui rend la méthode plus sensible et plus précise. Pour information, chez le chien, le seuil de détection de la q-PCR (inférieur à 1 parasite/mL) est plus bas que celui de la PCR traditionnelle (supérieur à 30 parasites/mL). Toujours chez le chien, l'utilisation de la q-PCR lors du suivi

thérapeutique permet de vérifier si une diminution de la charge parasitaire a bien lieu (Miro *et al.*, 2008). La nested-PCR est une méthode permettant de limiter l'amplification de segments non spécifiques, donc d'augmenter la spécificité du test PCR. La RT-PCR va permettre de diriger le test PCR vers l'amplification de fragments d'ARN au lieu d'ADN. Le couplage d'une méthode PCR à une méthode sérologique, comme l'ELISA, permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité générale du test. Le couplage avec le RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction) permet d'identifier l'espèce, voire la souche, de *Leishmania* impliquée.

Les tests PCR sont généralement considérés comme très sensibles et très spécifiques, plus que la cytologie, l'histologie ou que les méthodes sérologiques. Un même échantillon peut d'ailleurs être négatif par examen histologique ou cytologique, mais positif par test PCR. Les tests PCR mettent très fréquemment en évidence l'infection chez des animaux asymptomatiques. De plus, ils peuvent permettre la caractérisation moléculaire et la quantification de la charge parasitaire (Pennisi *et al.*, 2015a, Soares *et al.*, 2015).

Comme pour l'histologie ou la cytologie, la sensibilité varie grandement en fonction de l'échantillon choisi. La sensibilité augmente notamment lorsque le tissu ou le fluide prélevé provient d'un système suspecté d'être infiltré par le parasite. Il est tout de même conseillé de tester simultanément plusieurs échantillons provenant du même animal pour augmenter la sensibilité globale de l'examen. En effet, une compartimentalisation de l'infection est suspectée du fait qu'un même animal puisse fournir des résultats négatifs et positifs par PCR à partir d'échantillons différents (Chatzis *et al.*, 2014a). Une seconde hypothèse est que la densité parasitaire soit répartie de manière hétérogène dans l'organisme et puisse donc être inférieure au seuil de détection dans certains tissus.

Il existe d'ailleurs une grande variété de tissus ou fluides biologiques pouvant être utilisés pour réaliser un test PCR (Gramiccia, 2011 ; Morganti *et al.*, 2019). On retrouve notamment les nœuds lymphatiques, les frottis conjonctivaux, le sang (généralement prélevé sur tube EDTA), les échantillons de peau, les ponctions de moelle osseuse, la couche leucoplaquettaire du sang, les sécrétions nasales, les ponctions de foie, les ponctions de rate, les échantillons de gros intestins, les échantillons de reins, les échantillons de muqueuse buccale, les échantillons de tissus oculaire ou encore les ponctions d'humeur aqueuse. Les échantillons peuvent être « frais », fixés à la formaline ou induit en paraffine.

Les échantillons de peau issus de lésions cutanées sont estimés comme étant plus sensibles que les échantillons issus de la moelle osseuse ou des nœuds lymphatiques (Chatzis *et al.*, 2014a). À priori, les frottis conjonctivaux possèdent une sensibilité moins bonne que celle des échantillons issus de ces différents organes (Oliveira T.M. *et al.*, 2014 ; Pennisi, 2015 ; Benassi *et al.*, 2017). Quelques études en conseillent tout de même l'usage, sous condition de tester d'autres échantillons en parallèle, d'autant plus que la réalisation d'un frottis conjonctival est non invasive (Pennisi, 2015 ; Iatta *et al.*, 2019 ; Morganti *et al.*, 2019). En comparaison, le sang ou la couche leucoplaquettaire constituent des échantillons avec une mauvaise sensibilité (Maia et Campino, 2011 ; Miro *et al.*, 2014 ; Marcondes *et al.*, 2018 ; Morganti *et al.*, 2019). Ils restent néanmoins fréquemment utilisés en raison de la facilité d'obtention d'un prélèvement sanguin. Certains auteurs suggèrent qu'une variation de la charge parasitaire sanguine ait lieu dans le temps (Chatzis *et al.*, 2014a ; Morganti *et al.*, 2019), en raison d'un plus grand nombre de résultats positifs obtenus sur les périodes d'activité des phlébotomes. Malgré cette mauvaise sensibilité, la charge parasitaire retrouvée dans le sang est parfois plus importante que dans les autres

échantillons (notamment l'urine, les ponctions de nœuds lymphatiques, les frottis conjonctivaux ou oraux), avec une concentration supérieure à 80 000 parasites/mL (Persichetti *et al.*, 2018). Le tissu cardiaque de chats cliniques de leur leishmaniose a déjà été utilisé comme échantillon, mais les résultats obtenus par PCR étaient négatifs (Da Silva *et al.*, 2010). Le tissu cardiaque ne serait donc pas infecté par les parasites.

Un test PCR peut répliquer plusieurs séquences cibles du parasite *Leishmania*, qu'il s'agisse d'ADN, ou d'ARN lors de l'usage d'une RT-PCR. La cible la plus fréquemment amplifiée correspond à de l'ADN kinétoplastique (abrégé ADNk) en minicercle (*DNA kinetoplast minicircle* en anglais) du parasite. Il s'agit aussi de la cible considérée comme la plus sensible. Parmi les autres cibles, on retrouve des séquences répétées, des exons, des séquences variables de sous-unités d'ADN ou d'ARN ribosomal, ou encore des espaceurs internes transcrits (abrégés ITS). Les séquences ITS sont aussi considérées comme très sensibles. Certaines cibles peuvent cependant présenter une forte similarité avec les gènes de d'autres pathogènes. Ainsi, des réactions croisées avec *Trypanosoma spp.* sont rapportées (Benassi *et al.*, 2017).

Il faut être prudent dans l'interprétation d'un résultat par test PCR comme c'est le matériel génétique qui est détecté. Un résultat positif signifie que l'ADN du parasite est présent, que l'échantillon testé est envahi par le parasite, et non pas que le parasite est vivant, actif et capable de multiplication (Bourdoiseau, 2011, Soares *et al.*, 2015).

La positivité au test PCR serait indépendante du statut FIV et, à priori, indépendante du statut clinique, bien qu'une unique étude ait mise en évidence une association positive avec un statut pathologique (Chatzis *et al.*, 2014a). Cette positivité est plus fréquemment rencontrée lorsqu'une adénomégalie est présente (Pennisi et Persichetti, 2018). Concernant le titre en anticorps, certaines études (Martin-Sanchez *et al.*, 2007 ; Costa *et al.*, 2010) rapportent une association significative négative entre une haute charge parasitaire (mise en évidence par méthode PCR) et un haut taux d'anticorps (mesuré par méthode sérologique). La positivité au test PCR est durable au cours de temps d'après les observations faites sur les chats cliniques de leur leishmaniose.

Les tests PCR, du fait de leur bonne sensibilité et spécificité, peuvent être recommandés en première intention surtout s'il est possible de tester plusieurs échantillons en parallèles ou au moins un échantillon avec une forte suspicion d'infiltration parasitaire. Elle peut aussi servir de méthode de confirmation, ou de méthode de suivi thérapeutique afin d'observer si une diminution de la charge parasitaire a bien lieu.

B. Méthodes indirectes

a. Sérologie

Un diagnostic par méthode sérologique consiste à rechercher si l'animal testé produit des anticorps dirigés spécifiquement contre les parasites *Leishmania*. Plusieurs méthodes sérologiques existent à cette fin. Leurs protocoles sont dérivés de ceux utilisés chez le chien (Gramiccia, 2011) et bien qu'il n'existe pas de standardisation, certains ont déjà pu être validés pour l'espèce féline (Pennisi *et al.*, 2015a). Selon les tests utilisés, la spécificité et la sensibilité varient et influencent le résultat obtenu.

Les chats cliniques de leishmaniose sont généralement considérés comme ayant une concentration en anticorps spécifiques assez haut comparé aux chats asymptomatiques. Pour cela et pour le fait qu'elle soit relativement peu invasive et rapide à réaliser, la sérologie est recommandée comme méthode diagnostique de première intention (Mancianti, 2004 ; Gramiccia, 2011 ; Pennisi, 2015 ; Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi *et al.*, 2015a). Pour chaque méthode sérologique, il faut choisir un antigène propre à *Leishmania* capable de fixer les anticorps y étant spécifiques. Pour cela, des antigènes bruts du parasite issus de cultures parasitaires, ou des antigènes purifiés sont utilisés. L'antigène choisi influe sur la sensibilité et la spécificité de la méthode et peut parfois être spécifique à une espèce précise du genre *Leishmania*. Il est intéressant de préciser que des modifications antigéniques de souches parasitaires ayant vécu plusieurs passages en culture *in vitro* ont été rapportées. L'utilisation de ces souches en tant qu'antigènes dans les tests sérologiques pourrait être responsable de variations des résultats obtenus.

Les caractéristiques d'un test varient aussi grandement avec la valeur seuil choisie. La valeur seuil est celle à partir de laquelle on considère qu'une réaction sérologique est significative. Elle permet de différencier les résultats faux positifs des vrais positifs (Persichetti *et al.*, 2018).

Concernant la spécificité des tests sérologiques, il ne faut pas négliger l'existence de réactions croisées. De tels phénomènes peuvent survenir avec les parasites *Trypanosoma spp.*, notamment *T. cruzi*, ou entre les différentes espèces de *Leishmania* en raison de leur proximité phylogénétique (Cardoso *et al.*, 2010 ; Gramiccia, 2011 ; Longoni *et al.*, 2012). L'existence d'une réaction sérologique croisée avec le parasite *Toxoplasma gondii* est sujette à controverse en fonction des études envisagées. Le coronavirus félin (abrégé FeCoV), lors de péritonite infectieuse féline, est suspecté de pouvoir présenter un phénomène similaire (Soares *et al.*, 2015). *A contrario*, le parasite *Dirofilaria immitis* ne présente pas de réaction croisée avec les parasites *Leishmania* (Maia *et al.*, 2015).

Ces phénomènes de réactions croisées pourraient être à l'origine de résultats séropositifs obtenus en zone non-endémique de leishmaniose d'après certains auteurs (Spada *et al.*, 2013). La dilution du sérum dans un test sérologique est aussi un facteur à prendre en compte car plus cette dilution est faible, plus le risque de réaction non spécifique est augmenté (Gramiccia, 2011).

Lorsqu'un résultat sérologique est négatif ou douteux mais que la suspicion clinique est forte, on ne peut pas exclure complètement la leishmaniose des hypothèses diagnostiques. En effet, la sensibilité des tests sérologiques n'est pas parfaite et le risque de faux-négatif n'est pas négligeable (Morganti *et al.*, 2019). De plus, bien que l'on dispose de peu d'informations sur la cinétique des anticorps anti-*Leishmania* chez le chat, certains auteurs suggèrent que la sérologie pourrait être transitoire, en raison des titres significatifs et non significatifs obtenus à plusieurs mois d'écart chez un même animal (Bourdoiseau, 2011 ; Maia et Campino, 2011). De même, lorsqu'un résultat sérologique est positif, il faut interpréter son résultat avec précaution et toujours le confronter au contexte clinique.

Ainsi, lors de forte suspicion clinique et quel que soit le résultat sérologique, il est conseillé de pratiquer une méthode diagnostique directe en seconde intention telles que l'examen cytologique ou l'histologique. Certains auteurs recommandent d'utiliser ces différentes méthodes dès le départ, ou de coupler la sérologie avec un test moléculaire dont la sensibilité est jugée

meilleure (Cardoso *et al.*, 2010 ; Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018 ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020).

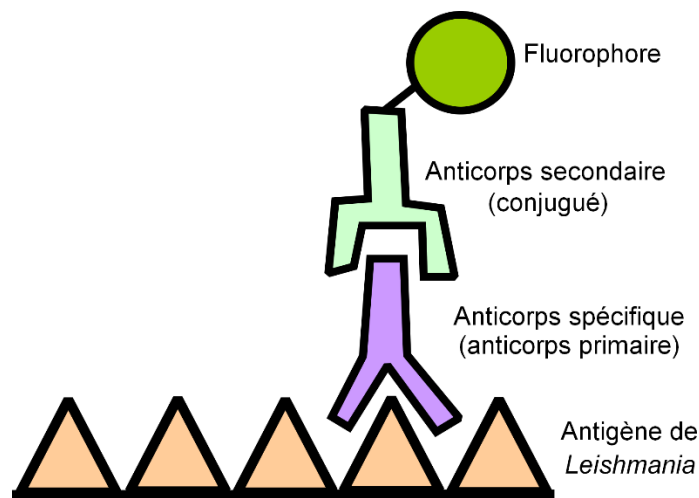
Il est intéressant de préciser que contrairement au chien, l'espèce féline ne dispose pas encore de test d'immunodiffusion rapide pour le diagnostic de la maladie (Gramiccia, 2011 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015).

- ImmunoFluorescence Antibody Test (IFAT)

La méthode la plus fréquemment utilisée, est le test de détection des anticorps par immunofluorescence, abrégée IFAT (pour *ImmunoFluorescence Antibody Test* en anglais). Cette méthode est appelée ainsi car la présence d'anticorps spécifique est mise en évidence par l'utilisation d'un conjugué fluorescent. C'est la méthode de référence de dépistage de la maladie chez l'humain et chez le chien selon l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (abrégée OIE) (Persichetti *et al.*, 2017 ; Iatta *et al.*, 2020). Elle s'impose par sa bonne sensibilité et spécificité dans ces espèces, ainsi qu'une certaine facilité de réalisation. Le principe de fonctionnement du test IFAT indirect est schématisé en [Figure 29](#).

Figure 29 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode IFAT indirecte pour le diagnostic de *Leishmania*.

En cas de présence d'anticorps spécifiques dirigés contre Leishmania, une fluorescence pourra être visualisée au microscope à fluorescence. En absence d'anticorps spécifique, l'anticorps secondaire ne se fixe pas et la fluorescence ne sera pas visualisée.



Dans un test IFAT les valeurs correspondent à des facteurs de dilution sériques. La valeur seuil recommandée pour l'espèce féline par le groupe *LeishVet* en 2015 (Pennisi *et al.*, 2015a) correspond à la dilution 1:80. Cela signifie que lorsqu'un chat présente une réaction sérologique positive à partir de ce facteur de dilution, on considère qu'il présente une immunité humorale

dirigée contre *Leishmania*, donc qu'il est infecté ou a été infecté par ce parasite. Néanmoins, cette recommandation est uniquement basée sur des observations.

On désigne généralement sous le terme de « titre en anticorps » la plus grande dilution pour laquelle le sérum d'un individu fournit toujours une réponse positive. À priori, chez le chat, ce titre varie relativement peu au cours du temps, sur des périodes de plusieurs mois à années (Pennisi, 2015).

La lecture d'un résultat IFAT au microscope à fluorescence est assez subjective et dépend des compétences de l'opérateur. Certains faux positifs peuvent résulter d'un mauvais rinçage des lames ou d'une persistance des colorants (Chatzis *et al.*, 2014b).

Un test IFAT peut révéler différents types d'anticorps selon le conjugué utilisé. En général, lors de la recherche d'anticorps anti-*Leishmania* chez le chat, ce sont les immunoglobulines G (abrégée IgG) qui sont recherchées à l'aide d'un conjugué fluorescent dirigé contre elles. Cependant, certains tests permettant la détection des immunoglobulines M (abrégées IgM) sont aussi décrits dans la littérature. À priori, les titres obtenus lors d'IFAT-IgG seraient dix fois plus élevés que ceux obtenus par IFAT-IgM (Chatzis *et al.*, 2014b). Ceci suggère que les IgM, qui dans ce contexte ne témoignent pas d'une infection aiguë (Gramiccia, 2011), sont en concentration moins élevées que les IgG. Néanmoins, les tests IFAT-IgM seraient plus sensibles que les tests IFAT-IgG pour le diagnostic de la maladie.

En 2017, Persichetti *et al.* ont établi par inférence bayésienne la sensibilité et la spécificité du test IFAT en région endémique et non endémique de leishmaniose pour le parasite *L. infantum*. Seule une petite proportion (0,27%) de chats malades, confirmés par des méthodes directes, étaient inclus dans cette étude. L'utilisation de l'inférence bayésienne avait ici pour intérêt d'obtenir les caractéristiques du test avec le moins de biais possible, en l'absence de test parfait pour le diagnostic de l'infection. Dans cette expérience, ce sont les IgG dirigées contre le parasite qui étaient recherchées.

Les résultats obtenus, dont le détail est exposé en Tableau 9, sont cependant perfectibles. Les intervalles de crédibilité sont assez larges et seul un faible nombre de chats malades a été pris en compte dans cette étude.

Tableau 9 : Sensibilité et spécificité du test IFAT en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti et al. (2017).

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux intervalles de crédibilité de 95%.

Test IFAT		
Chats non-malades en zone non-endémique	Sensibilité (%)	33 (1-96)
	Spécificité (%)	99 (94-100)
Chats non-malades en zone endémique	Sensibilité (%)	43 (7-93)
	Spécificité (%)	84 (18-95)
Chats malades	Sensibilité (%)	89 (8-99)
	Spécificité (%)	21 (1-95)
Total	Sensibilité (%)	75 (61-87)
	Spécificité (%)	97 (93-99)

Cette étude expose globalement que la sensibilité de cette méthode est de 75% et la spécificité de 97%.

En s'intéressant plus particulièrement au groupe des chats malades, on remarque que la sensibilité est assez bonne (89%) mais pas la spécificité (21%). En raison de ce manque de spécificité, un résultat positif obtenu par cette méthode chez un chat fortement suspect clinique de leishmaniose ne permet pas de confirmer la maladie à lui seul. Au contraire, chez un chat faiblement suspect, un résultat négatif peut inciter à accorder la priorité à d'autres hypothèses diagnostiques bien que la possibilité d'un faux-négatif ne soit pas négligeable.

La méthode IFAT peut donc être utilisée en première intention, mais il faut idéalement l'associer à une méthode diagnostique directe en seconde intention. En cas de résultat positif, il est conseillé de procéder à l'utilisation d'une méthode comme l'examen histologique, l'examen cytologique ou le test moléculaire pour confirmer le diagnostic. Si le degré de suspicion clinique est faible, l'obtention de résultats négatifs par d'autres méthodes permet d'orienter le diagnostic clinique vers d'autres hypothèses. De même, en cas de résultat négatif ou douteux mais de forte suspicion clinique, les investigations doivent être poursuivies.

- Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

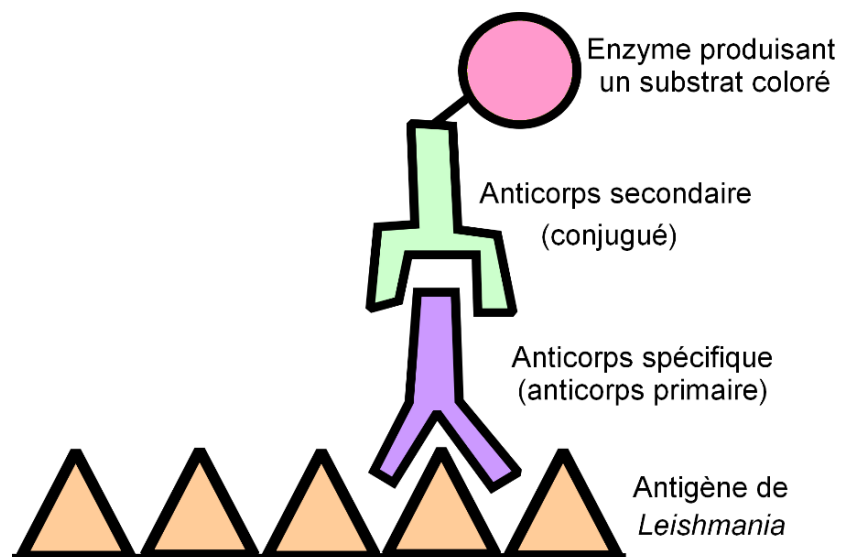
La méthode de dosage immuno-enzymatique sur support solide, abrégée ELISA (pour *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* en anglais) est une autre méthode fréquemment employée. Bien

qu'elle soit moins utilisée que IFAT, elle est généralement considérée comme plus sensible par plusieurs études. C'est une méthode rapide dont la sensibilité et la spécificité dépendent en grande partie de la valeur seuil et de l'antigène utilisé.

Il existe de nombreux protocoles ELISA, mais ce sont généralement des tests ELISA indirects qui sont utilisés dans ce contexte. Le fonctionnement de la méthode ELISA indirecte est schématisé en [Figure 30](#).

Figure 30 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode ELISA indirecte pour le diagnostic de *Leishmania*.

En cas de présence d'anticorps spécifiques dirigés contre Leishmania, une coloration pourra être visualisée. En absence d'anticorps spécifique, l'anticorps secondaire ne se fixe pas et la coloration ne sera pas visualisée.



Les valeurs d'un test ELISA correspondent à des valeurs d'absorbance que l'on désigne généralement par le terme de « valeurs d'unités ELISA ». Il faut prendre en compte la déviation standard établie à partir du sérum d'animaux contrôles négatifs lors de l'établissement de la valeur d'absorbance seuil (Can *et al.*, 2016). La valeur seuil recommandée chez le chat est de 40 unités ELISA à partir de laquelle on considère qu'une réaction sérologique est positive, donc que l'animal est infecté (Persichetti *et al.*, 2017).

Une dilution sérique est réalisée lors de test ELISA et permet de diminuer le risque de réactions non-spécifiques (Da Silveira Neto *et al.*, 2015). Chez le chat, la dilution est généralement comprise entre 1:40 et 1:200, ce qui est moins dilué qu'un sérum de chien (1:400). Les valeurs obtenues sont souvent plus élevées lorsque le chat présente une hypergammaglobulinémie détectée à l'électrophorèse des protéines. Dans le cas contraire, il peut être nécessaire d'utiliser un sérum plus concentré pour obtenir une réponse positive, ce qui augmente le risque de réactions non-spécifiques.

Différents antigènes peuvent être utilisés pour être fixés au fond des puits du test. Des antigènes « bruts », dont l'obtention se fait depuis des parasites *Leishmania* sur culture *in vitro*, ou bien des antigènes plus spécifiques mais plus difficiles à obtenir. Parmi les antigènes décrits, on retrouve pour *L. infantum*, les antigènes K39, K9, K26, FML (pour ligand fucose-mannose) et les recombinants de K26 (rK26) et K39 (rK39). Pour *L. donovani*, on retrouve P32.

Da Silveira Neto *et al.* (2011) ont comparé l'utilisation des antigènes brut de *L. infantum*, du FML et du recombinant de K39 lors de tests ELISA afin d'en comparer la sensibilité et la spécificité. Il a été conclu que les tests FML-ELISA ayant la plus basse prévalence, cet antigène n'est probablement pas assez immunogène. Par ailleurs, les tests rK39-ELISA et FML-ELISA présentent des réactions croisées avec le parasite *Toxoplasma gondii*. Cependant, face à un animal suspect de leishmaniose féline, le test rK39-ELISA est recommandé d'après les auteurs.

Un autre antigène très spécifique (97-100%) et très sensible (100%) et hautement immunogène a été décrit : la superoxyde dismutase du fer (Fe-SOD) qui est excrétée par les parasites *Leishmania*. Cet antigène ne présente pas de réaction croisée avec *Trypanosoma cruzi* (Longoni *et al.*, 2012).

Les conjugués utilisés sont généralement des IgG ou des protéines A, protéines de surface possédant une affinité pour les anticorps (Solano-Gallego *et al.*, 2007). Selon le conjugué utilisé, un test ELISA peut révéler la présence d'une catégorie spécifique d'anticorps dirigés contre les parasites. Ce sont plus souvent les IgG qui sont détectées.

Selon l'étude par inférence bayésienne de Persichetti *et al.* (2017), déjà décrite précédemment, la sensibilité générale du test ELISA avec un antigène brut de *Leishmania infantum* utilisé est de 70% et sa spécificité de 98%. En s'intéressant particulièrement au groupe des chats malades, la sensibilité est très bonne à 94% tandis que la spécificité est plutôt mauvaise à 18%. Les détails de cette étude sont disponibles en [Tableau 10](#).

Tableau 10 : Sensibilité et spécificité du test ELISA en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti *et al.* (2017).

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux intervalles de crédibilité de 95%.

Test ELISA		
Zone non-endémique	Sensibilité (%)	38 (2-97)
	Spécificité (%)	98 (92-100)
Zone endémique	Sensibilité (%)	26 (0-94)
	Spécificité (%)	98 (30-100)
Chats malades	Sensibilité (%)	94 (13-100)
	Spécificité (%)	18 (0-93)
Total	Sensibilité (%)	70 (56-83)
	Spécificité (%)	98 (94-100)

En aire endémique, on retrouve une mauvaise sensibilité mais une bonne spécificité de cette méthode, comme cela avait déjà pu être décrit avant cette étude (Costa *et al.*, 2010).

Bien que la proportion de chats malades pris en compte soit très faible, on peut retenir que cette méthode est très sensible pour détecter l'infection chez un animal suspect de leishmaniose clinique. Elle est par ailleurs préférable à l'IFAT. Cependant, tout comme IFAT, sa spécificité est assez mauvaise.

On peut aussi constater que la sensibilité globale du test ELISA est légèrement moins élevée que celle de IFAT d'après cette étude. Cette observation est néanmoins contredite par certaines études épidémiologiques (Vides *et al.*, 2011 ; Sobrinho *et al.*, 2012).

Le test ELISA peut donc être utilisé en première intention, mais tout comme le test IFAT, il vaut mieux le combiner avec l'utilisation d'une autre méthode directe surtout en cas d'obtention d'un résultat positif. En cas de résultat négatif ou douteux mais de forte suspicion clinique, il vaut mieux réaliser d'autres tests avant d'écarter l'hypothèse de leishmaniose féline.

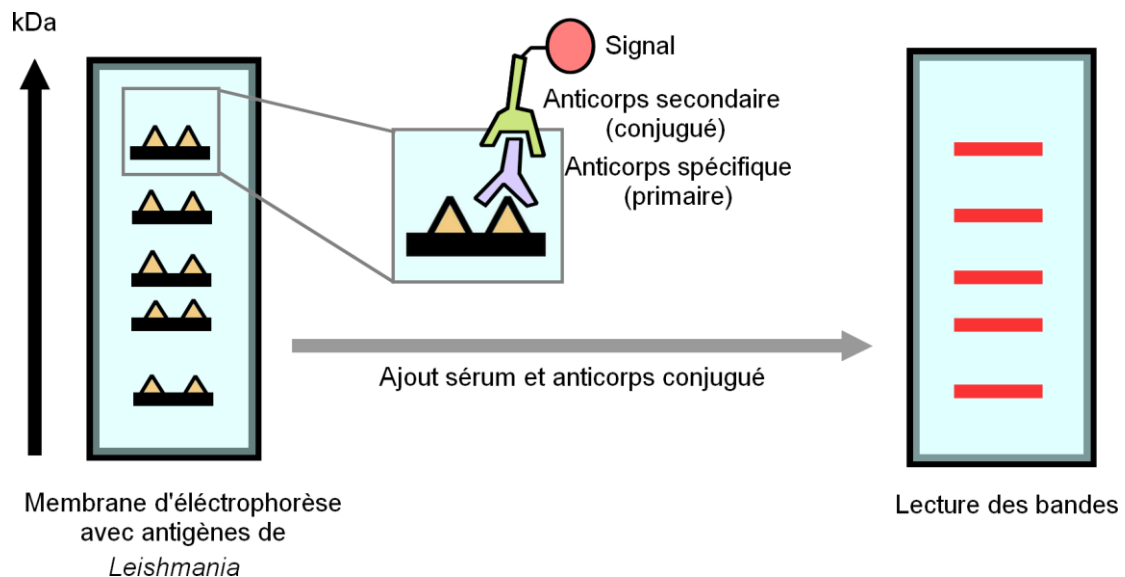
- *Western-Blot*

La méthode par transfert de protéines, abrégée WB (pour *Western-Blot* en anglais) est le test sérologique le plus sensible. C'est une méthode qualitative qui est aussi très spécifique. Elle est néanmoins moins fréquemment mise en œuvre, surtout dans le monde vétérinaire, car elle est plus difficile à réaliser (Gramiccia, 2011).

Lors de WB, les résultats sont obtenus sous forme de bandes correspondant à des protéines ou polypeptides de différents poids moléculaires. Le fonctionnement du test Western-Blot est schématisé en [Figure 31](#).

Figure 31 : Schéma du principe de fonctionnement de la méthode Western-Blot appliquée à la détection des anticorps dirigés contre *Leishmania*.

En présence d'anticorps spécifique, des bandes peuvent être lues sur la membrane. Il faut alors prendre en compte les bandes de bas poids moléculaires.



Les chats non-infectés peuvent présenter des bandes de haut poids moléculaire par phénomène de réaction croisée, probablement dus à des anticorps dirigés contre la famille des protéines Heat Shock 70 retrouvées chez de nombreux organismes procaryotes et eucaryotes. Ainsi, ce sont les bandes de bas poids moléculaire qui sont considérées comme étant spécifiques à *Leishmania*. La limite entre les bandes de bas poids moléculaire et de haut poids moléculaire est fixée à 31 kiloDalton (abrégé kDa). Par ailleurs, la présence d'une bande à 18 kDa serait spécifique à l'espèce *L. infantum* (Persichetti *et al.*, 2017). Il est suggéré que le test WB permette de discriminer les infections subcliniques des infections cliniques grâce à l'apparition de ces bandes spécifiques de bas poids moléculaire (Rivas *et al.*, 2018 ; Asfaram *et al.*, 2019). Ainsi, cette méthode peut être conseillée en seconde intention.

Plusieurs antigènes différents peuvent être fixés sur la membrane de migration d'électrophorèse. Ce sont généralement les mêmes que ceux cités pour les tests ELISA. On retrouve notamment la superoxyde dismutase du fer (Fe-SOD) qui est très spécifique (97-100%), très sensible (100%) et hautement immunogène.

Selon l'étude par inférence bayésienne de Persichetti *et al.* (2017), la sensibilité générale de ce test est de 97% et sa spécificité de 99%. Concernant plus particulièrement le groupe des chats malades, la sensibilité est très bonne à 94% tandis que la spécificité est plutôt mauvaise à 16%. Le détail des résultats obtenus pour WB par cette étude est disponible en [Tableau 11](#).

Tableau 11 : Sensibilité et spécificité du test WB en zone non-endémique, en zone endémique et chez des chats malades de leishmaniose féline d'après l'étude de Persichetti et al., 2017.

Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'intervalle de crédibilité de 95%.

Test WB		
Zone non-endémique	Sensibilité (%)	41 (2-96)
	Spécificité (%)	96 (90-99)
Zone endémique	Sensibilité (%)	64 (7-99)
	Spécificité (%)	84 (6-96)
Chats malades	Sensibilité (%)	94 (9-100)
	Spécificité (%)	16 (0-94)
Total	Sensibilité (%)	97 (86-100)
	Spécificité (%)	99 (96-100)

En s'appuyant sur les résultats de cette étude, on peut retenir que c'est une technique très sensible pour détecter l'infection chez un chat suspect de leishmaniose clinique mais peu spécifique. Sa sensibilité est équivalente à celle du test ELISA.

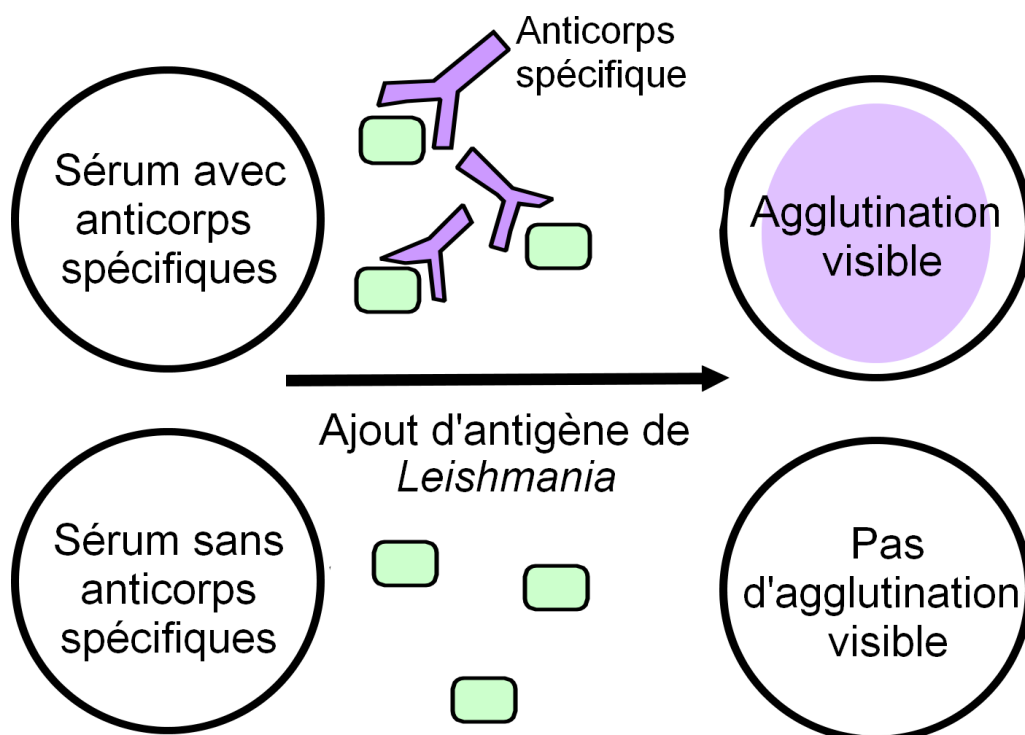
On retiendra donc du Western-Blot qu'il peut être utilisé en première intention. En cas de résultat positif, il convient cependant de réaliser une méthode directe en seconde intention afin de confirmer le diagnostic. En cas de résultat négatif ou douteux mais de forte suspicion clinique, il peut être conseillé de procéder à une autre méthode avant d'écarter cette hypothèse diagnostic.

- *Test d'agglutination directe et d'hémagglutination indirecte*

Le test d'agglutination directe, abrégé DAT (pour *Direct Agglutination Test* en anglais) est peu utilisé pour le diagnostic de la leishmaniose féline. Son principe de fonctionnement est schématisé en [Figure 32](#).

Figure 32 : Principe de fonctionnement de la méthode DAT pour le diagnostic de leishmaniose.

Un test est considéré séropositif quand une agglutination est visible.



Bien que sa spécificité et sa sensibilité ne soient pas précisément déterminées, cette méthode est généralement considérée comme moins sensible que les méthodes IFAT et ELISA (Pennisi *et al.*, 2015a).

Les valeurs d'un test DAT correspondent aux différents facteurs de dilution sérique. Le titre en anticorps correspond au facteur le plus élevé où une réponse positive est toujours observée. Cardoso *et al.* (2010) considéraient les chats comme séropositifs à partir de la valeur seuil 1:100 dans leur étude épidémiologique. À plus large échelle, le groupe *LeishVet* (2019a) recommande l'utilisation d'une valeur seuil de 1:800.

Chez le chat, la séropositivité d'un test DAT est plus difficile à obtenir que chez le chien. En effet, des dilutions sériques supplémentaires sont nécessaires (Cardoso *et al.*, 2010). Ce phénomène est attribué à la moindre concentration des anticorps spécifiques dirigé contre *Leishmania* dans l'espèce féline.

Peu d'informations sont disponibles sur l'utilisation de cette méthode chez le chat comparé à l'humain ou au chien (Cardoso *et al.*, 2010 ; Oliveira G.C. *et al.*, 2015). A priori, les résultats DAT présenteraient une grande variabilité chez un même animal.

De manière anecdotique, le test d'hémagglutination indirecte (abrégé IHA pour *Indirect HemAgglutination* en anglais) a été utilisé sur des chats dans les années 1980 et 1990 (Michael *et al.*, 1982 ; Morsy *et al.*, 1988 ; Morsy *et al.*, 1994). Ce test fonctionne sur un principe similaire au DAT, avec l'utilisation d'érythrocytes sensibilisés par des antigènes de *Leishmania* à la place

d'antigènes spécifiques. Si des anticorps dirigés contre *Leishmania* sont présents dans le sérum du chat, une agglutination des érythrocytes sensibilisés peut être constatée.

b. Mesure d'IFN- γ

Il existe une seule étude au sujet de l'utilisation de la mesure d'IFN- γ chez le chat comme marqueur de l'infection à *Leishmania* (Priolo *et al.*, 2019). Pour rappel, l'IFN- γ est une cytokine sécrétée par la voie Th1 qui est la voie à priori préférentiellement activée chez le chat lors d'infection par *Leishmania*.

Lors de cette étude, des mesures *ex vivo* sur échantillons de sang de la production d'IFN- γ ont été réalisées. Une comparaison entre les valeurs obtenues avant et après stimulation avec un antigène soluble de *Leishmania* était réalisée. En parallèle, des tests sérologiques et moléculaires étaient conduits afin de vérifier s'il y avait une corrélation entre l'infection et la hausse de la production d'IFN- γ .

Les résultats préliminaires obtenus suggèrent que ce test pourrait avoir une bonne sensibilité. Par ailleurs, quelques chats présentant une hausse de la production d'IFN- γ n'étaient pas infectés d'après les autres tests : il pourrait s'agir de faux-positifs ou de chats réellement infectés mais dont l'infection n'a pas été détectée par les autres tests. Les auteurs proposent donc de combiner cette mesure aux méthodes sérologique et moléculaire. Il faut néanmoins confirmer que ces résultats soient reproductibles avant d'intégrer cette méthode diagnostique à la pratique clinique.

c. Test cutané

Le test cutané pour détecter l'infection par *Leishmania*, appelé test de Montenegro, consiste en l'injection intradermique de promastigotes inactivés de *Leishmania*. Le test est considéré positif lorsqu'une induration de taille suffisante est constatée après 48 à 72 heures post-injection. C'est une hypersensibilité retardée qui est ainsi mise en évidence. Ce test témoigne donc d'un contact préalable avec le parasite, mais non pas d'une infection active.

Ce test est principalement utilisé chez l'humain, mais il a déjà été utilisé chez le chat de manière anecdotique (Barnes *et al.*, 1993). Aucune information sur les caractéristiques de ce test n'est disponible pour l'espèce féline.

C. Proposition d'une approche diagnostique chez un chat suspect de leishmaniose

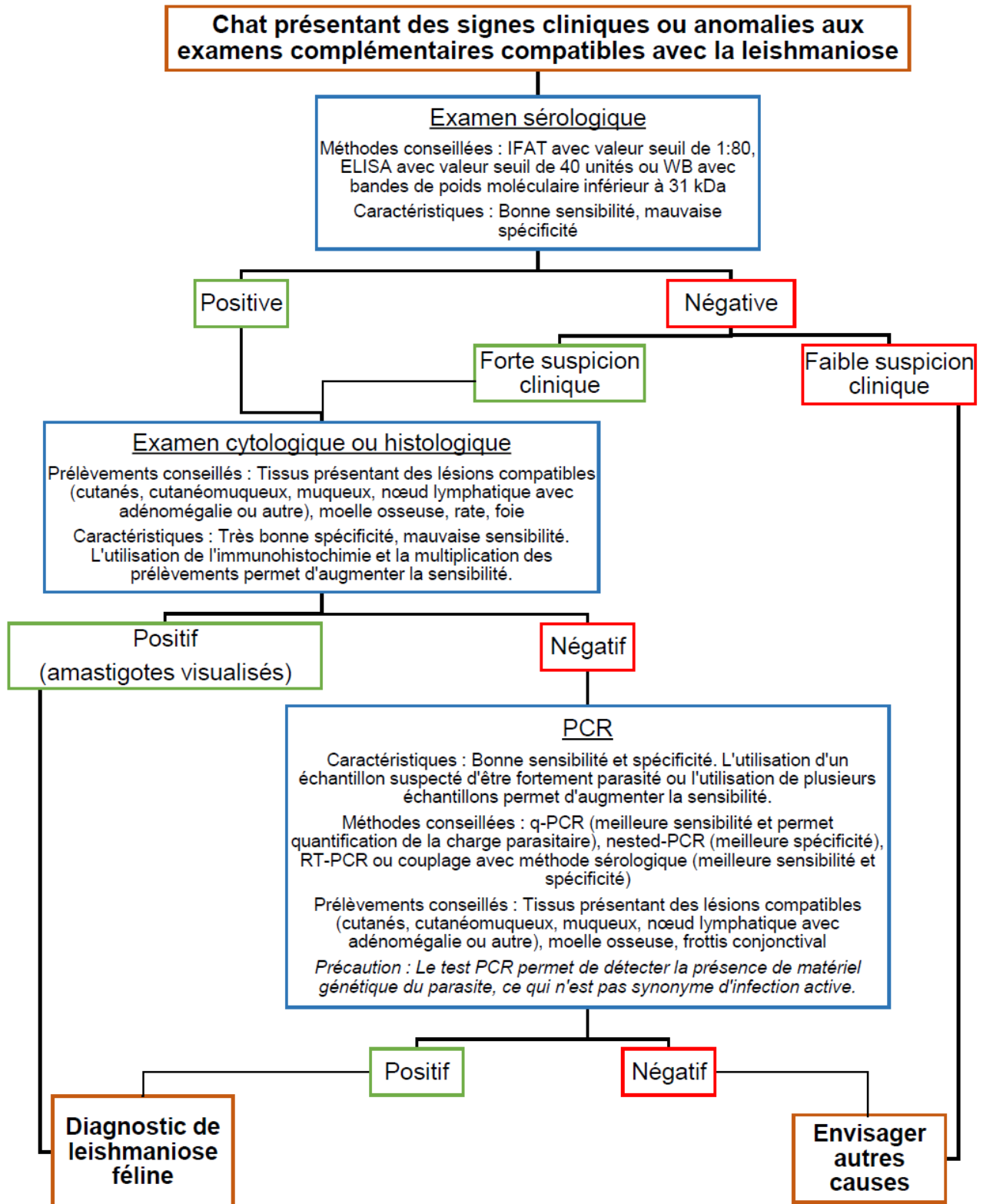
Il existe chez le chien une approche diagnostique définissant l'ordre d'utilisation des différentes méthodes à visée étiologique et l'interprétation qui peut en résulter. Cette approche a été définie par le groupe LeishVet (Solano-Gallego *et al.*, 2011) avec pour but d'aiguiller le clinicien dans sa démarche diagnostique lorsqu'il est confronté à un chien dont les signes cliniques ou les anomalies aux examens complémentaires sont évocateurs d'une leishmaniose. Il s'agit cependant

d'une approche simplifiée, qui ne reflète pas toute la complexité du diagnostic de la leishmaniose, et qui doit être adaptée au contexte propre à chaque patient.

Chez le chat, une telle approche simplifiée n'a pas encore été proprement élaborée. Une proposition dérivée de l'approche disponible pour l'espèce canine, et conçue d'après les informations décrites précédemment, est illustrée sous forme d'organigramme en [Figure 33](#). Bien entendu, cette proposition ne saurait intégrer toutes les informations sur le diagnostic de la leishmaniose féline, et est susceptible d'être modifiée en fonction des recherches à venir sur ce sujet ou en fonction d'études précédentes ayant échappé à l'attention de ce travail. Cet organigramme est à lire en complément de la [Figure 22](#).

Figure 33 : Organigramme d'une proposition d'approche diagnostique chez un chat suspect de leishmaniose.

Les méthodes ou prélèvements conseillés, les caractéristiques ou encore les précautions exceptionnelles ont été précisés pour chaque catégorie d'examen lorsque ceux-ci sont étayés dans la littérature scientifique. D'après l'organigramme conçu par Solano-Gallego et al. (2011) pour le chien.



3. Limites du diagnostic et conséquences sur les données épidémiologiques

Comme cela a déjà pu être précisé, il n'existe pas de consensus sur la méthodologie diagnostique de la leishmaniose féline. Ceci limite grandement la comparabilité des études épidémiologiques où de nombreuses erreurs aléatoires ou systémiques peuvent être engendrées selon les méthodes et les protocoles utilisés (Chatzis *et al.*, 2014a ; Iatta *et al.*, 2019).

En théorie, pour obtenir des résultats fiables de prévalence de l'infection chez le chat, il faudrait réaliser des tests d'immunohistochimie et des tests moléculaires sur d'échantillons de prédilection (peau, moelle osseuse, nœud lymphatique, *etc.*) pour chaque chat testé. Pour des raisons pratiques, logistiques et financières, ceci n'est pas envisageable (Da Silveira Neto *et al.*, 2015).

Ainsi, les études épidémiologiques utilisent fréquemment des échantillons de sang pour réaliser des tests sérologiques ou moléculaires. Cependant les performances des tests sérologiques aisés à mettre en place (IFAT et ELISA) sont moyennes. Il est fréquent qu'un chat infecté et cliniquement sain présente une séronégativité par ces tests. De plus, il est suggéré que les chats asymptomatiques possèdent un taux d'anticorps bas ou nul, et qu'ils soient donc séronégatifs lors des stades primitifs de l'infection. Le test IFAT est tout de même largement utilisé et certains auteurs considèrent que les résultats obtenus sont relativement fiables, à condition que les recommandations fournies par le groupe *LeishVet* (Pennisi *et al.*, 2015a) soient suivies (valeur seuil 1:80). Le test ELISA peut aussi être utilisé et, dans ce cas, Da Silveira Neto *et al.* (2011) recommande l'utilisation d'antigènes « bruts » de *Leishmania* plutôt que de rK39 ou FML.

Si la sensibilité d'un test moléculaire est généralement considérée comme meilleure que celle d'un test sérologique, ce n'est pas toujours le cas quand c'est un échantillon de sang qui est testé. Ce prélèvement présente une mauvaise sensibilité. Il est donc conseillé d'utiliser un autre échantillon lorsque cela est possible (à l'exception de la couche leucoplaquettaire qui présente de moins bonnes performances que le sang). Bien que les frottis conjonctivaux ne soient pas très sensibles, ils ont été testés à large échelle et les performances semblent acceptables voire meilleures que celles de la sérologie IFAT (Iatta *et al.*, 2019 ; Morganti *et al.*, 2019). À noter que chez le chien, en absence de signes cliniques, les tissus où les parasites sont retrouvés sont (en ordre décroissants) : la moelle osseuse, les nœuds lymphatiques et la couche leucoplaquettaire du sang périphérique (Gramiccia, 2011).

Lorsque des études épidémiologiques utilisent en parallèle des méthodes sérologiques et moléculaires, les résultats ne sont pas tout à fait concordants. Quelques hypothèses ont été proposées pour expliquer ces différences (Morganti *et al.*, 2019) :

- Un chat positif à la sérologie mais négatif au test moléculaire aurait été exposé à *Leishmania*. Une guérison parasitologique aurait eu lieu par la suite et le chat aurait développé une réponse humorale détectable par sérologie.
- Un chat négatif à la sérologie mais positif au test moléculaire serait un chat infecté et résistant à l'infection ou à un stade débutant de l'infection.

De manière anecdotique, la mesure des anticorps dirigés contre la salive de phlébotome est envisagée comme marqueur à l'exposition au parasite *Leishmania*. Si ce marqueur est associé positivement à la sérologie IFAT d'après une unique étude (Pereira *et al.*, 2019a), il faut savoir que son utilisation est controversée chez le chien où des associations positives et négatives entre ces facteurs ont été retrouvées. Il est d'ailleurs suggéré que ce marqueur soit dynamique dans le temps, avec des différences significatives entre les périodes d'activité des phlébotomes et leurs périodes d'inactivité.

À l'avenir, il pourrait être envisagé de coupler les méthodes épidémiologiques utilisées actuellement à un dosage de la production d'IFN- γ *ex-vivo* afin de mieux apprécier la prévalence des chats exposés au parasite *Leishmania* lorsque les propriétés de ce test auront été mieux appréciées (Priolo *et al.*, 2019).

Ces réflexions sur le diagnostic dans la cadre épidémiologique peuvent s'appliquer à d'autres domaines où il est parfois nécessaire de tester un chat sain. À titre d'exemples : lorsqu'un chat est un donneur de sang potentiel, lorsqu'il est exporté depuis une zone endémique ou encore lorsqu'un chat vivant en zone endémique nécessite un traitement immunosuppresseur.

On retiendra que les études épidémiologiques bénéficieraient de l'établissement de standards pour le diagnostic de l'infection. En effet, ceci permettrait une comparaison des différentes études entre-elles, et à terme, une meilleure compréhension du rôle épidémiologique du chat.

V – Traitements et pronostic

1. Traitements couramment utilisés

Très peu d'informations sont disponibles sur les traitements de la leishmaniose féline en raison du faible nombre de cas rapportés, traités et suivis dans le temps. Il n'existe pas d'étude contrôlée à ce sujet et les traitements actuellement utilisés sont dérivés de ceux de l'espèce canine.

Le groupe *LeishVet* (LeishVet, 2019b) souligne dans ses recommandations l'utilisation de deux molécules : l'allopurinol et l'antimoniote de méglumine. Les auteurs précisent cependant que les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces molécules pour l'espèce féline restent à déterminer. L'usage de ces molécules doit donc se faire avec prudence, et une surveillance régulière des chats traités doit être effectuée.

Il est important de préciser que, comme chez le chien, ces molécules ne permettent pas d'obtenir une élimination du parasite. Ainsi, si les signes cliniques associés à la maladie peuvent s'atténuer jusqu'à disparaître, le parasite reste présent et détectable dans l'organisme d'un chat traité. Lorsqu'un traitement est efficace, une régression des lésions associées à la leishmaniose et une évolution clinique positive peuvent être constatées (Soares *et al.*, 2015). Le traitement permet de restaurer une réponse cellulaire efficace engendrant la diminution du nombre de parasites dans les cellules du système phagocytaire mononucléaire. Une diminution de la charge parasitaire et des titres sérologiques sont alors généralement observées. Concernant les anomalies paracliniques telle que l'hypergammaglobulinémie, celles-ci peuvent diminuer mais persister malgré l'amélioration clinique générale de l'animal. Bien entendu, ces traitements spécifiques dirigés contre la leishmaniose doivent être complétés par des traitements de soutien en fonction des lésions observées, comme des traitements oculaires adaptés en cas de lésions oculaires ou un traitement de la maladie rénale si celle-ci est présente.

Il est intéressant de noter que dans l'espèce canine, la souche parasitaire impliquée définit les manifestations cliniques mais aussi la susceptibilité ou la résistance à une molécule thérapeutique (Soares *et al.*, 2015).

A. Allopurinol

L'allopurinol est une molécule dérivée de l'hypoxanthine, une base nucléique à base purine dont la structure chimique est représentée en [Figure 34](#). C'est initialement un traitement utilisé contre la goutte car il s'agit d'un inhibiteur de la xanthine oxydase qui permet de limiter la formation d'acide urique.

Figure 34 : Structure chimique de l'allopurinol.

Source : National Center for Biotechnology Information, 2020a.



Son usage dans le traitement de la leishmaniose n'est pas lié à cette fonction inhibitrice (Baneth et Shaw, 2002). L'allopurinol est métabolisé par les parasites en un analogue inactif de l'inosine, un nucléoside. L'inosine inactive est ensuite incorporée dans l'ARN du parasite, ce qui résulte en une translation incorrecte des protéines donc une synthèse protéique défectueuse. Ainsi, l'allopurinol conduit à une mort parasitaire. Son activité est cependant considérée comme leishmaniostatique, et non leishmanicide, comme il permet l'obtention et la conservation d'une faible charge parasitaire plutôt qu'une réelle élimination (Koutinas *et al.*, 2001).

C'est le traitement le plus utilisé ainsi que celui recommandé par l'« *European Advisory Board on Cat Disease* » (abrégié ABCD) à la dose de 10 à 20 mg/kg en une (ou SID) ou deux (ou BID) prises par jour (Soares *et al.*, 2015). On retrouve cependant dans la littérature de nombreuses posologies comme cela peut être illustré par l'Annexe 2. La dose est parfois ajustée jusqu'à obtenir une réponse clinique satisfaisante. Concernant la voie d'administration, on peut retrouver cette molécule sous forme injectable et l'utiliser en voie sous-cutanée (abrégié SC). Il existe cependant une forme disponible pour la prise orale, qui est largement utilisée et permet une administration quotidienne par les propriétaires.

C'est un traitement de longue durée (plus de 6 mois en général), parfois prescrit à vie, et comme il ne permet pas de guérison parasitaire, des rechutes sont fréquentes lors de son arrêt. Dans les faits, le traitement est parfois arrêté lorsque le suivi clinique, sérologique et par méthode directe est satisfaisant. L'amélioration clinique par ce traitement est observée au bout d'une période de temps variable, allant de quelques semaines jusqu'à plusieurs mois (Pennisi *et al.*, 2015a). Cette récupération clinique n'est cependant pas garantie, et parfois une dégradation de l'animal survient en l'absence de réponse au traitement.

Chez le chien, l'allopurinol est considérée comme relativement peu toxique avec quelques cas de dysfonctionnement hépatique et rénal imputable à la formation de xanthine par le traitement (Baneth et Shaw, 2002). En effet, les bases azotées à noyau purine sont dégradées en hypoxanthine ou en xanthine. Ces molécules sont ensuite transformées par la xanthine oxydase (ou par son dimère, la xanthine déshydrogénase) en xanthine puis en acide urique. L'allopurinol, stéréoisomère de l'hypoxanthine, agit comme un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase et empêche la formation d'acide urique (Pais *et al.*, 2006). L'hypoxanthine et la

xanthine sont excrétées dans les urines où peuvent se former des calculs de xanthine en cas de sursaturation. Les calculs se forment d'autant plus facilement si le pH de l'urine est acide. La formation de ces calculs conduit à des effets secondaires urinaires pouvant aller de la formation d'urolithes à l'hydronéphrose. Il est donc conseillé de diminuer l'apport en protéines, donc l'apport de purines exogènes, dans la ration alimentaire des chiens traités afin de diminuer le risque de formation de ces calculs (Mireaux *et al.*, 2014).

Chez le chat, on dispose de relativement peu d'information sur les éventuels effets secondaires en raison du faible nombre de cas traités et correctement suivis. À priori, l'utilisation de cette molécule dans l'espèce féline est assez sûre. Il existe néanmoins des cas où des complications pouvant être imputables à l'usage de l'allopurinol sont survenues : chez un chat, une élévation des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) est survenue à la dose de 10 mg/kg BID (Rufenacht *et al.*, 2005). Une diminution de moitié de la dose administrée a permis un retour des valeurs ALAT et ASAT dans les normes. Des cristaux de xanthine ont été retrouvés dans l'urine d'un chat traité à la dose de 10 mg/kg SID (Dominguez-Ruiz *et al.*, 2019). Le chat recevait d'autres traitements mais cette complication, décrite chez le chien, a été imputée à l'usage de l'allopurinol. Un chat traité à la dose de 30 mg/kg SID a présenté une coprostase au bout de sept mois sous ce traitement (Maia *et al.*, 2015b). Par principe de précaution, le traitement a été arrêté bien que le lien de causalité ne soit pas certain. L'animal s'est tout de même rapidement dégradé et une décision d'euthanasie a été prise peu de temps après. Des réactions cutanées secondaires indésirables ont été rapportées chez deux chats. Le premier chat présentait une alopecie, un érythème, une exfoliation et des croûtes sur la tête, les oreilles et la région cervicale. Ces signes, observables en [Figure 35](#), sont apparus cinq jours après l'initiation d'un traitement à la dose de 10 mg/kg BID d'allopurinol et se sont résolus quatre jours après l'arrêt de ce traitement (Leal *et al.*, 2018). Le second chat avait été traité pendant sept mois à la dose de 20 mg/kg SID et présentait un prurit du tronc ainsi que des lésions croûteuses associées (Brianti *et al.*, 2019). Le prurit a disparu quelques jours après l'arrêt du traitement. Ce type de réaction cutanée secondaire indésirable est décrit chez l'humain où il est associé à une réponse cellulaire activée par l'oxypurinol, un des métabolites de l'allopurinol.

Figure 35 : Lésions érythémateuses et alopéciques des oreilles et de la tête observées après l'initiation d'un traitement à l'allopurinol.

Source : Leal *et al.*, 2018.



On retiendra de l'allopurinol qu'il s'agit d'une molécule relativement efficace pour traiter les signes cliniques de la leishmaniose, avec peu d'effets secondaires associés et utilisée usuellement à la posologie de 10 à 20 mg/kg SID ou BID (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018). Un suivi clinique, sérologique, par méthode diagnostique directe, biochimique et urinaire doit être effectué de manière régulière pour surveiller l'apparition d'effets secondaires potentiels et de procéder si nécessaire à une diminution ou à l'arrêt du traitement. Comme chez le chien, afin de limiter la formation de calculs de xanthine, une diminution préventive de l'apport de protéines alimentaires peut être envisagée.

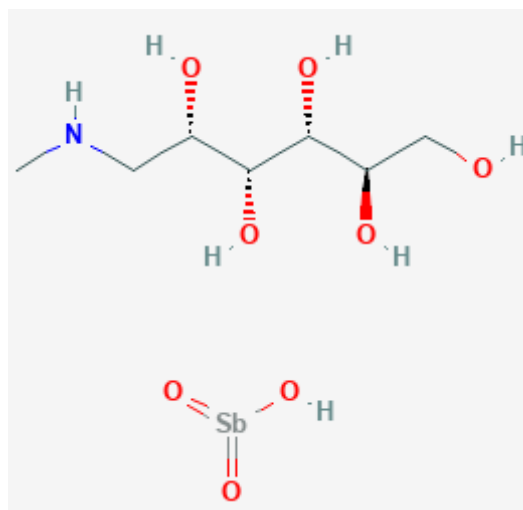
B. Antimoniote de méglumine

Les antimoine sont utilisés depuis le début des années 1910 pour lutter contre les leishmanioses. Au départ destinés à une utilisation chez l'humain, ils se sont par la suite utilisés chez les animaux et notamment le chien (Baneth et Shaw, 2002). C'est une famille dont l'usage pose néanmoins quelques difficultés car elle ne permet pas de guérison parasitaire complète, peut présenter une certaine toxicité, est assez onéreuse et, par ailleurs, certaines résistances sont rapportées chez des individus ayant déjà été traités avec un antimoine.

L'antimoniote de méglumine, ou antimoniote de n-méthyl glucamine, est un antimoine de synthèse pentavalent, moins toxique que certains des premiers antimoine utilisés (Baneth et Shaw, 2002). Sa structure chimique est disponible en [Figure 36](#). Il inhibe sélectivement les enzymes des parasites *Leishmania* qui sont nécessaire au métabolisme des acides gras, à l'oxydation glycolytique ou encore à la synthèse de l'ATP. Il possède aussi des effets immunomodulateurs en augmentant les capacités de phagocytose des neutrophiles, des macrophages et des monocytes (Muniz-Junqueira et De Paula-Coelho, 2008). Contrairement à l'allopurinol, son activité est considérée comme leishmanicide.

Figure 36 : Structure chimique de l'antimoniote de méglumine.

Source : National Center for Biotechnology Information, 2020b.



C'est une molécule d'administration parentérale, injectée par voie sous-cutanée (abrégée SC) ou intramusculaire (abrégée IM). Elle permet une récupération clinique lorsqu'elle est utilisée dans le cadre de la leishmaniose féline, mais on dispose de peu d'informations sur son usage dans le long terme. Tout comme pour l'allopurinol, une diminution du titre en anticorps et de la charge parasitaire peut être constatée suite au traitement et des rechutes peuvent survenir. On l'utilise généralement sur des périodes relativement courtes (environ 1 mois) par rapport à l'allopurinol. Sa posologie et son protocole d'utilisation ne sont pas définis par des recommandations. Quelques protocoles d'utilisation de l'antimoniote de méglumine chez le chat sont décrits en Tableau 12. Elle est parfois utilisée en association avec l'allopurinol, afin de combiner les effets leishmanicide et leishmaniostatique de ces deux molécules.

Tableau 12 : Protocoles d'injections de l'antimoniote de méglumine utilisés dans le traitement de la leishmaniose féline.

Cette liste est non-exhaustive.

Dose par injection sous-cutanée ou intramusculaire	Protocole	Référence(s)
5 mg/kg SID	3 cycles constitués d'une injection par jour pendant 4 semaines et espacés de 10 jours	Hervas <i>et al.</i> 1999
	Une injection par jour pendant 30 jours	Dominguez Ruiz <i>et al.</i> 2019
20 à 50 mg/kg	Une injection par jour pendant 20 à 30 jours	Pennisi <i>et al.</i> , 2015a ; Fernandez-Gallego <i>et al.</i> , 2020
175 mg/chat	Une injection tous les 2 jours sur une période de 55 jours	Pennisi <i>et al.</i> , 2015a
300 mg/chat	Une injection par jour pendant 4 mois	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> , 2020

Chez le chien, plusieurs effets toxiques sont attribués à cet antimoine : fibrose musculaire ou formation d'abcès au point d'injection intramusculaire, néphrotoxicité, douleur au site d'injection, problèmes gastro-intestinaux, douleur musculaire tardive ou encore rigidité au niveau articulaire.

Chez le chat, la néphrotoxicité est aussi rapportée. À titre d'exemple, un chat a présenté une azotémie sévère au bout de 25 jours de traitement à la dose de 50 mg/kg SC SID (Leal *et al.*, 2018). Cette azotémie a nécessité l'arrêt du traitement et la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë par fluidothérapie. Il est cependant difficile de déterminer si les lésions tubulaires sont entièrement imputables au traitement ou si le traitement n'a fait que détériorer une maladie rénale sous-jacente. Il est donc conseillé de surveiller attentivement les paramètres rénaux lors de l'administration d'antimoniote de méglumine et, si possible, de réaliser un bilan rénal approfondi incluant la diméthylarginine symétrique (abrégée SDMA) avant son administration.

Afin d'éviter les rechutes, il peut être intéressant de mettre en place un traitement à base d'allopurinol pendant ou après le traitement à l'antimoniote de méglumine. Chez le chien, cette bithérapie permet une meilleure tolérance de l'antimoine et augmente les chances de guérison clinique (Baneth et Shaw, 2002).

On retiendra de l'antimoniote de méglumine qu'il s'agit d'une molécule relativement efficace permettant une amélioration clinique mais dont les protocoles et posologies ne sont pas définies par des recommandations à l'heure actuelle (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018). Il est conseillé de réaliser un suivi clinique, sérologique, par méthode diagnostique directe mais surtout biochimique attentif, notamment en raison de la néphrotoxicité rapportée.

2. Pistes thérapeutiques explorées

L'allopurinol et l'antimoniote de méglumine ne sont pas les seules molécules ayant été testés dans le traitement de la leishmaniose féline. On retrouve d'autres traitements médicamenteux ou chirurgicaux, dont l'efficacité est douteuse, nulle ou reste à démontrer.

La miltefosine est un alkyl-lysophospholipide utilisé dans les protocoles chimiothérapeutiques, dans le traitement de la sporotrichose féline mais aussi dans le traitement de la leishmaniose. Elle s'accumule dans les macrophages où elle est directement toxique pour les parasites, et augmente l'activité des cellules phagocytaires ainsi que la production de dérivés actifs de l'oxygène et du monoxyde d'azote (Baneth et Shaw, 2002 ; Sundar et Olliaro, 2007). Le problème principal de la miltefosine est qu'elle contient de l'éthylène glycol en tant qu'excipient dans sa formule orale, ce qui peut causer la formation de corps de Heinz chez le chat donc une diminution de la vie des leurs globules rouges. Cet effet n'a cependant pas été constaté lors d'essai thérapeutique dans le cadre de la sporotrichose féline (Pennisi et Persichetti, 2018). Néanmoins, une baisse de l'appétit et une perte de poids ont été rapportés dans ces essais. Chez l'humain, des néphrotoxicité sont décrites. Dans le traitement de la leishmaniose féline, la miltefosine a déjà été administrée à la dose de 2 mg/kg *per-os* (PO) SID, ce qui correspond à la posologie chez le chien (Leal *et al.*, 2018 ; Fernandez-Gallego *et al.*, 2020). Dans un cas, une amélioration clinique a pu être constatée au bout de sept jours de traitement à la miltefosine (Leal *et al.*, 2018). Cependant un épisode d'insuffisance rénale aiguë est survenu après trois semaines de traitement. Il est néanmoins difficile d'évaluer si, chez ce chat, cette insuffisance rénale aiguë est liée à la miltefosine ou à une simple évolution de la maladie rénale chronique déjà diagnostiquée. Le traitement a été arrêté après la stabilisation de l'insuffisance rénale.

Lorsque la leishmaniose féline se traduit par des lésions nodulaires cutanées, parfois ulcérées, l'exérèse chirurgicale ou la cautérisation de ces lésions peut être envisagée (Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018). En absence de traitement médicamenteux associé, une rechute des lésions est souvent constatée.

Des traitements antifongiques (le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le clotrimazole), antiparasitaires (le lévamisole) et antibiotiques (le métronidazole, la spiramycine, la paromomycine) ont aussi été utilisés dans le contexte de leishmaniose féline, pour être par la suite considérés comme non-efficaces (Soares *et al.*, 2015 ; Pennisi, 2015 ; Pennisi *et al.* 2015a ; Pennisi et Persichetti, 2018).

La dompéridone, une molécule aux propriétés immunostimulantes activant les cellules phagocytaires, aurait présenté des résultats préliminaires prometteurs, en association à de l'allopurinol ou de la miltefosine (Maia *et al.*, 2015b ; Pennisi, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018).

Chez le chien, un supplément nutritionnel à base de nucléotides et de dérivé actif de l'hexaose (abrégé N-AHCC pour *Nucleotide and Active Hexose Correlated Compound* en anglais) est utilisé comme thérapeutique de maintenance alternative à l'allopurinol, souvent après un traitement initial à l'antimoniote de méglumine. Chez le chat, l'utilisation de ce traitement suite à l'administration d'antimoniote de méglumine est décrite pour un cas clinique (Dominguez Ruiz *et al.*, 2019). Les signes cliniques ont cependant resurgis au bout de 120 jours de ce traitement. Les auteurs suggèrent que le N-AHCC ait eu un effet temporaire ou qu'il s'agisse d'un échec thérapeutique complet.

Il existe encore d'autres molécules, telles que l'amphotéricine B ou la marbofloxacin, déjà utilisées chez le chien ou l'humain qui n'ont pas été encore testées chez le chat. Il faut cependant choisir avec précaution les traitements envisagés en raison des différences propres à l'espèce mais aussi afin de limiter l'apparition de résistances à des molécules utilisées chez l'humain (Pennisi, 2015).

3. Suivi et pronostic

A. En absence de traitement

Une fois le diagnostic de leishmaniose féline établi le pronostic est souvent considéré comme bon et le chat atteint dispose en général d'une espérance de vie de plusieurs années, même en l'absence de traitement (Pennisi et Persichetti, 2018), tandis que chez le chien ce pronostic dépend de l'atteinte clinique initiale et de la réponse individuelle au traitement (Solano-Gallego *et al.*, 2011). Il s'agit cependant d'une estimation grossière car la survie médiane chez les chats non traités n'est déterminée par aucune étude. À noter que les co-infections par un rétrovirus (FIV ou FeLV) ne modifie pas cette espérance de vie, sauf en cas de complications associées.

Ce pronostic s'assombrit lorsqu'une complication sévère de la leishmaniose, notamment une maladie rénale, ou une pathologie concomitante est présente (Pennisi, 2015 ; Soares *et al.*, 2015). En effet, les chats décédés peu de temps après le diagnostic de leur leishmaniose présentaient généralement une pathologie rénale ou hépatique, dont le lien avec l'infection est parfois indéterminé. Lors de l'autopsie de certains de ces chats, des amastigotes peuvent être retrouvés dans divers organes, ce qui témoigne d'une dissémination du parasite dans l'organisme. Les signes viscéraux, traduisant souvent cette dissémination, sont donc associés à une forte mortalité. Il existe de rares cas où le chat infecté meurt d'une forme aiguë atypique (De Souza *et al.*, 2005 ; Da Silveira Neto *et al.*, 2015), telle qu'une insuffisance respiratoire sévère. Sur le long terme, les chats atteints de leishmaniose féline décèdent généralement de maladie rénale chronique, de cardiopathies ou d'autres causes sans lien avec l'infection.

Afin d'améliorer le pronostic, il faut traiter les complications de la maladie lorsqu'elles sont présentes. Dans le cas d'une maladie rénale chronique associée à la leishmaniose, il faut donc la traiter en fonction du stade IRIS (pour *International Renal Interest Society* en anglais)

correspondant (Pennisi *et al.*, 2015a). Concernant les lésions oculaires, en l'absence de traitements adaptés aux lésions et spécifique à la leishmaniose, une perte de la vision est possible et peut conduire à la nécessité d'une l'énucléation.

B. Chez les animaux traités

À priori, l'espérance de vie n'est pas modifiée par la mise en place d'un traitement. Il est difficile cependant de comparer les médianes de survie des animaux traités (17 mois d'après l'étude de Fernandez-Gallego *et al.*, 2020) à celle des animaux non-traités car cette dernière n'a été établie par aucune étude.

Il reste néanmoins important de traiter un chat déclarant une leishmaniose clinique lorsque cela est possible, en raison de la guérison clinique qui peut survenir et qui permet d'améliorer la condition de vie de l'animal sans parler de réduire l'effet réservoir de *Leishmania* pour les phlébotomes. Cette guérison ne peut pas survenir sans traitement adapté (Soares *et al.*, 2015). Par ailleurs, il faut prendre en compte que lorsqu'un animal présente des lésions sévères associées à l'infection, cela peut motiver une décision d'euthanasie de la part de ses propriétaires. Des photographies de lésions de chats avant, et après la mise en place de traitements efficaces sont disponibles en [Figure 37](#), [38](#) et [39](#).

Figure 37 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 10 mg/kg PO BID) pendant dix-huit mois et à l'antimoniote de méglumine (posologie : 50 mg/kg SC SID) pendant trente jours.

Des lésions nodulaires distribuées sur les pavillons auriculaires (a) et la région orbitale (b) sont observables. Les lésions nodulaires ont disparu au bout de dix-huit mois de traitement (c). Les emplacements des lésions initiales sont indiqués par des flèches.

Source : Basso et al. (2016).

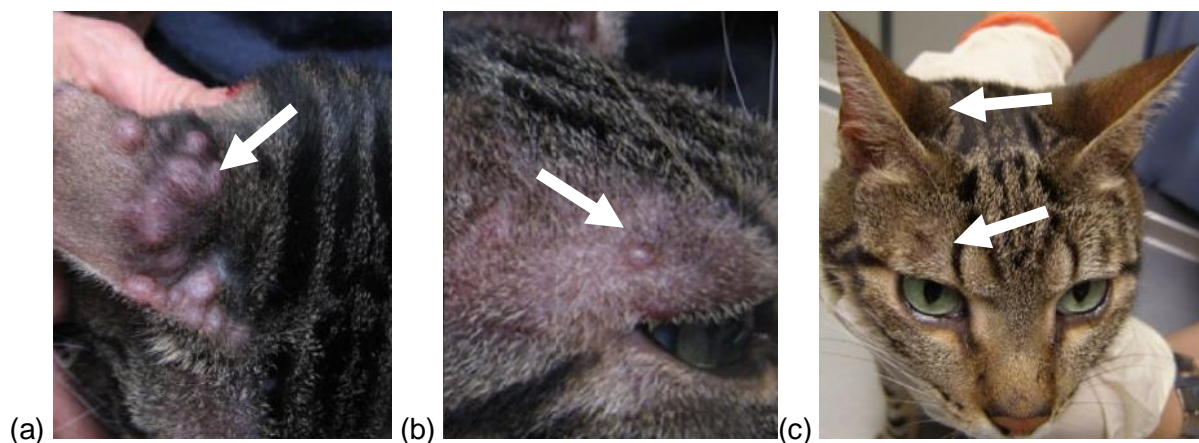


Figure 38 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 20 mg/kg PO SID).

Une dermatite nodulaire des paupières, une conjonctivite nodulaire et un ulcère de la jonction cutanéomuqueuses labiale peuvent être observés avant la mise en place du traitement (a). L'amélioration clinique et la régression des lésions cutanées et cutanéomuqueuses de la face peuvent être observées au bout de trois mois (b) et sept mois (c) de traitement. Les emplacements des lésions initiales sont indiqués par des flèches.

Source : Brianti et al. (2019).

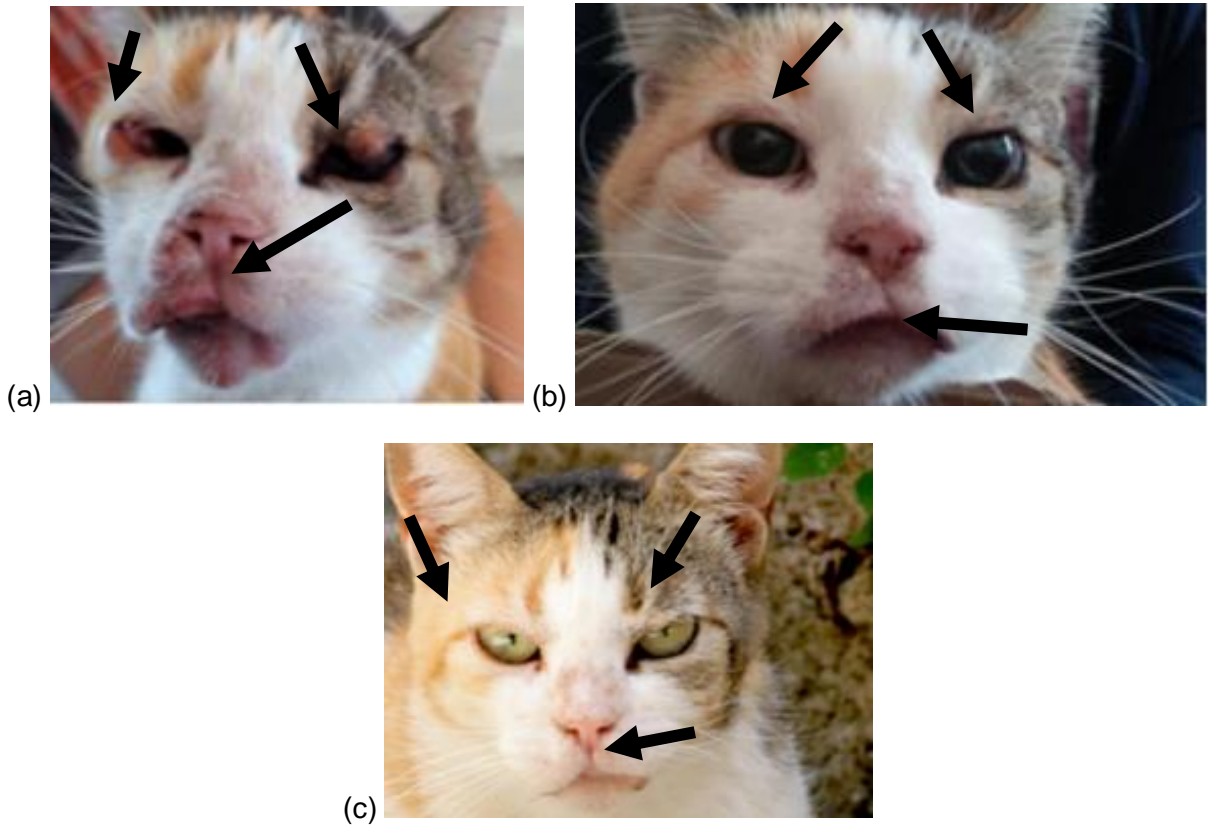
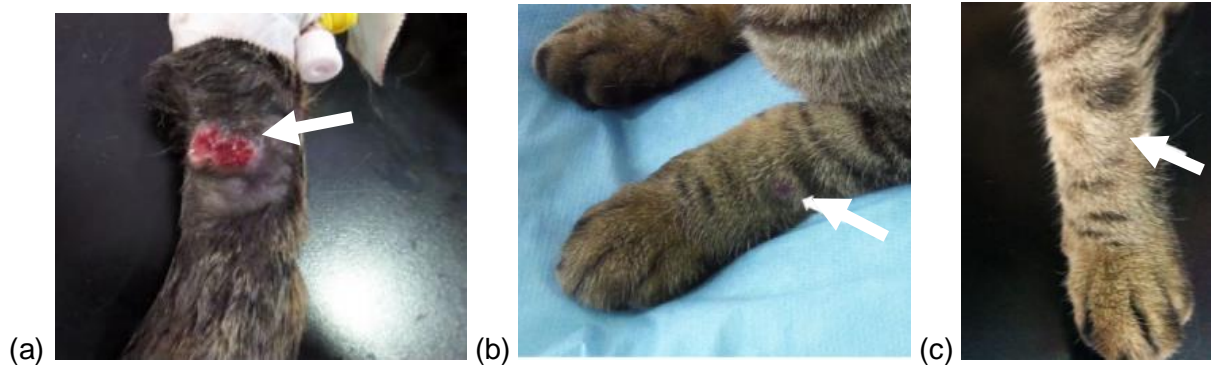


Figure 39 : Photographie d'un chat atteint de leishmaniose avant et après la mise en place d'un traitement à l'allopurinol (posologie : 10 mg/kg PO BID).

Des lésions nodulaires et ulcérées cutanées coalescentes de l'antérieur sont observées avant la mise en place du traitement (a). L'amélioration clinique des lésions sur l'antérieur peut être constatée au bout d'un mois (b) et six mois (c) de traitement. Les emplacements des lésions initiales sont indiqués par des flèches.

Source : Attipa et al. (2017a).



Cependant, s'il semble que la mise en place d'un traitement n'a pas d'influence sur le pronostic, ce ne serait pas le cas d'une réponse clinique favorable au traitement. En effet, d'après l'étude de seize cas cliniques réalisée par Fernandez-Gallego *et al.* (2020), la survie d'un animal ne présentant pas de réponse au traitement est située entre cinq jours à trois ans et demi avec une médiane de 60 jours. Lorsque l'animal présente une amélioration clinique suite à la mise en place d'un traitement, cette survie est prolongée de neuf mois à sept ans et demi, avec une médiane située à 407 jours. Les traitements utilisés dans cette étude étant variés et en raison du faible nombre de cas suivis, il est cependant difficile d'estimer quel traitement a le plus d'impact sur cette espérance de vie ou si l'espérance de vie déterminée pour les chats traités est fiable.

Il est intéressant de souligner qu'une étude clinique réalisée sur quinze cas de leishmaniose féline par Bardagi *et al.* (2016) a relevé que la majorité des chats ne répondant pas au traitement étaient co-infectés par le FIV. Le très faible nombre de chats pris en compte et traités dans cette étude ne permet cependant pas de conclure à une généralité.

Il faut garder à l'esprit qu'une récurrence des lésions est possible lors de l'arrêt du traitement (Mosti *et al.*, 2015 ; Pennisi et Persichetti, 2018). Il faut donc avertir les propriétaires que le traitement pourrait être potentiellement réinstauré au besoin.

Afin d'améliorer le pronostic, il faut réaliser des traitements de soutiens lorsqu'une complication imputable à l'infection, ou imputable au traitement (notamment une dysfonction hépatique ou rénale) survient. Ces complications peuvent précipiter le décès de l'animal lorsqu'elles apparaissent (Pimenta *et al.*, 2015). Il convient donc d'effectuer des examens complémentaires de manière régulière chez l'animal traité pour surveiller l'apparition de telles complications. On surveillera notamment les paramètres hépatiques et rénaux, ou encore le RPCU pour surveiller l'apparition d'une glomérulopathie. Des analyses urinaires peuvent venir compléter cette surveillance, notamment lors de traitement à l'allopurinol où la formation de cristaux de xanthine pourrait survenir.

Concernant le suivi des animaux traités, des recommandations ont été formulées par le groupe *LeishVet*. Ces recommandations concernent principalement les traitements à l'allopurinol ou à l'antimoniote de méglumine et sont explicitées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Recommandations sur le suivi des chats traités contre la leishmaniose.

D'après LeishVet, 2019b.

Nature de l'examen	Fréquence
<p>Examen clinique</p> <p>Numération formule sanguine</p> <p>Examen Biochimique</p> <p>Analyse d'urine, incluant un rapport protéines urinaires sur créatinémie (RPCU)</p>	<p><u>Le premier mois du traitement :</u> Hebdomadaire (antimoniote de méglumine) ou bimensuel (allopurinol)</p> <p><u>La première année, ou après l'arrêt du traitement :</u> Tous les 3 mois</p> <p><u>Après la première année :</u> Tous les 6 mois</p>
<p>Sérologie quantitative (+/- PCR quantitative)</p>	<p><u>Pendant la première année ou après l'arrêt du traitement :</u> Tous les 3 mois</p> <p><u>Après la première année :</u> Tous les 6 mois</p>

VI – Prévention

1. Méthode de lutte globale contre les leishmanioses

La leishmaniose étant une maladie vectorisée d'importance majeure pour la médecine humaine comme vétérinaire, plusieurs méthodes de lutte ont été élaborées afin d'en limiter l'incidence, voire d'éradiquer la maladie. Aucune de ces méthodes n'a cependant complètement aboutie, notamment en raison de la difficulté à les appliquer et à les faire appliquer à toutes les populations humaines et animales concernées (Alexander et Maroli, 2003 ; Quinnell et Courtenay, 2009).

Il est d'autant plus important de prévenir l'infection du fait que les traitements dirigés contre la leishmaniose, humaine comme animale, ne permettent pas d'obtenir une guérison parasitaire. De plus, l'usage préventif de l'allopurinol chez le chien a été démontré comme non efficace pour empêcher l'infection (Miro *et al.*, 2008). Il est donc suggéré que les molécules thérapeutiques ne puissent pas de prévenir l'infection par *Leishmania*.

De nombreuses analyses spatio-temporelles montrent une diminution, voire un arrêt, de la transmission des parasites *Leishmania* en absence de vecteurs, ou en présence de mesures de contrôles efficaces dirigées contre les vecteurs (Quinnell et Courtenay, 2009). Au contraire, l'accroissement des cas de leishmaniose, humaine comme canine, est souvent associé à une augmentation de la population de phlébotome. Ainsi, la plupart des mesures de contrôles s'appliquent à diminuer, voir stopper, la transmission de la maladie par les phlébotomes.

Pour cela, des insecticides efficaces sur les phlébotomes peuvent être utilisés de plusieurs manières : pulvérisés ou diffusés dans les habitations et les refuges d'animaux, appliqués sur des filets, appliqués sous forme topique sur les humains ou les animaux. La famille des pyréthrine et des pyréthroïdes sont les insecticides et répulsifs les plus fréquemment utilisés dans ce but (Quinnell et Courtenay, 2009). Quelques résistances à la deltaméthrine, un pyréthroïde largement utilisé, sont néanmoins décrites chez des phlébotomes. Dans le cadre de la lutte contre la leishmaniose zoonotique, il ne faut pas négliger les populations d'animaux errants. Ces animaux peuvent entretenir la transmission du parasite car ils ne sont en général pas traités ou protégés contre les phlébotomes (Pennisi, 2015).

Le chien étant le réservoir primaire de la leishmaniose zoonotique viscérale, des mesures de contrôles sont directement appliquées à cette espèce. Outre l'application d'insecticides (sous forme de solutions *pour-on* ou *spot-on*, de solutions pulvérisées ou encore de colliers), la méthode plus radicale de l'abattage des chiens infectés peut être pratiquée (Ashford *et al.*, 1998 ; Quinnell et Courtenay, 2009). Cette méthode éthiquement controversée n'est cependant pas suffisante pour éradiquer la leishmaniose et ne permet qu'une diminution temporaire de l'incidence de la maladie chez l'humain. De nombreux facteurs d'échecs sont attribués à cette méthode : présence soupçonnée d'autres réservoirs de l'infection, mauvaise sensibilité des méthodes diagnostiques utilisées pour détecter l'infection, impossibilité d'atteindre et de tester tous les chiens d'une aire géographique donnée, délai entre le moment du diagnostic et de l'abattage, remplacement des chiens éliminés par de nouveaux chiens susceptibles, *etc.*

Depuis moins d'une vingtaine d'années, des vaccins destinés à la population canine ont été commercialisés en Europe et aux Amériques. Ces vaccins visent à prévenir l'infection chez le chien et, indirectement, permettent de diminuer la menace de l'infection pour l'homme. Ces vaccins sont le résultat de longues années de recherches sur des parasites inactivés, des fractions parasitaires purifiées, des antigènes parasitaires recombinants ou de l'ADN parasite (Miro *et al.*, 2008 ; Bourdoiseau et Chermette, 2015). En Europe, les principaux vaccins commercialisés sont constitués de protéines excrétées et sécrétées de *L. infantum* (Canileish ND) ou de protéine recombinante de *L. infantum* (Letifend ND), et d'un adjuvant. Ces vaccins sont réservés aux chiens cliniquement sains, séronégatifs pour *L. infantum* et âgés de plus de 6 mois. L'usage de la vaccination permet de diminuer significativement le risque d'infection de la maladie. Malheureusement, l'espèce canine est la seule pour laquelle des vaccins sont disponibles à l'heure actuelle.

Certains auteurs ont pu suggérer que l'usage d'insecticides chez le chien ait pu augmenter l'importance épidémiologique des chats, bien que le rôle épidémiologique de cette seconde espèce ne soit pas encore élucidé. Dans cette hypothèse, les chats constitueraient une source plus importante que la normale de repas sanguin pour les phlébotomes et assureraient la persistance du parasite dans son cycle domestique et péri-domestique (Pimenta *et al.*, 2015).

2. Méthodes préventive propre au chat

Chez le chat, l'usage de méthodes préventives sert un double intérêt : Diminuer le risque de développer la leishmaniose féline (bien que l'incidence de la maladie soit faible) et diminuer la prévalence de l'infection dans cette espèce qui est suspectée d'avoir un rôle de réservoir (Pennisi *et al.*, 2015a).

A. Présentation des pyréthroïdes

De nombreuses molécules chimiques possèdent un effet répulsif ou insecticide sur les phlébotomes avec des degrés variables d'efficacité qui dépendent de facteurs tels que le mode d'action, la capacité de dissémination, l'activité résiduelle dans la peau ou encore la susceptibilité d'espèce (Miro *et al.*, 2008).

Parmi ces molécules, on retrouve les pyréthroïdes qui sont des dérivés synthétiques de la famille des pyréthrines, introduits dans les années 1950. Les pyréthrines sont des esters de l'acide chrysanthémique et de l'acide pyréthrique, extraites depuis les fleurs de pyrèthre et de chrysanthèmes. La première génération de pyréthroïdes obtenus par modifications de l'acide chrysanthémique présente une faible photostabilité qui limite son usage à celui d'insecticide en spray pour habitations. Depuis, de nombreux pyréthroïdes plus stables ont été synthétisés, avec des spectres d'activité plus ou moins large. Ces molécules possèdent plusieurs mécanismes conduisant à la mort des insectes exposés. Parmi ces mécanismes, le principal déclenche une dépolarisation des cellules nerveuses en provoquant l'ouverture des canaux sodiques membranaires. Cette action sur les cellules du ganglion cérébral des insectes induit rapidement un état de choc traduit par un arrêt immédiat des mouvements (Beugnet et France, 2012 ; Stanneck

et al., 2012). À ce premier effet suit une phase d'hyperexcitabilité associée à des mouvements rapides, brefs et non-coordonnés. Enfin, la mort de l'insecte survient si le contact avec le produit a été suffisamment important pour la transmission d'une dose létale. Concernant l'effet répulsif, celui-ci s'explique par le caractère volatil des pyréthroïdes et s'applique alors aux insectes volants mais aussi aux acariens comme les tiques.

La perméthrine, la deltaméthrine et la fluméthrine font parties des principaux pyréthroïdes utilisés. Néanmoins, si les deux premiers sont employés en tant qu'insecticide et acaricide, le dernier a longtemps été destiné uniquement à un usage d'acaricide.

La toxicité des pyréthroïdes pour les mammifères est relativement basse, à l'exception notable des chats (Beugnet et Franc, 2012 ; Soares *et al.*, 2015). En effet, l'espèce féline est physiologiquement déficiente en enzymes de glucuroconjugaison qui sont nécessaires dans la métabolisation hépatique des pyréthroïdes. Les chats présentent donc une hypersensibilité à ces composés se traduisant par l'expression de signes de toxicité nerveuse dès l'administration de faibles doses : salivation, crises épileptiformes, dyspnée, vomissements, trémulations, hyperexcitabilité, faiblesse, abattement et parfois décès. Il ne faut pas donc pas utiliser un produit contenant des pyréthroïdes destiné au chien chez le chat et, de la même manière, éviter d'exposer des chats aux produits contenant des pyréthroïdes destinés à l'environnement (sprays, diffuseurs ou solution) sous peine d'intoxication. Ainsi, si l'usage des pyréthroïdes a été largement développé en tant qu'insecticide et répulsif chez le chien sous de multiples formes (sprays, shampoings, lotions, colliers, applications *spot-on* ou encore *pour-on*), ce n'est pas le cas chez le chat.

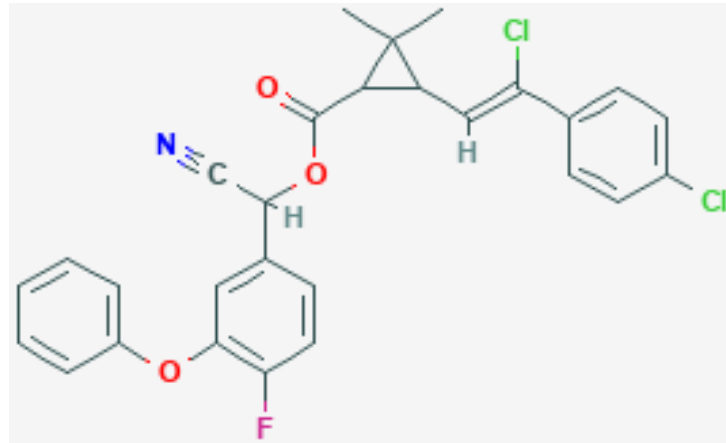
Il faut néanmoins savoir que l'usage individuel de pyréthroïdes constitue la meilleure stratégie de prévention contre la leishmaniose chez le chien (Pennisi, 2015). L'efficacité de cette protection est estimée entre 50 et 100% par plusieurs études de terrains lorsque les pyréthroïdes sont administrés sur toute la période d'exposition aux phlébotomes. Plus généralement, l'usage des pyréthroïdes possède un effet prophylactique sur les populations humaines et animales exposées à la leishmaniose.

B. Formulation et efficacité des pyréthroïdes chez le chat

Comme cela a été expliqué précédemment, les pyréthroïdes sont généralement toxiques pour le chat. Néanmoins, ce n'est pas le cas de tous les pyréthroïdes : La fluméthrine, dont la structure chimique est disponible en [Figure 40](#), est un composé non toxique pour le chat. Ce pyréthroïde est utilisé depuis 1986 en tant qu'acaricide dans le monde vétérinaire. Ainsi, son utilisation dans l'espèce féline a été principalement étudiée pour la lutte contre les ectoparasites de type puce et tique.

Figure 40 : Structure chimique de la fluméthrine.

Source : National Center for Biotechnology Information, 2020c.

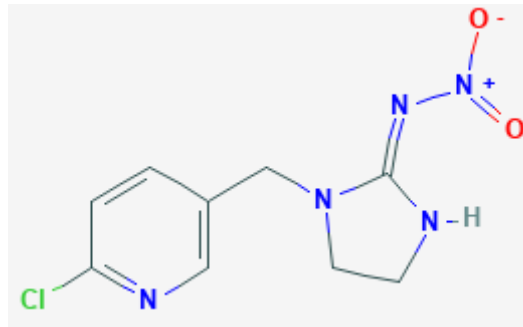


Récemment, une étude a prouvé l'efficacité de cette molécule pour la prévention de la leishmaniose chez le chat (Brianti *et al.*, 2017) : Un collier combinant de la fluméthrine à 4,5% et de l'imidaclopride à 10% (Seresto ND) a été appliqué à environ quatre-vingt chats vivant en région hyper-endémique de leishmaniose. Seuls des chats au statut moléculaire négatif vis-à-vis de la leishmaniose étaient inclus dans l'étude après évaluation par q-PCR sur sang et sur frottis conjonctival. Ce statut moléculaire était à nouveau vérifié au bout de 360 jours d'application du collier et comparé à celui de chats d'un groupe contrôle négatif ne portant pas de collier. Le collier était remplacé au bout du 210^e jour, afin d'en assurer l'efficacité continue. À la fin de l'étude, 25% des chats du groupe contrôle présentaient une positivité par test moléculaire pour *L. infantum* tandis que ce changement n'est survenu que chez 6,3% des chats du groupe traité. L'efficacité de ce collier pour la prévention de l'infection chez le chat est donc estimée à environ 75%. Par ailleurs, au cours de cette étude, aucun effet secondaire systémique n'a été rapporté et seuls 3,9% des chats présentaient des réactions cutanées locales pouvant être imputée au port du collier.

Il est intéressant de relever que le second insecticide composant ce collier est l'imidaclopride dont la structure chimique est représentée en [Figure 41](#). Découvert en 1984, cet insecticide agit sur le récepteur nicotinique de l'acétylcholine de la membrane post-synaptique des cellules nerveuses des insectes et déclenche une ouverture prolongée des canaux sodiques, ce qui interfère avec la neurotransmission (Stanneck *et al.*, 2012 ; Soares *et al.*, 2015). Très spécifique aux insectes, il n'affecte que très peu les mammifères. Par son action sur les canaux sodiques, il agit en synergie avec la fluméthrine.

Figure 41 : Structure chimique de l'imidaclopride.

Source : National Center for Biotechnology Information, 2020d.



À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations particulières sur l'usage des colliers imprégnés de fluméthrine et d'imidaclopride chez le chat dans le cadre de la prévention de la leishmaniose. On ignore notamment la durée d'activité du collier contre les phlébotomes, bien que dans l'étude de Brianti *et al.* (2017) il ait été remplacé au bout de sept mois d'utilisation continue. On peut néanmoins supposer que, comme chez le chien, le traitement doit idéalement être initié avant la saison d'activité des phlébotomes (Papdopoulos *et al.*, 2017).

Idéalement, ce collier devrait être utilisé sur tous les chats vivant ou voyageant en zone endémique.

C. Autres méthodes

Actuellement, il n'existe pas d'autres méthodes de prévention efficace contre la leishmaniose féline décrite en dehors des colliers imprégnés de fluméthrine et d'imidaclopride. Il faut notamment préciser que les chats ne disposent pas de vaccins contrairement aux chiens.

Afin d'éviter la pique par le phlébotome, des mesures hygiéniques peuvent être aussi utilisées comme l'utilisation de filets imprégnés d'insecticides dans les habitations (Soares *et al.*, 2015). Des pyréthroïdes peuvent être répandus dans les habitations et les chenils où des chats sont présents, à la condition d'éviter un contact direct et prolongé avec le produit s'il s'agit d'un pyréthroïde toxique pour l'espèce féline.

Conclusion

L'objectif de cette thèse était de réunir les informations disponibles au sujet de la leishmaniose chez le chat. Bien entendu, ce travail ne saurait être exhaustif et des informations auraient pu lui échapper. Il ne demande qu'à être enrichi par ces informations ou celles qui viendraient à paraître.

Cette thèse permet de dresser une esquisse de la leishmaniose féline dont de nombreux points restent à éclaircir, notamment en raison du faible nombre de cas rapportés.

Si l'infection chez le chat a été considéré comme anecdotique, voir accidentelle, lors de ses premières descriptions, l'accumulation de preuves tend à démontrer que l'infection est relativement fréquente en aire endémique de leishmaniose canine ou humaine. La maladie reste tout de même rare, bien qu'on ne puisse exclure qu'elle soit sous-diagnostiquée. Cette faible incidence de cas cliniques suggère que la réponse immunologique du chat est différente de celle de l'humain ou du chien face à l'infection. La nature biologique précise de ces différences reste cependant indéterminée dans l'état actuel des connaissances.

La leishmaniose féline se déclare cliniquement par des signes cutanés ou oculaires, souvent associés à des signes systémiques. Son pronostic est relativement bon en l'absence de complications. Il est cependant compliqué de déterminer l'étendue exacte du spectre clinique de cette maladie à l'heure actuelle.

Les outils diagnostiques comme les protocoles thérapeutiques sont principalement dérivés de ceux utilisés chez le chien, mais quelques recommandations propres au chat sont formulées. Ces recommandations s'appuient sur des observations cliniques et nécessiteraient d'être établies par des études expérimentales spécifiques.

La leishmaniose féline n'étant pas considérée comme un enjeu particulier en médecine vétérinaire, les moyens de préventions contre l'infection ont été bien moins développés que ceux retrouvés pour l'espèce canine. Des formules insecticides commencent cependant à émerger.

Il serait intéressant d'élucider le rôle épidémiologique du chat dans la transmission de *L. infantum*. Cette espèce, dont le chien est le réservoir principal, est responsable de la leishmaniose zoonotique. Si le chat s'avérait posséder un rôle important dans sa transmission, l'intérêt porté à l'infection chez le chat pourrait s'en retrouver grand et les connaissances en médecine vétérinaire sur la leishmaniose féline approfondies.

Liste des références bibliographiques

- AFONSO M.M.D.S., DUARTE R., MIRANDA J.C., CARANHA L., 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. *J Trop Med*. 858657
- AKHOUNDI M., KUHL S K., CANNET A., VOTYPKA J., MARTY P., DELAUNAY P. *et al.* (2016) A historical overview of the classification, evolution and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*. 10, e0004349
- AKHTARDANESH B., SHARIFI I., MOHAMMADI A., MOSTAFAVI M., HAKIMMIPOUR M., POURAFSHAR N.G. (2017) Feline visceral leishmaniasis in Kerman, southeast of Iran : Serological and molecular study. *J Vector Borne Dis*. 54, 96-102
- AKHTARDANESH B., KHEIRANDISH R., SHARIFI I., MOHAMMADI A., MOSTAFAVI A., MAHMOODI T. *et al.* (2018) Low susceptibility of domestic cats to experimental *Leishmania infantum* infection. *J Vector Borne Dis*. 55, 230-234
- ALEXANDER B., MAROLI M. (2003) Control of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol*. 17, 1-18
- ALTEN B., MAIA C., AFONSO M.O., CAMPINO L., JIMENEZ M., GONZALEZ E. *et al.* (2016) Seasonal Dynamics of Phlebotomine Sand Fly Species Proven Vectors of Mediterranean Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*. *PLoS Negl Trop Dis*. 10, e0004458
- ALTET L., FRANCINO O., SOLANO-GALLEGO L., RENIER C., SANCHEZ A. (2002) Mapping and Sequencing of the Canine NRAMP1 Gene and Identification of Mutations in Leishmaniasis-Susceptible Dogs. *Infect Immun*. 70, 2763-2771
- ALVAR J., APARICO P., ASEFFA A., DEN BOER M., CANAVATE C., DEDET J.P. *et al.* (2008) The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 21, 334-359
- ANDRADE H.M., DE TOLEDO VDE O., MARQUES M.J., FRANCA SILVA J.C., TARFURI W.L., MAYRINK W. *et al.* (2002) *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* is not vertically transmitted in dogs. *Vet Parasitol*. 103, 71-81
- ANSTEAD G.M., CHANDRASEKAR B., ZHAO W., YANG J., PEREZ L.E., MELBY P.C. (2001) Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralisation following *Leishmania donovani* infection. *Infect Immun*. 69, 4709-4718
- ASFARAM S., FAKHAR M., TESHNIZI S.H. (2019) Is the cat an important reservoir host for visceral leishmaniasis? A systemic review with meta-analysis. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dias*. 25, e20190012
- ASHFORD D.A., DAVID J.R., FREIRE M., DAVID R., SHERLOCK I., EULALIO M.C. *et al.* (1998) Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 59, 53-57

- ASHFORD R.W. (2000) The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol.* 30, 1269-1281
- ATTIPA C., NEOFYTOU K., YIAPANIS C., MARTINEZ-ORELLANA P., BANETH G., NACHUM-BIALA Y. *et al.* (2017a) Follow-up monitoring in a cat with leishmaniosis and coinfections with *Hepatozoon felis* and 'Candidatus *Mycoplasma haemominutum*'. *JFMS Open Rec.* 3, 2055116917740454
- ATTIPA C., PAPASOULIOTIS K., SOLANO-GALLEGO L., BANETH G., NACHUM-BIALA Y., SARVANI E. *et al.* (2017b) Prevalence study and risk factor analysis of selected bacterial, protozoal and viral, including vector-borne, pathogens in cats from Cyprus. *Parasit Vectors.* 10, 130
- AYLLON T., TESOURO M.A., AMUSATEGUI I., VILLAESCUSA A., RODRIGUEZ-FRANCO F., SAINZ A. (2008) Serologic and molecular evaluation of *Leishmania infantum* in cats from central Spain. *Ann N Y Acad Sci.* 1149, 361-364
- AYLLON T., DINIZ P.P.V.P., BREITSCHWERDT E.B., VILLAESCUSA A., RODRIGUEZ-FRANCO F., SAINZ A. (2012) Vector-borne diseases in client-owned and stray cats from Madrid, Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 12, 143–150
- BALLART C., BARON S., ALCOVER M.M., PORTUS M., GALLEGO M. (2012) Distribution of phlebotomine sand flies (Diptera : Psychodidae) in Andorra : first finding of *P. perniciosus* and wide distribution of *P. ariasi*. *Acta Trop.* 122,155-159
- BANETH G., DANK G., KEREN-KORNBLATT E., SEKELES E., ADINI I., EISENBERGER C.L. *et al.* (1998) Emergence of visceral Leishmaniasis in central Israel. *Am J Trop Med Hyg.* 59, 722-725
- BANETH G., SHAW S.E. (2002) Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol.* 106, 315-324
- BANETH G., KOUTINAS A.F., SOLANO-GALLEGO L., BOURDEAU P., FERRER L. (2008) Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis : part one. *Trends Parasitol.* 24, 324-330
- BANETH G., SOLANO-GALLEGO L. (2011) Leishmaniasis. *In Infectious diseases of the dog and cat.* Eds Sykes J., Greene C. 4^{ème} éd., St Louis, Sanders-Elsevier, pp 734-749
- BARDAGI M., LLORET A., DALMAU A., ESTEBAN D., FONT A., LEIVA M. *et al.* (2016) Feline Leishmaniosis : 15 cases. *In 8th World Congress of Veterinary Dermatology.* Bordeaux, 31 Mai- 4 Juin, Chichester, John Wiley and Sons Ltd, p 117
- BARNES J.C., STANLEY O., CRAIG T.M. (1993) Diffuse cutaneous Leishmaniasis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 202, 416-418
- BASSO M.A., MARQUES C., SANTOS M., DUARTE A., PISSARRA H., CARREITA L.M. *et al.* (2016) Successful treatment of feline leishmaniosis using a combination of allopurinol and N-methyl-glucamine antimoniate. *JFMS Open Rep.* 2, 2055116916630002
- BATES P.A. (2008) *Leishmania* sand fly interaction : progress and challenges. *Curr Opin Microbiol.* 11,340-344

- BAYER A.G. (2020) Sand-Fly Borne Diseases, Leishmaniosis, About sand flies, General Aspects, Taxonomy. In *CVBD Companion Vector-Borne Diseases* [<http://www.cvbd.org/en/sand-fly-borne-diseases/about-sand-flies/general-aspects/taxonomy/>] (consulté le 25/05/2020)
- BENASSI J.C., BENVENGA G.U., FERREIRA H.L., PEREIRA V.F., KEID L.B., SOARES R. *et al.* (2017) Detection of *Leishmania infantum* DNA in conjunctival swabs of cats by quantitative real-time PCR. *Exp Parasitol* 177, 93-97
- BEZ, M. (1992) La leishmaniose chez le chat : enquête séro-épidémiologique dans les Alpes-Maritimes. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Lyon
- BOGGIATTO P.M., RAMER-TAIT A.E., METZ K., KRAMER E.E., GIBSON-CORLEY K., MULLIN K., *et al.* (2010) Immunologic indicators of clinical progression during canine *Leishmania infantum* infection. *Clin Vaccine Immunol.* 17, 267-273
- BONFANTE-GARRIDO R., URDANETA I., URDANETA R., ALVADERO J. (1991) Natural infection of cats with *Leishmania* in barquisimeto, venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 85, 53
- BONFANTE-GARRIDO R., VALDIVIA O., TORREALBA J., GARCIA M.T., GAROFALO M.M., URDANETA I. *et al.* (1996) Cutaneous leishmaniasis in cats (*Felis domesticus*) caused by *Leishmania (Leishmania) venezuelensis*. *Rev Cient Fac Cien Vet.* 6, 187-190
- BOURDEAU P., ROUSSEL A. (2011) Canine leishmaniosis in France, Results of a national survey in 1345 clinics. In *EVPC Annual Conference*. Zagreb, 16-17 Juin
- BOURDOISEAU G. (2011) Leishmaniose féline : actualités. *Prat Méd Chir Anim Cie.* 46, 23-26
- BOURDOISEAU G., CHERMETTE R. (2015). La leishmaniose canine à *Leishmania infantum* : données actuelles sur une zoonose négligée. *Rev Fr Lab.* 477, 25–34
- BOUSSOFFARA T., BOUBAKER M.S., BEN AHMED M., MOKNI M., GUIZANI I., BEN SALAH A. *et al.* (2019) Histological and immunological differences between zoonotic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* and sporadic cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Parasite.* 26, 9
- BRAGA A.R., CORREA A.P., CAMOSSO L.G., SILVA R.C., LANGONI H., LUCHEIS S.B. (2014a) Coinfection by *Toxoplasma gondii* and *Leishmania* spp. in domestic cats (*Felis catus*) in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 47, 796-797
- BRAGA A.R., LANGONI H., LUCHEIS S.B. (2014b) Evaluation of canine and feline Leishmaniasis by the association of blood culture, immunofluorescent antibody test and polymerase chain reaction. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 20, 1-7
- BRAVO-BARRIGA D., PARREIRA R., MAIA C., BLANCO-CIUDAD, AFONSO M.O., FRONTERA E. *et al.* (2015) First molecular detection of *Leishmania tarentolae*-like DNA in *Sergentomyia minuta* in Spain. *Parasitol Res.* 15, 1339-1344
- BRESCIANI K.D.S., SERRANO A.C.M., DE MATOS L.V.S., SAVANI E.S.M.M., D'AURIA S.R.N., PERRI S.H.V. *et al.* (2010) Ocorrência de *Leishmania* spp. em felinos do município de Araçatuba, SP. *Rev Bras Parasitol Vet.* 19, 127-129

- BRIANTI E., FALSONE L., NAPOLI E., GAGLIO G., GIANNETTO S., PENNISI M.G. *et al.* (2017) Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar. *Parasit Vectors*. 10, 334
- BRIANTI E., CELI N., NAPOLI E., ABBATE J.M., ARFUSO F., GAGLIO G. *et al.* (2019) Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniosis. *Parasit Vectors*. 12, 121
- CAMPINO L., CORTES S., DIONISIO L., NETO L., AFONSO M.O., MAIA C. (2013) The first detection of *Leishmania major* in naturally infected *Sergentomyia minuta* in Portugal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 108, 516-518
- CAN H., DOSKAYA M. OZDEMIR H.G., SAHAR E.A., KARAKAVUK M., PEKTAS B. *et al.* (2016) Seroprevalence of *Leishmania* infection and molecular detection of *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum* in stray cats of Izmir, Turkey. *Exp Parasitol*. 167, 109-114
- CANTACESSI C., DANTAS-TORRES F., NOLAN M.J., OTRANTO D. (2015) The past, present, and future of *Leishmania* genomics and transcriptomics. *Trends Parasitol*. 31, 100-108
- CARDIA D.F.F., CAMOSSI L.G., DA SILVEIRA NETO L., LANGONI H., BRESCIANI K.D.S. (2013) Prevalence of *Toxoplasma gondii* and *Leishmania* spp. infection in cats from Brazil. *Vet Parasitol*. 197, 634-637
- CARDOSO L., LOPES, A. P., SHERRY K., SCHALLIG H., SOLANO-GALLEGO L. (2010). Low seroprevalence of *Leishmania infantum* infection in cats from northern Portugal based on DAT and ELISA. *Vet Parasitol*. 174, 37–42
- CHAGAS E., FERREIRA L.C., DEANE G., DEANE L., GUIMARAES N. (1938) Leishmaniose visceral americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 33, 138-206
- CHATZIS M.K., ANDREADOU M., LEONTIDES L., KASABALIS D., MYLONAKIS M., KOUTINAS A.F. *et al.* (2014a) Cytological and molecular detection of *Leishmania infantum* in different tissues of clinically normal and sick cats. *Vet Parasitol*. 202, 217-225
- CHATZIS M.K., LEONTIDES L. ATHANASIOU L.V., PAPADOPOULOS E., KASABALIS D., MYLONAKIS M. *et al.* (2014b) Evaluation of indirect immunofluorescence antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of infection by *Leishmania infantum* in clinically normal and sick cats. *Exp Parasitol*. 147, 54–59.
- CIARAMELLA P., OLIVA G., DE LUNA R., GRADONI L., AMBROSIO R., CORTESE L. *et al.* (1997) A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Rec*. 141, 539-543
- COELHO W.M.D., DE LIMA V.M.F., DO AMARANTE A.F.T., LANGONI H., PEREIRA V.B.R., ABDELNOUR A. *et al.* (2010) Occurrence of *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* in a domestic cat (*Felis catus*) in Andradina, São Paulo, Brazil : case report. *Rev Bras Parasitol Vet*. 19, 256-258
- COELHO W.M.D., RICHINI-PEREIRA V.B., LANGONI H., BRESCIANI K.D.S. (2011) Molecular detection of *Leishmania* sp. in cats (*Felis catus*) from Andradina Municipality, Sao Paulo State, Brazil. *Vet Parasitol*. 176, 281-282

- CORTESE L., PIANTEDOSI D., CIARAMELLA P., PERO M.E., SICA M., RUGGIERO G. *et al.*, (2009) Secondary immune-mediated thrombocytopenia in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Rec.* 164, 778-782
- COSTA A.P., FERREIRA J.I.G.S., FOURNIER G.F.S.R., LOPES M.G., RAMIREZ D., ACOSTA I.C.L. *et al.* (2014) Survey of *Leishmania infantum* chagasi in wild and domestic animals in urban area and Atlantic Rainforest fragment. *J Biodivers Biopros Dev.* 1, 1-5
- COSTA T.A.C., ROSSI C.N., LAURENTI M.D., GOMES A.A.D., VIDES J.P., SOBRINHO L.S.V. *et al.* (2010) Ocorrência de leishmaniose em gatos de área endêmica para leishmaniose visceral. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 47, 213-217
- CRAIG T.M., BARTON C.L., MERCER S.H., DROLESKEY B.E., JONES L.P. (1986) Dermal leishmaniasis in a Texas cat. *Am J Trop Med Hyg.* 35, 1100-1002
- DALMAU A., OSSO M., OLIVA A., ANGLADA L., SAROBE X., VIVES E. (2008) Leishmaniosis felina a propósito de un caso clínico. ¿Nos olvidamos de que existe? *Clin Vet Peq Anim.* 28, 233-237
- DALVI A.P.R., DE CARVALHO T.D.G., WERNECK G.L. (2018) Is there an association between exposure to cats and occurrence of visceral leishmaniasis in humans and dogs? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 18, 335-342
- DANTAS-TORRES F. (2008) Canine vector-borne diseases in Brazil. *Parasit Vectors.* 1, 25
- DANTAS-TORRES F., SALES K.D.d.S., MIRANDA D.E.d.O., DA SILVA F.J., FIGUEREDO L.A., DE MELO F.L. *et al.* (2017) Sand fly population dynamics and cutaneous leishmaniasis among soldiers in an Atlantic forest remnant in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 11, e0005406
- DA SILVA A.V., DE SOUZA CANDIDO C.D., DE PITA PEREIRA D., BRAZIL R.P., CARREIRA J.C. (2008) The first record of American visceral leishmaniasis in domestic cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Trop.* 105, 92-94.
- DA SILVA S.M., RIBEIRA V.M., RIBEIRO R.R., TAFURI W.L., MELO M.N., MICHALICK M.S.M. (2009) First report of vertical transmission of *Leishmania* (*Leishmania infantum*) in a naturally infected bitch from Brazil. *Vet Parasitol.* 166, 159-162
- DA SILVA S.M., RABELO P.F., GONTIKO NDE F., RIBEIRO R.R., MELO M.N., RIBEIRO V.M. *et al.* (2010) First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* from a naturally infected cat of Brazil. *Vet Parasitol.* 174, 150-154
- DA SILVEIRA-NETO L., SOBRINHO L.S., MARTINS C.O., MACHADO R.Z., MARCONDES M., LIMA V.M.F. (2011) Use of crude, FML and rK39 antigens in ELISA to detect anti-*Leishmania* spp. antibodies in *Felis catus*. *Vet Parasitol.* 177, 374-377
- DA SILVEIRA NETO L., MARCONDES M., BILSLAND E., VINICIUS L., DE MATOS S., ARAUZ VIOL M. *et al.* (2015) Clinical and epidemiological aspects of feline leishmaniasis in Brazil. *Semina : Cienias agrararias.* 36, 1467-1480
- 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? *Parasit Vectors.* 9, 507

- DE COLMENARES M., PORTUS M., BOTET J., DOBANO C., GELLEGO M., WOLFF M. *et al.* (1995) Identification of blood meals of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera: Psychodidae) in Spain by competitive enzyme-linked immunosorbent assay biotin/avidin method. *J Med Entomol.* 32, 229-233
- DEDOLA C., ZOBBA R., VARCASIA A., VISCO S., ALBERTI A., PIPIA A.P. *et al.* (2018) Serological and molecular detection of *Leishmania infantum* in cats of Northern Sardinia, Italy. *Vet Parasitol.* 13, 120-123
- DE MENDONCA I.L., BATISTA J.F., RIBEIRO I.M.M., ROCHA F.S., SILVA S.O., MELO M.N. (2017) *Leishmania infantum* in domestic cats from the municipality of Teresina, state of Piauí, Brazil. *Parasitol Open.* 3, 1-8
- DE SOUZA A.I., BARROS E.M., ISHIKAWA E., ILHA I.M., MARIN G.R., NUNES V.L. (2005) Feline leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Vet Parasitol.* 128, 41-45
- DEREURE J., VANWAMBEKE S.O., MALE P., MARTINEZ S., PRATLONG F., BALARD Y *et al.* (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 Zoonotic Dis.* 9, 687-694
- DIAKOU A., PAPADOPOULOS E., LAZARIDES K. (2009) Specific anti-*Leishmania* spp. Antibodies in stray cats in Greece. *J Feline Med Surg.* 11, 728-730
- DIAKOU A., DI CESARE A., ACCETTURA P.M., BARROS L., IORIO R., PAOLETTI B. *et al.* (2017) Intestinal parasites and vector-borne pathogens in stray and free-roaming cats living in continental and insular Greece. *PLoS Negl Trop Dis.* 11, e0005335
- DINCER E., GARGARI S., OZKUL A., ERGUNAY K. (2015) Potential animal reservoirs of Toscana virus and coinfections with *Leishmania infantum* in Turkey. *Am J Trop Med Hyg.* 92, 690-697
- DOMINGUEZ RUIZ M., HERNANDEZ RODRIGUEZ J., TABAR RODRIGUEZ M.D. (2019) Leishmaniosis en un gato con pancitopenia. [Poster] Southern European Veterinary Conference, novembre 2019 DOI: [10.13140/RG.2.2.28626.71365](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28626.71365)
- DORBADAM S.M., AKHLAGHI L., AKHONDI B., HAJJARAN H., ZAREI Z., HADIGHI H. (2014) Evaluation of *Leishmania infantum* in cat by PCR-RFLP in an endemic region of visceral leishmaniasis in meshkin-shahr, Iran. *J Genes Microbes Immun.* 2014, 1-7
- DOSTALOVA A., VOLF P. (2012) *Leishmania* development in sand flies: parasite-vector interactions overview. *Parasit Vectors.* 5, 276
- DUARTE A., CASTRO I., PEREIRA DA FONSECA I.M., ALMEIDA V., MADEIRA DE CARVELHO L.M. *et al.* (2010) Survey of infectious and parasitic diseases in stray cats at the Lisbon Metropolitan Area, Portugal. *J Feline Med Surg.* 12, 441-446
- ECDC (2019) Phlebotomine sandflies maps. In *European Centre for Disease Prevention and Control and European* [<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>] (consulté le 06/06/2020)

- EL BAIDOURI F., DIANCOURT L., BERRY V., CHEVENET F., PRATLONG F., MARTY P. (2013) Genetic structure and evolution of the *Leishmania* genus in Africa and Eurasia : What does MLSA tell us? *PLoS Negl Trop Dis.* 7, e2255
- ESCH K.J., JUELGAARD R., MARTINEZ P.A., JONES D.E., PETERSEN C.A. (2013) Programmed death 1-mediated T cell exhaustion during visceral leishmaniasis impairs phagocyte function. *J Immunol.* 191, 5542-5550
- FATOLLAHZADEH M., KHANMOHAMMADI M., BAZMANI A., MIRZAMADI N., JAFARI R., MOHEBALI M. *et al.* (2016) Survey of feline visceral *Leishmaniasis* in Azarshahr area, north west of Iran, 2013. *J Parasit Dis.* 40, 683-687
- FERNANDEZ-GALLEGO A., FEO BERNABE L., DALMAU A., ESTEBAN-SALTIVERI D., FONT A., LEIVA M. *et al.* (2020). Feline leishmaniosis: diagnosis, treatment and outcome in 16 cats. *J Feline Med Surg.* 22, 993-1007
- FIGUEIREDO F.B., BONNA I.C.F., NASCIMENTO L.D., COSTA T., BAPTISTA C., PACHECO T.M.V. *et al.* (2009) Avaliação sorológica para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* em cães e gatos no bairro de Santa Rita de Cássia, Município de Barra Mansa, Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop.* 42, 141-145
- FIGUEIREDO F.B., NASCIMENTO L.D., VASCONCELOS T.C.B., FATIMA MADEIRA M., CONFORT E.M., SCHUBACH T.M.V.P. (2016) Serological diagnosis of feline tegumentary leishmaniasis by indirect immunofluorescence (IFI) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in an endemic area in Brazil. *Acta Sci Vet.* 44, 1-7
- FISCHER D., MOELLER P., THOMAS S.M., NAUCKE T.J., BEIERKUHNLIN C. (2011) Combining climatic projections and dispersal ability : a method for estimating the responses of sandfly vector species to climate change. *PLoS Negl Trop Dis.* 5, e1407
- GAGE K.L., BURKOT T.R., EISEN R.J., HAYES E.B. (2008) Climate and vectorborne diseases. *Am J Prev Med.* 35, 436-450
- GOMES DE OLIVEIRA V.V., ALVES L.C., DA SILVA JUNIOR V.A. (2015) Transmission routes of visceral leishmaniasis in mammals. *Cienc Rural.* 45, 1622-1628
- GONZALEZ E., JIMENEZ M., HERNANDEZ S., MARTIN-MARTIN I., MOLINA R. (2017) Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012-2014): seasonal dynamics, *Leishmania infantum* infection rates and blood meal preferences. *Parasit Vectors.* 10, 368
- GRAMICCIA M., GRADONI L. (2005) The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int J Parasitol.* 35, 1169–1180
- GRAMICCIA M. (2011) Recent advances in leishmaniosis in pet animals: Epidemiology, diagnostics and anti-vectorial prophylaxis. *Vet Parasitol.* 181, 23–30
- GREVOT A., JAUSSAUD HUGUES P., MARTY P., PRATLONG F., OZON C., HAAS P. *et al.* (2005) Leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in a FIV and FeIV positive cat with a squamous cell carcinoma diagnosed with histological, serological and isoenzymatic methods. *Parasite.* 12, 271–275

- HAILU A., MUDAWI MUSA A., ROYCE C., WASUNNA M. (2005) Visceral leishmaniasis: New Health Tools Are Needed. *PLoS Med.* 2, e211
- HARLEY L., LANGSTON C. (2012) Proteinuria in dogs and cats. *Can Vet J.* 53, 631-638
- HATAM G.R., ADNANI S.J., ASGARI Q., FALLAH E., MOTAZEDIAN M.H., SADJJADI S.M. *et al.* (2010) First report of natural infection in cats with *Leishmania infantum* in Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10, 313-316
- HERVAS J., CHACON-M DE LARA F., SANCHEZ-ISARRIA M.A., PELLICER S., CARRASCO L., CASTILLO J.A., *et al.* (1999) Two cases of feline visceral and cutaneous leishmaniasis in Spain. *J Feline Med Surg.* 1, 101-105
- HERVAS J., CHACON-MANRIQUE DE LARA F., LOPEZ J., GOMEZ-VILLAMANDOS C., GUERRERO M.J., MORENO A. (2001) Granulomatous (pseudotumoral) iridocyclitis associated with leishmaniasis in a cat. *Vet Rec.* 149, 624-625
- HUEBNER J., MULLER E., LANGBEIN-DETSCH I., NAUCKE T., KISSINGEN B. (2008) Serological survey of *Leishmania* infections in cats from north Greece. *In Proceedings of ACVIM Forum.* San Antonio, Texas, 4-7 Jun 2008, Lakewood, American College of Veterinary Internal Medicine, pp. 782-783
- IATTA R., FURLANELLO T., COLELLA V., TARALLO V.D., LATROFA M.S., BRIANTI E. *et al.* (2019) A nationwide survey of *Leishmania infantum* infection in cats and associated risk factors in Italy. *PLoS Negl Trop Dis.* 13, e0007594
- IATTA R., TREROTOLI P., LUCCHESI L., NATALE A., BUONAVOGLIA C., NACHUM-BIALA Y. *et al.* (2020) Validation of a new immunofluorescence antibody test for the detection of *Leishmania infantum* infection in cats. *Parasitol Res.* 119, 1381–1386
- JOHNSON R.N., NGUMBU P.M., MAWANYUMBA J.P., ROBERTS C.R. (1993) Host feeding preference of *Phlebotomus guggisbergi*, a vector of *Leishmania tropica* in Kenya. *Med Vet Entomology.* 7, 3
- KARAKUS M., ARSERIM S.K., ERISOZ KASAP O., PEKAGIRBAS M., AKUZUM D., ALTEN B. *et al.* (2019) Vector and reservoir surveillance study in a canine and human leishmaniasis endemic area in most western part of Turkey, Karaburun. *Acta Trop.* 190, 177-182
- KIRKPATRICK C.E., FARRELL J.P., GOLDSCHMIDT M.H. (1984) *Leishmania chagasi* and *L. donovani*: experimental infections in domestic cats. *Exp Parasitol.* 58, 125-131
- KOUTINAS A.F., SARIDOMICHELAKIS M.N., MYLONAKIS M.E., LEONTIDES L., POLIZOPOULOU Z., BILLINIS C. *et al.* (2001) A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 98, 247-261
- LAPPIN M.R. (2018) Update on flea and tick associated diseases of cats. *Vet Parasitol.* 254, 26-29
- LEAL R.O. PEREIRA H., CARTAXEIRO C., DELGADO E., PELETEIRO M.D.C., PEREIRA DA FONSECA I. (2018) Granulomatous rhinitis secondary to feline leishmaniasis : report of an unusual presentation and therapeutic complications. *JFMS Open Rep.* 4, 2055116918811374

LEISHVET (2019a) Feline leishmaniosis clinical diagnosis. *In Fact sheet feline leishmaniosis* [<http://www.leishvet.org/fact-sheet-feline-leishmaniosis/feline-leishmaniosis-clinical-diagnosis/>] (consulté le 02/05/2020)

LEISHVET (2019b) Feline leishmaniosis treatment. *In Fact sheet feline leishmaniosis* [<http://www.leishvet.org/fact-sheet-feline-leishmaniosis/feline-leishmaniosis-treatment/>] (consulté le 02/05/2020)

LEIVA M., LLORET A., PENA T., ROURA X. (2005). Therapy of ocular and visceral leishmaniasis in a cat. *Vet Ophthalmol.* 8, 71–75

LEGER N., DEPAQUIT J. (2001) Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. *Rev Fr Lab.* 338, 41–48

LIMA C., COLELLA V., LATROFA M.S., CARDOSO L., OTRANTO D., MARGARIDA ALHO A. (2019) Molecular detection of *Leishmania* spp. in dogs and a cat from Doha, Qatar. *Parasit Vectors.* 12, 125

LONGONI S.S., LOPES-CESPEDES A., SANCHEZ-MORENO M., BOLIO-GONZALEZ M.E., SAURI-ARCEO C.H., RODRIGUEZ-VIVAS R.I. *et al.* (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. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 35, 469–476

LOPES A.P. OLIVEIRA A.C., GRANADA S., RODRIGUES F.T., PAPADOPOULOS E., SCHALLIG H. *et al.* (2017) Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Leishmania* spp. in domestic cats from Luanda, Angola. *Vet Parasitol.* 239, 15-18

MADRUGA G., RIBEIRO A.P., RUIZ T., SOUSA V.R.F., CAMPOS C.G., ALMEIDA A.B.P.F. *et al.* (2018) Ocular manifestations of leishmaniasis in a cat: first case report from Brazil. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 70,1514-1520

MAIA C., ROLAO N., NUNES M., GONCALVES L., CAMPINO L. (2007) Infectivity of five different types of macrophages by *Leishmania infantum*. *Acta Trop.* 103, 150–155

MAIA C., NUNES M., CAMPINO L. (2008) Importance of cats in zoonotic leishmaniasis in Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8, 555-559

MAIA C., GOMES J., CRISTOVAO J., NUNES M., MARTINS A., REBELO E. *et al.* (2010) Feline *Leishmania* infection in a canine leishmaniasis endemic region, Portugal. *Vet Parasitol.* 174, 336–340.

MAIA C., CAMPINO L. (2011) Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? *Trends Parasitol.* 27, 341-344

MAIA C., RAMOS C., COIMBRA M., BASTOS F., MARTINS A., PINTO P. *et al.* (2014) Bacterial and protozoal agents of feline vector-borne diseases in domestic and stray cats from southern Portugal. *Parasit Vectors.* 7, 115

MAIA C., RAMOS C., COIMBRA M., CARDOSO L., CAMPINO L. (2015a) Prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen and antibodies to *Leishmania infantum* in cats from southern Portugal. *Parasitol Int.* 64, 154-156

- MAIA C., SOUSA C., RAMOS C., CRISTOVAO J.M., FAISCA P., CAMPINO L. (2015b) First case of feline leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* genotype E in a cat with a concurrent nasal squamous cell carcinoma. *JFMS Open Rec.* 1, 2055116915593969
- MANCIANTI F. (2004) Feline leishmaniasis : what's the epidemiological role of the cat? *Parassitologia.* 46, 203-206
- MARCONDES M., HIRATA K.Y., VIDES J.P., SOBRINHO L.S.V., AZEVEDO J.S., VIEIRA T.S.W.J. *et al.* (2018) Infection by *Mycoplasma* spp., feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in cats from an area endemic for visceral leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 11, 131
- MARCOS R., SANTOS M., MALHAO F., PEREIRA R., FERNANDES A.C., MONTENEGRO L., ROCCABIANCA P. (2009) Pancytopenia in a cat with visceral leishmaniasis. *Vet Clin Pathol.* 38, 201-205
- MAROLI M., PENNISI M.G., DI MUCCIO T., KHOURY C., GRADONI L., GRAMICCIA M. (2007). Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol.* 145, 357–360
- MARTIN-SANCHEZ J., ACEDO C., MUNOZ-PEREZ M., PESSON B., MARCHAL O., MORILLAS-MARQUEZ F. (2007) Infection by *Leishmania infantum* in cats : Epidemiological study in Spain. *Vet Parasitol.* 145, 267–273
- MATTIN M.J., SOLANO-GALLEGO L., DHOLLANDER S., AFONSO A., BRODBELT D.C. (2014) The frequency and distribution of canine leishmaniosis diagnosed by veterinary practitioners in Europe. *Vet J.* 200, 410-419
- MAURICO I.L. (2018) *Leishmania* Taxonomy. In *The Leishmaniases : Old Neglected Tropical Diseases*. Eds Bruschi F., Gradoni L., Cham, Springer, pp 15–30
- MEDLOCK J.M., HANSFORD K.M., VAN BORTEL W., ZELLER H., ALTEN B. (2014) A summary of the evidence for the change in European distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of public health importance. *J Vector Ecol.* 39, 72-77
- MEHLHORN H. (2001) Sand flies. In *Encyclopedic reference of parasitology. Biology, structure, function.* 2^{ème} éd. Berlin, Springer Verlag, pp 563-565
- METZDORF I.P., DA COSTA LIMA M.S.J., MATOS M.F.C., DE SOUZA FILHO A.F., DE SOUZA TSUJISAKI R.A., FRANCO K.G. *et al.* (2017) Molecular characterization of *Leishmania infantum* in domestic cats in a region of Brazil endemic for human and canine visceral leishmaniasis. *Acta trop.* 166, 121-125
- MICHAEL S.A., MORSY T.A., EL-SEOUD S.F., SALEH M.S. (1982) Leishmaniasis antibodies in stray cats in Ismailiya Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* 12, 283–286
- MILLAN J., ZANET S., GOMIS M., TRISCIUGLIO A. NEGRE N., FERROGLIO E. (2011) An investigation into alternative reservoirs of canine leishmaniasis on the endemic island of Mallorca (Spain). *Transbound Emerg Dis.* 58, 352–357
- MIREAUX M., VILLAVERDE C., HERVERA M., ROURA X., CAUSSE E., FEUGIER A. *et al.* (2014) Leishmaniose canine et urolithiase à cristaux de xanthine : intérêt d'un régime alimentaire réduit en purines, étude préliminaire sur 13 chiens. *Rev Vet Clin.* 49, 23-29

- MIRO G., CARDOSO L., PENNISI M.G., OLIVA P., BANETH G. (2008) Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis : part two. *Trends Parasitol.* 24, 371-377
- MIRO G., HERNANDEZ L., MONTOYA A., ARRANZ-SOLIS D., DADO D., ROJO-MONTEJO S. *et al.* (2011) First description of naturally acquired *Trichomonas foetus* infection in a Persian cattery in Spain. *Parasitol Res.* 109, 1151–1154
- MIRO G., RUPEREZ C., CHECA R., GALVEZ R., HERNANDEZ L., GARCIA M. *et al.* (2014) Current status of *L. infantum* infection in stray cats in the Madrid region (Spain) : implications for the recent outbreak of human leishmaniosis? *Parasit Vectors.* 7,112
- MOHEBALI M., MALMASI A., KHODABAKHSH M., ZAREI Z., AKHOUNDI B., HAJJARAN H. *et al.* (2017) Feline leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in Northwest Iran: The role of cats in endemic areas of visceral leishmaniosis. *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 9, 13-16
- MOMO C., JACINTHO A.P., MOREIRA P.R., MUNARI D.P., MACHADO G.F., VASCONCELOS R.D.O. (2014) Morphological changes in the bone marrow of the dogs with visceral leishmaniasis. *Vet Med Int.* 150582
- MONTOYA A., GARCIA M., GALVEZ R., CHECA R., MARINO V., SARQUIS J. *et al.* (2018) Implications of zoonotic and vector-borne parasites to free-roaming cats in central Spain. *Vet Parasitol.* 251, 125-130
- MORENO I., ALVAREZ J., GARCIA N., FUENTE S., MARTINEZ I., MARINO E. *et al.* (2014) Detection of anti-*Leishmania infantum* antibodies in sylvatic lagomorphs from an epidemic area of Madrid using the indirect immunofluorescence antibody test. *Vet Parasitol.* 199, 264-267
- MORGANTI G., VERONESI F., STEFANETTI V., DI MUCCIO T., FIORENTINO E., DIAFERIA M. *et al.* (2019) Emerging feline vector-borne pathogens in Italy. *Parasit Vectors.* 12, 193
- MORSY T.A., MICHAEL S.A., EL DISI A.M. (1980) Cats as reservoir hosts of human parasites in Amman, Jordan. *J Egypt Soc Parasitol.* 10, 5-18.
- MORSY T.A., MICHAEL S.A., MAKHLOUF L.M., EL SIBAI M.M. (1988) *Leishmania* infection sought in non human hosts in Suez Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* 18, 539-545
- MORSY T.A., ABOU EL SEOUD S.M. (1994) Natural infection in two pet cats in a house of a zoonotic cutaneous leishmaniasis patient in Imbaba area, Giza Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* 24, 199-204
- MOSALLANEJAD B., AVIZEH R., RAZI JALALI M.H., BORUJENI M.P. (2013) Antibody detection against *Leishmania infantum* in sera of companion cats in Ahvaz, south west of Iran. *Arch Razi Instit.* 2, 165-171
- MUNIZ-JUNQUEIRA M.I., 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. *Int Immunopharmacol.* 8, 1633-1638
- NASEREDDIN A., SALANT H., ABDEEN Z. (2008) Feline leishmaniasis in Jerusalem: Serological investigation. *Vet Parasitol.* 158, 364–369

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2020a) Allopurinol, CID=135401907. *In PubChem Database* [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Allopurinol>] (consulté le 04/05/2020)

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2020b) Glucantime, CID=64953. *In PubChem Database* [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glucantime>] (consulté le 04/05/2020)

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2020c) Flumethrin, CID=6033664. *In PubChem Database* [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flumethrin>] (consulté le 04/05/2020)

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2020d) CID=86287518. *In PubChem Database* [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/86287518>] (consulté le 04/05/2020)

NAVARRO J.A., SANCHEZ J., PENAFIEL-VERDU C., BUENDIA A.J., ALTIMIRA J., VILAFRANCA M. (2010) Histopathological lesions in 15 cats with leishmaniosis. *J Comp Pathol.* 142, 297-302

NEMATI T., KHANMOHAMMADI M., BAZMANI A., MIRSAMADI N., HASSAN M., KOSHKI K. *et al.* (2015) Study on Leishmania infection in cats from Ahar, East Zerbaijan Province and North West Iran by parasitological, serological and molecular methods. *Asian Pac J Trop Biomed.* 5, 40-43

NIMSUPHAN B., PANGJAI W.C., CHEEVASAREECHON T.J., JIRASUTAS W. (2014) Detection of anti-Leishmania donovani complex antibodies of dogs and cats from Southern Thailand. *KKU Vet J.* 24, 9-19.

OGUSKU E., PEREZ J.E., PAZ L., NIETO E., MONJE J., GUERRA H. (1994) Identification of bloodmeal sources of Lutzomyia spp. in Peru. *Ann Trop Med Parasitol.* 88, 329-335

OLIVEIRA G.C., PAIZ L.M., MENOZZI B.D., LIMA M.D.S, DE MORAES C.C.G., LANGONI H. (2015) Antibodies to Leishmania spp. in domestic felines. *Rev Bras Parasitol. Vet.* 24, 464-470

OLIVEIRA T.M., PEREIRA V.F., BENVENGA G.U., MARTIN M.F., BENASSI J.C., DA SILVA D.T. *et al.* (2015) Conjunctival swab PCR to detect Leishmania spp. in cats. *Rev Bras Parasitol Vet.* 24, 220-222

OTRANTO D., NAPOLI E., LATROFA M.S., ANNOSCIA G., TARALLO V.D., GRECO G. *et al.* (2017) Feline and canine leishmaniosis and other vector-borne diseases in the Aeolian Islands : pathogen and vector circulation in a confined environment. *Vet Parasitol.* 236, 144-151

OZON C., MARTY P., PRATLONG F., BRETON C., BLEIN M., LELIEVRE A. *et al.* (1998) Disseminated feline leishmaniosis due to Leishmania infantum in Southern France. *Vet Parasitol.* 75, 273-277

PAIS V.M., LOWE G., LALLAS C.D., PREMINGER G.M., ASSIMOS D.G. (2006) Xanthine urolithiasis. *Urology.* 67, 1084.e9-1084.e11

PALATNIK-DE-SOUSA C.B., DAY M.J. (2011) One Health: the global challenge of epidemic and endemic leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 4, 197

- PALTRINIERI S., GRADONI L., ROURA X., ZATELLI A., ZINI E. (2016) Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Vet Clin Pathol.* 45, 552-578
- PANIZ M.A.E., COLMENARES G.A., MENDOZA P.Y., HERNANDEZ-PEREIRA C.E., MEDINA C., VARAGAS F. *et al.* (2019) Autochthonous cutaneous leishmaniasis in urban domestic animals (*Felis catus* / *Canis lupus familiaris*) from central-western Venezuela. *Acta Trop.* 191, 252-260
- PASA S., TETIK VARDARLI A., EROL N., KARAKUS M., TOZ S., ATASOY A. *et al.* (2015) Detection of *Leishmania major* and *Leishmania tropica* in domestic cats in the Edge Region of Turkey. *Vet Parasitol.* 212, 389-392
- PASSOS V.M.A., LASMAR E.B., GONTIJO C.M.F., FERNANDES O., DEGRAVE W. (1996) Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania* (*Viannia*) in the metropolitan region of Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 91, 19-20
- PENNISI M. G., VENZA M., REALE S., VITALE F., LO GIUDICE S. (2004) Case report of leishmaniasis in four cats. *Vet Res Comm.* 28, 363–366
- PENNISI M.G., LUPO T., MALARA D., MASUCCI M., MIGLIAZZO A., LOMBARDO G. (2012) Serological and molecular prevalence of *Leishmania infantum* infection in cats from Southern Italy. *J Feline Med Surg.* 14, 656–657
- PENNISI M.G., HARTMANN K., LLORET A., ADDIE D., BELAK S., BOUCRAUT-BARALON C. *et al.* (2013) Leishmaniosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 15, 638-642
- PENNISI M.G. (2015) Leishmaniosis of companion animals in Europe: An update. *Vet Parasitol.* 208, 35-47
- PENNISI M.G., CARDOSO L., BANETH G., BOURDEAU P., KOUTINAS A., MIRO G. *et al.* (2015a) LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. *Parasit Vectors.* 8, 302
- PENNISI M.G., HARTMANN K., ADDIE D.D., LUTZ H., GRUFFYDD-JONES T.T, BOUCRAUT-BARATON C., *et al.* (2015b) Blood transfusion in cats: ABCD guidelines for minimising risks of infectious iatrogenic complications. *J Feline Med Surg.* 17, 588-593
- PENNISI M.G., PERSICHETTI M.F., SERRANO L., ALTET L., REALE S., GULOTTA L. *et al.* (2015c) Ticks and associated pathogens collected from cats in Sicily and Calabria (Italy). *Parasit Vectors.* 8, 512
- PENNISI M.G., PERSICHETTI M.F. (2018) Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? *Vet Parasitol.* 251, 131-137
- PEREIRA A., CRISTOVAO J.M., VILHENA H., MARTINS A., CACHOLA P., HENRIQUES J. *et al.* (2019a) Antibody response to *Phlebotomus perniciosus* saliva in cats naturally exposed to phlebotomine sand flies is positively associated with *Leishmania* infection. *Parasit Vectors.* 12, 128
- PEREIRA A., VALENTE J., PARREIRA R., CRISTOVAO J.M., AZINHEIRA S., CAMPINO L. *et al.* (2019b) An unusual case of feline leishmaniosis with involvement of the mammary glands. *Top Comp Animal Med.* 37, 100356

- PEREIRA A., PARREITA R., CRISTOVAO J.M., CASTELLI G., BRUNO F., VITALE F. *et al.* (2020) Phylogenetic insights on *Leishmania* detected in cats as revealed by nucleotide sequence analysis of multiple genetic markers. *Infect Genet Evol.* 77, 104069
- PERSICHETTI M.F., SOLANO-GALLEGO L., SERRANO L., ALTET L., REALE S., MASUCCI M. *et al.* (2016) Detection of vector-borne pathogens in cats and their ectoparasites in southern Italy. *Parasit Vectors.* 9,247
- PERSICHETTI M.F., SOLANO-GALLEGO L., VULLO A., MASUCCI M., MARTY P., DELAUNAY P. *et al.* (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. *Parasit Vectors.* 10, 119
- PERSICHETTI M.F., PENNISI M.G., VULLO A., MASUCCI M., MIGLIAZZO A., SOLANO-GALLEGO L. (2018) Clinical evaluation of outdoor cats exposed to ectoparasites and associated risk for vector-borne infections in southern Italy. *Parasit Vectors.* 11, 136
- PIMENTA P., ALVES-PIMENTA S., BARROS J., BARBOSA P., RODRIGUES A., PEREIRA M.J., *et al.* (2015) Feline leishmaniosis in Portugal: 3 cases (year 2014). *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 1-2, 65-69
- POCHOLLE E., REYES-GOMEZ E., GIACOMO A., DELAUNAY P., HASSEINE L., MARTY P. (2012) Un cas de leishmaniose féline disséminée dans le sud de la France. *Parasite.* 19, 77-80
- POFFO D., ALMEIDA A.B., NAKAZATO L., DUTRA V., CORREA S.H., MENDONCA A.J. *et al.* (2017) Feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukaemia virus (FeLV) and *Leishmania* sp. in domestic cats in the Midwest of Brazil. *Pesq Vet Bras.* 37, 491-494
- POLI A., ABRAMO F., BARSOTTI P., LEVA S., GRAMICCIA M., LUDOVISI A. *et al.* (2002) Feline leishmaniosis due to *Leishmania infantum* in Italy. *Vet Parasitol.* 106, 181–191
- PORTUS M., GALLEGO M., RIERA C., AISA M.J., FISA R., CASTILLEJO S. (2002) Wild and domestic mammals in the life cycle of *Leishmania infantum* in Southwest Europe. A literature review and studies performed in Catalonia (Spain). *Rev Iber Parasitol.* 62, 72–76
- PRIOLO V., MARTINEZ-ORELLANA P., PENNISI M.G., MASUCCI M., PRANDI D., IPPOLITO D. *et al.* (2019) *Leishmania infantum*-specific IFN-gamma production in stimulated blood from cats living in areas where canine leishmaniosis is endemic. *Parasit Vectors.* 12, 133
- QUINNELL R.J., COURTENAY O. (2009) Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology.* 136, 1915-1934
- RICHTER M., SCHAARSCHMIDT-KIENER D., KRUDEWIG C. (2014) Ocular signs, diagnosis and long-term treatment with allopurinol in a cat with leishmaniasis. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 156, 289-294
- RITTIG M., BOGDAN C. (2000) *Leishmania*-host-cell interaction: complexities and alternative views. *Parasitol Today.* 16, 292–297
- RIVAS A.K., ALCOVER M., MARTINEZ-ORELLANA P., MONTSERRAT-SANGRA S., NACHUMBIALA Y., BARDAGI M. *et al.* (2018) Clinical and diagnostic aspects of feline cutaneous leishmaniosis in Venezuela. *Parasit Vectors.* 11, 141

- ROSSI M., FASEL N. (2018) How to master the host immune system? Leishmania parasites have the solutions! *Int Immunol.* 30, 103-111
- ROUGERON V., CATZEFLIS F., HIDE M., DE MEEUS T., BANULS A.L. (2011) First clinical case of cutaneous Leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) braziliensis in a domestic cat from French Guiana. *Vet Parasitol.* 181, 325-328
- RUFENACHT S., SAGER H., MULLER N., SCHAEERER V., HEIER A., WELLE M.M. *et al.* (2005) Two cases of feline leishmaniosis in Switzerland. *Vet Rec.* 156, 542-545
- SALES K.G., COSTA P.L, DE MORAIS R.C., OTRANTO D., BRANDAO-FILHO S.P., CAVALCANTI MDE P. *et al.* (2015) Identification of phlebotomine sand fly blood meals by real-time PCR. *Parasit Vectors.* 8, 230
- SARKARI B., HATAM G.R., ADNANI S.J., ASGARI Q. (2009) Seroprevalence of feline leishmaniasis in areas of Iran where Leishmania infantum is endemic. *Anna Trop Med Parasit.* 103, 275–277
- SAVANI E.S., DE OLIVEIRA CAMARGO M.C., DE CARVALHO M.R., ZAMPIERI R.A., DOS SANTOS M.G., D'AURIA S.R. *et al.* (2004) The first record in the Americas of an autochthonous case of Leishmania (Leishmania) infantum chagasi in a domestic cat (Felix catus) from Cotia County, Sao Paulo State, Brazil. *Vet Parasitol.* 120, 229-233
- SCHUBACH T.M., FIGUEIREDO F.B., PEREIRA S.A., MADEIRA M.F., SANTOS I.B., ANDRADE M.V. *et al.* (2004) American cutaneous leishmaniasis in two cats from Rio de Janeiro, Brazil: first report of natural infection with Leishmania (Vianna) braziliensis. *Trans R Soc Trop Med.* 98, 165-167
- SERGEANT Ed., SERGEANT Et., LOMBARD J., QUILICHINI M. (1912) La leishmaniose à Alger. Infection simultanée d'un enfant, d'un chien et d'un chat dans la même habitation. *Bull Soc Pathol Exot.* 5, 93-98
- SHERLOCK I.A. (1996) Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the States of Bahia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 91, 671-683
- SHERRY K., MIRO G., TROTTA M., MIRANDA C., MONTOYA A., ESPINOSA C. *et al.* (2011). A serological and molecular study of Leishmania infantum infection in cats from the island of Ibiza (Spain). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 11, 239–245
- SILAGHI C., KNAUS M., RAPTI D., KUSI I., SHUKULLARI E., HAMEL D. *et al.* (2014) Survey of Toxoplasma gondii and Neospora caninum, haemotropic mycoplasmas and other arthropod-borne pathogens in cats from Albania. *Parasit Vectors.* 7, 62
- SILVA A.V.M., CANDIDO C.D.D., PEREIRA D.P., BRAZIL R.P., CARREIRA J.C.A. (2008) The first record of American visceral leishmaniasis in domestic cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Trop.* 105, 92-94
- SILVA F.L., OLIVEIRA R.G., SILVA T.M., XAVIER M.N., NASCIMENTO E.F., SANTOS R.L. (2009) Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 160, 55-59

SIMÕES-MATTOS L., MATTOS M.R., TEIXEIRA M.J., OLIVEIRA-LIMA J.W., BEVILAQUA C.M., PRATA-JUNIOR R.C. *et al.* (2005) The susceptibility of domestic cats (*Felis catus*) to experimental infection with *Leishmania braziliensis*. *Vet Parasitol.* 127, 199-208

SOARES C. S. A., DUARTE S. C., SOUSA S. R. (2015) What do we know about feline leishmaniasis? *J Feline Med Surg.* 18, 435–442

SOBRINHO L.S., ROSSI C.N., VIDES J.P., BRAGA E.T., GOMES A.A., LUMA V.M.F. *et al.* (2012) Coinfection of *Leishmania chagasi* with *Toxoplasma gondii*, Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukemia Virus (FeLV) in cats from an endemic area of zoonotic visceral leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 187, 302-306

SOLANO-GALLEGO L., RODRIGUEZ-CORTES A., INIESTA L., QUINTANA J., PASTOR J., ESPADA Y. *et al.* (2007) Cross-sectional serosurvey of feline leishmaniasis in ecoregions around the northwestern Mediterranean. *Am J Trop Med Hyg.* 76, 676-680

SOLANO-GALLEGO L., MIRO G., KOUTINAS A., CARDOSO L., PENNISI M.G., FERRER L. *et al.* (2011) LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 4, 86

SOUSA M.C., VARANDAS R., SANTOS R.C., SANTOS-ROSA M., ALVES V., SALVADOR J.A. (2014) Antileishmanial activity of semisynthetic lupane triterpenoids betulin and betulinic acid derivatives: synergistic effects with miltefosine. *PLoS One.* 9, e89939

SOUSA K.C., HERRERA H.M., DOMINGOS I.H., CAMPOS J.B., SANTOS I.M., NEVES H.H. *et al.* (2014) Serological detection of *Toxoplasma gondii*, *Leishmania infantum* and *Neospora caninum* in cats from an area endemic for leishmaniasis in Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 23, 440-455

SPADA E., PROVERBIO D., MIGLIAZZO A., DELLA PEPA A., PEREGO R., BAGNAGATTI DE GIORGI G. *et al.* (2013) Serological and molecular evaluation of *Leishmania infantum* infection in stray cats in a nonendemic area in northern Italy. *ISRN Parasitol.* 2013, 916376

SPADA E., CANZI I., BAGGIANI L., PEREGO R., VITALE F., MIGLIAZZO A. *et al.* (2016) Prevalence of *Leishmania infantum* and co-infections in stray cats in northern Italy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 45, 53-58

STANNECK D., EBBINGHAUS-KINTSCHER U., SCHOENHENSE E., KRUEDEWAGEN E.M., TURBERG A., LEISEWITZ A. *et al.* (2012) The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. *Parasit Vectors.* 5, 73

STEVERDING D. (2017) The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 10, 82

SUNDAR S., OLLIARO P.L. (2007) Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 3, 733-740

SUNTER J., GULL K. (2017) Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biol.* 7, 170165

TABAR M.D., ALTET L., FRANCINO O., SANCHEZ A., FERRER L., ROURA X. (2008a) Vector-borne infections in cats: Molecular study in Barcelona area (Spain). *Vet Parasitol.* 151, 332-336

- TABAR M.D., ROURA X., FRANCINO O., ALTET L., RUIZDE GOPEGUI R. (2008b) Detection of *Leishmania infantum* by real-time PCR in a canine blood bank. *J Small Anim Pract.* 49, 325-328
- TRAINOR K.E., PORTER B.F., LOGAN K.S., HOFFMAN R.J., SNOWDEN K.F. (2010) Eight cases of feline cutaneous leishmaniasis in Texas. *Vet Parasitol.* 47, 1076-1081
- VADEN S.L. (2011) Glomerular disease. *Top Comp Anim Med.* 26, 128-134
- VELASQUEZ A., MEDINA M., PEDROZO R., MIRET J., COIRO C.J., GENEROSO D. *et al.* (2011) Prevalencia de anticuerpos anti-*Leishmania infantum* por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y estudio de factores de riesgo en gatos domésticos en el Paraguay. *Vet Zootech.* 18, 284-296
- VENET B. (2007) La leishmaniose féline : Dépistage en région toulonnaise. Thèse Méd. Vét., Ecole nationale vétérinaire de Lyon
- VERNEUIL P. (2013) Ocular leishmaniasis in a cat : Case report. *J Fr Ophtalmol.* 36, 67-72
- VIDES J.P., SCHWARDT T.F., SOBRINHO L.S.V., MARINHO M., LAURENTI M.D., BIONDO A.W. *et al.* (2011) *Leishmania chagasi* infection in cats with dermatologic lesions from an endemic area of visceral leishmaniosis in Brazil. *Vet Parasitol.* 178, 22–28
- VILHENA H., MARTINEZ-DIAZ V.L., CARDOSO L., VIEIRA L., ALTET L., FRANCINO O. *et al.* (2013) Feline vector-borne pathogens in the north and centre of Portugal. *Parasit Vectors.* 6, 99
- VITA S., SANTORI D., AGUZZI I., PETROTTA E., LUCIANI A. (2005) Feline leishmaniasis and ehrlichiosis: serological investigation in Abruzzo region. *Vet Res Commun.* 29, 319–321
- VOLF P., MYSKOVA J. (2007) Sand flies and *Leishmania*: specific versus permissive vectors. *Trends Parasitol.* 23,91-92
- WHO (2010a) Control of the leishmaniases : report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of leishmaniases. *In WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases.* 22-26 Mars, Geneve, World Health Organization
- WHO (2010b) L'éducation, une composante essentielle de la lutte contre la leishmaniose viscérale. *In Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé* [[https://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/10-040110/fr/#:~:text=R%3A%20La%20leishmaniose%20visc%C3%A9rale%20\(LV,efforts%20modernes%20de%20la%20lutte.](https://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/10-040110/fr/#:~:text=R%3A%20La%20leishmaniose%20visc%C3%A9rale%20(LV,efforts%20modernes%20de%20la%20lutte.)] (consulté le 02/09/2020)
- WIKIPEDIA (2007) Départements de France. *In Wikipedia commons* [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b6/Départements_de_France-simple.svg] (consulté le 04/04/2020)
- WIKIPEDIA (2020) World Map. *In Wikipedia commons* [<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4d/BlankMap-World.svg>] (consulté le 04/04/2020)
- ZARATE-RAMOS J.J., ARBEA-SARASA I., GOMEZ-OCHOA P., CASTILLO-HERNANDEZ J.A., GARCIA-SALINAS M.J., MORALES-AMELLA M.J. (2002) Serological evidence of leishmaniasis in cats in Aragon, Spain. *In Proceedings of the 27th WSAVA Congress.* 3-5 Octobre, Granada, Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales

Annexe 1

Annexe 1 : Tableau récapitulatif de 91 études épidémiologiques sur la prévalence de la leishmaniose féline.

Ce tableau dresse un résumé sommaire de chaque étude épidémiologique dont les références sont spécifiées dans la dernière colonne.

Pour chaque étude, le pays, le nombre de chats testés, les espèces parasites impliquées lorsqu'elles ont été identifiées, les tests réalisés, le taux d'infection globale, le taux d'animaux présentant des signes cliniques parmi les infectés et la référence ont été relevés. Les pays sont rangés par ordre alphabétique. Les critères d'inclusion des chats dans l'échantillon testé ont été indiqués lorsqu'ils étaient aisément disponibles. Les caractéristiques des tests sérologiques tels que le type d'anticorps mesuré, le conjugué utilisé et les valeurs seuil envisagées ont été relevées lorsqu'il est pertinent de les préciser. Pour les tests moléculaires, le type de test, la nature tissulaire du type d'échantillon utilisé ainsi que les gènes amplifiés ont été indiqués lorsque cela est possible. Les caractéristiques des tests diagnostiques directs telles que la nature tissulaire des échantillons utilisés ou encore les milieux de culture utilisés sont inscrits entre parenthèses lorsqu'ils sont disponibles dans l'étude de référence. Le taux d'infection global est indiqué lorsqu'il est spécifié dans l'étude ou que l'étude ne comporte qu'un seul test. La nature des signes cliniques chez les animaux infectés (oculaires, cutanés ou systémiques) sont indiqués entre parenthèses lorsqu'ils sont spécifiés. Les cases grisées correspondent à des informations non disponibles.

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Albanie	146 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	0,7% par IFAT (titres \geq 1:64)	0% par PCR et q-PCR (sang, amplification d'ADNk)		0,7%		Silaghi <i>et al.</i> (2014)
Angleterre	64 chats	<i>L. infantum</i> (mais attention, ici les chats servaient de contrôles négatifs, il peut donc s'agir d'un faux-positif)	0% par IFAT (titres \geq 1:80) 1,6% par ELISA 3,1% par WB (prise en compte des bandes bas poids moléculaire entre 14 et 31 kDa)			4,6%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Persichetti <i>et al.</i> (2017)
Angola	102 chats domestiques		0% par DAT (titres \geq 1:100)			0%		Lopes <i>et al.</i> (2017)
Brésil	8 chats adultes non médicalisés	<i>L. infantum</i>	25% par IFAT (titres \geq 1:40)	25% par PCR (sang, amplification d'ADNk)		25%		Da Silva <i>et al.</i> (2008)
	200 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	11,5% par ELISA indirect		4% par cytologie (nœud lymphatique poplité, moelle osseuse, rate et foie)	14,5%	6,9% (signes cutanés et hépatomégalie)	Costa <i>et al.</i> (2010)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Brésil	386 chats errants entre 1 mois et 1 an d'âge		0,5 % par IFAT (titres \geq 1:160)					Cardia <i>et al.</i> (2013)
	8 chats			25% par PCR (sang ou sérum)		25%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Silva <i>et al.</i> (2008)
	52 chats domestiques	97% de similarité avec <i>L. infantum</i>		PCR pour identification (amplification d'ADNk)	18,2% cytologie (nœud lymphatique, moelle osseuse et rate) dont 5,76% par cytologie sur nœud lymphatique	18,2%		Coelho <i>et al.</i> (2011)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Brésil	443 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	4,06% par IFAT (titres \geq 1:40) 2,94% par IFAT (titre 1:40) 0,90% par IFAT (titre 1:80) 5,64% par DAT (titres \geq 1:40) 4,97% par DAT (titre 1:40) 0,68% par DAT (titre 1:80)					Oliveira G.C. <i>et al.</i> (2015)
	202 chats				0,5% par cytologie	0,5%		Chagas <i>et al.</i> (1938)
	53 chats		0% par IFAT		1,8% par cytologie (peau)	1,8%		Sherlock <i>et al.</i> (1996)
	52 chats errants			13,5% par PCR (frottis conjonctival)			13,5%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés Oliveira T.M. <i>et al.</i> (2015)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Brésil	43 chats		0% par IFAT 2,4% par ELISA			2%		Figueiredo <i>et al.</i> (2009)
	283 chats domestiques		0% par IFAT		0,7% par cytologie	0,7%		Bresciani <i>et al.</i> (2010)
	113 chats		23% par ELISA (couplé avec antigène brut) 15,9% par ELISA (couplé avec FML) 13,3% par ELISA (couplé avec rK39)					Da Silveira Neto <i>et al.</i> (2011)
	55 chats de chenils et refuges	<i>L. infantum</i>	25,4% par ELISA 10,9% par IFAT (titres \geq 1:40)		18,2% par cytologie (nœud lymphatique, moelle osseuse, rate et foie) 16,4% par IHC (lésions cutanées)	49,1%	70,4% (signes cutanées et systémiques)	Vides <i>et al.</i> (2011)
	302 chats errants et de refuge de plus de 6 mois	<i>L. infantum</i>	15,23% par sérologie dont 4,6% par IFAT (titres \geq 1:40) et 12,9% par ELISA		9,93% par cytologie	21,85%		Sobrinho <i>et al.</i> (2012)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Brésil	151 chats dont 65 de refuge	<i>L. infantum</i>	6,7% par IFAT (titres \geq 1:40)			6,7%		Sousa K.C. <i>et al.</i> (2014)
	50 chats sains domestiques		4% par IFAT (titres \geq 1:320)			4%		Braga <i>et al.</i> (2014a)
	52 chats errants ou domestiques avec un accès extérieur	<i>L. infantum</i>	3,85% par IFAT (titres \geq 1:40)			3,85%		Costa <i>et al.</i> (2014)
	100 chats de refuge		15% par IFAT (titres \geq 1:40)	1% par PCR (sang)	2% par culture (sang)			Braga <i>et al.</i> (2014b)
	34 chats domestiques	<i>L. braziliensis</i>	20,6% par IFAT (titres \geq 1:40) 14,7% par ELISA					Figueiredo <i>et al.</i> (2016)
	100 chats entre 1 et 10 ans, majoritairement errants	<i>L. infantum</i>		6% RFLP-PCR (sang, nœud lymphatique et moelle osseuse, amplification d'ADNk)	4% par cytologie (sang, moelle osseuse et nœud lymphatique)			Metzdorf <i>et al.</i> (2017)
	83 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	4% par ELISA		4% par cytologie (nœud lymphatique) 4% culture (nœud lymphatique)			De Mendonca <i>et al.</i> (2017)
	88 chats domestiques			0% par PCR (sang)		0%		Poffo <i>et al.</i> (2017)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Brésil	108 chats domestiques et errants	<i>L. infantum</i>		1,85% par PCR et q-PCR (frottis conjonctival)		1,85%		Benassi <i>et al.</i> (2017)
	90 chats domestiques ou de refuge	<i>L. infantum</i>		55,5% par q-PCR (sang et moelle osseuse, amplification d'ADNk)	7,8% par cytologie (moelle osseuse)	55,5%	40% signes cliniques systémiques, cutanés ou oculaires	Marcondes <i>et al.</i> (2018)
Chypre	174 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	4,4% par ELISA (sur 160 chats seulement)	2,3% par q-PCR (sang, amplification d'ADNk)		5,8%	100% des chats positifs à la PCR (signes variés) et 85,7% des chats séropositifs (signes variés)	Attipa <i>et al.</i> (2017b)
Egypte	60 chats domestiques et errants et 2 chats dont les propriétaires sont atteints par une leishmaniose cutanée		Parmi les 60 chats : 8,3% par IHA (titres 1:32) 1,7% par IHA (titres 1:128) Parmi les 2 chats de propriétaires malades : 100% par IHA (titres 1:256)					Morsy <i>et al.</i> (1994)
	80 chats errants		3,75% par IHA (titres 1:1 024)			3,8%		Michael <i>et al.</i> (1982)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Egypte	28 chats errants		3,6% par IHA			3,6%		Morsy <i>et al.</i> (1988)
Espagne	233 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	4,29% par IFAT (titres \geq 1:50) 1,29% par IFAT (titres \geq 1:100)	0,43% par PCR (sang, amplification d'ADNk)			66,7% (signes variés, sans association significative)	Ayllon <i>et al.</i> (2008)
	105 chats de refuges	<i>L. infantum</i>	13,2% par ELISA	8,7% par PCR (sang, amplification d'ADNk)		15,4%	25% (signes cliniques compatibles avec leishmaniose)	Sherry <i>et al.</i> (2011)
	445 chats dont 255 errants	<i>L. infantum</i>	6,29% par ELISA (couplé avec prot A) 5,25% par ELISA (couplé avec IgG)					Solano-Gallego <i>et al.</i> (2007)
	183 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	60% par IFAT (titres \geq 1/10) 28,3% par IFAT (titres \geq 1/40) 6,1% par IFAT (titres \geq 1/160)	25,7% par PCR-ELISA (total) 27,9% par PCR-ELISA (titres < 20) 21,6% par PCR-ELISA (titres > 40)		70,6%		Martin-Sanchez <i>et al.</i> (2007)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Espagne	100 chats domestiques	<i>L. infantum</i>		3% par PCR (sang, amplification d'ADNk)			Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Tabar <i>et al.</i> (2008a)
	117 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	1,7% par ELISA (titres \geq 1:10)			1,7%		Portus <i>et al.</i> (2002)
	50 chats domestiques avec problèmes immunitaires		42% par DAT (titres \geq 1:800)			42%	100% (dysimmunité, critère d'inclusion)	Zarate-Ramos <i>et al.</i> (2002)
	346 chats errants	<i>L. infantum</i>	3,2% par IFAT (titres \geq 1:100)	0% par nested PCR (sang, amplification de SSU-ARNr)		3,2%	9% (signes compatibles cutanés, oculaires ou systémiques)	Miro <i>et al.</i> (2014)
	20 chats d'un élevage de Persan		15% par IFAT (titres \geq 1:100)			15%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Miro <i>et al.</i> (2011)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Espagne	263 chats errants	<i>L. infantum</i>	4,8% par IFAT (titres \geq 1:100)	0% par PCR (sang et biopsie de peau de l'oreille, amplification d'ITS-1 et d'ITS-2)		4,8%	16,7% (signes compatibles avec leishmaniose féline)	Montoya <i>et al.</i> (2018)
	680 chats avec majorité de domestiques et quelques errants	<i>L. infantum</i>	3,7% par IFAT (titres \geq 1:50)	0,6% PCR (sang, amplification d'ADNk du parasite)				Ayllon <i>et al.</i> (2012)
	86 chats errants		15,7% par WB	26% par PCR (sang, amplification d'ADNk)		25,6%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Millan <i>et al.</i> (2011)
	43 chats errants		9,3% par IFAT			9,3%		Moreno <i>et al.</i> (2014)
	113 chats exposés à au moins une saison d'activité des phlébotomes sans traitement antiparasitaire externe	<i>L. infantum</i>	19% par IFAT (titres \geq 1:80) 7% par ELISA	5% par q-PCR (sang)	19% par mesure d'IFN- γ (stimulation ex-vivo sur sang, à l'aide d'un antigène soluble de <i>L. infantum</i>)		35%	

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
France	174 chats domestiques		0,6% par IFAT			0,6%		Bez (1992)
	26 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	30,7% par IFAT (titres \geq 1:100)	0% PCR (peau et sang)		30,7%		Venet (2007)
Grèce	284 chats errants adultes		3,87% par ELISA			3,87%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Diakou <i>et al.</i> (2009)
	148 chats errants ou domestiques disposant d'un accès extérieur	<i>L. infantum</i>	6,1% par IFAT (titres \geq 1:80)	6,1% PCR (sang)		6,1%		Diakou <i>et al.</i> (2017)
	100 chats domestiques	<i>L. infantum</i>		41% par PCR (sang, peau, moelle osseuse et conjonctive) [13% (sang), 18,2% (peau), 16% (moelle osseuse) et 3,1% (conjonctive)]	0% par cytologie (nœud lymphatique, peau, moelle osseuse et conjonctive)	41% (dont 42% de chats sains et 40% de chats malades)	Non précisé, association positive significative entre infection et présence de signes cliniques systémiques compatibles avec la leishmaniose féline	Chatzis <i>et al.</i> (2014a)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Grèce	389 chats errants	<i>L. infantum</i>	21,6% par IFAT (titres \geq 1:64)			21,6%	19% (signes cliniques compatibles)	Huebner <i>et al.</i> (2008)
	100 chats errants (50 sains, 50 avec signes cutanés ou systémiques)	<i>L. infantum</i>	10% par IFAT (titres \geq 1:10, mesure des IgG) 1% par IFAT (titres \geq 1:10, mesure des IgM) 1% par ELISA				Pas d'association significative	Chatzis <i>et al.</i> (2014b)
Iran	60 chats errants	<i>L. infantum</i> et <i>L. tropica</i>	6,7% par ELISA	16,7% par nested PCR (sang, amplification d'ADNk) pour <i>L. infantum</i> 1,7% par nested PCR (sang, amplification d'ADNk) pour <i>L. tropica</i>			Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Akhtardanesh <i>et al.</i> (2017)
	40 chats domestiques	<i>L. infantum</i>		7,5% par PCR (culture)	10% par observation directe et culture parasitaire (foie et rate)	10%	25% (signes cutanés)	Hatam <i>et al.</i> (2010)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Iran	103 chats errants	<i>L. infantum</i>	24,27% par IFAT (titres \geq 1:80)	0% par PCR (culture)	0% par cytologie (rate) 0% culture (rate)	24,27%		Mohebali <i>et al.</i> (2017)
	40 chats errants		10% par IFAT (titres \geq 1:20) 20% par DAT (titres \geq 1:20)			28%		Sarkari <i>et al.</i> (2009)
	195 chats domestiques		9,23% par IFAT			9,23%		Mosallanejad <i>et al.</i> (2013)
	50 chats errants	<i>L. infantum</i>	2% par DAT par (titre 1:20 480)	2% par RFLP-PCR (rate et foie, amplification d'ITS-1)		2%		Dorbadam <i>et al.</i> (2014)
	65 chats errants	<i>L. infantum</i>	23,07% par DAT (titres \geq 1:320)	0% par PCR (rate et foie)	0% culture (rate et foie, sur milieu NNN) 0% cytologie (rate et foie)	23,07%		Fatollahzadeh <i>et al.</i> (2016)
	65 chats errants		6% par DAT (titres \geq 1:80)	0% par PCR (culture rate)	0% par culture (rate, foie)	6%		Nemati <i>et al.</i> (2015)
Israël	104 chats entre 1 et 5 ans, principalement errants		6,7% par ELISA			6,7%	14,3% (signes cutanés), association non significative	Nasereddin <i>et al.</i> (2008)
Italie	2.659 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	3,3% par IFAT (titres \geq 1:80)	0,8% par q-PCR (sang)		3,9%		Iatta <i>et al.</i> (2019)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Italie	233 chats errants	<i>L. infantum</i>	25,3% par IFAT (titres \geq 1:40) 6,4% par IFAT (titres à 1:80)	0% par q-PCR (sang)		25,3%	79,7% (signes cutanées ou systémiques)	Spada <i>et al.</i> (2013)
	330 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	25,8% par IFAT (titres \geq 1:40)	2,1% par q-PCR (sang) 1,8% par q-PCR (frottis conjonctival, amplification d'ADNk)		25,8%	48,7% avec adénomégalie 41% avec lésions cutanées 23,1% avec splénomégalie 8,9% avec signes oculaires	Otranto <i>et al.</i> (2017)
	21 chats affectés par leishmaniose clinique	<i>L. infantum</i>	95,2% par IFAT (titres \geq 1:80) 100% par ELISA 100% par WB (prise en compte des bandes bas poids moléculaire entre 14 et 31 kDa)			100%	100% (signes compatibles avec leishmaniose, critère d'inclusion)	Persichetti <i>et al.</i> (2017)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Italie	76 chats adultes exposés à au moins une saison d'activité des phlébotomes	<i>L. infantum</i>	14,5% par IFAT (titres \geq 1:80) 2,6% par ELISA 18,4% par WB (prise en compte des bandes bas poids moléculaire entre 14 et 31 kDa)			30,2%	48,6% (signes systémiques ou oculaires)	Persichetti <i>et al.</i> (2017)
	90 chats errants	<i>L. infantum</i>	30% par IFAT [17,7% par IFAT (titres 1:40) 12,2% par IFAT (titres 1:80)]	2,2% par q-PCR (sang, frottis conjonctival et nœud lymphatique, amplification d'ADNk) [1,1% (sang) 0% (frottis conjonctival) 1,1% (nœud lymphatique)]			Non précisé, mais absence d'association significative entre l'infection et la présence de signes cliniques	Spada <i>et al.</i> (2016)
	90 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	10% par IFAT (titres \geq 1:40)	5,5% par PCR (sang, amplification d'ITS-1 et d'ITS-2)				Dedola <i>et al.</i> (2018)
	110 chats sains domestiques	<i>L. infantum</i>	0,9% par IFAT (titres \geq 1:160)			0,9%		Poli <i>et al.</i> (2002)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Italie	203 chats avec une majorité errants et quelques domestiques	<i>L. infantum</i>	16,3% par IFAT (titres \geq 1:40)	45,5% par PCR (sang, sur séropositifs uniquement) 100% par PCR (nœud lymphatique, sur séropositifs uniquement)		16,3%	66,4% (signes systémiques ou cutanés)	Vita <i>et al.</i> (2005)
	431 chats	<i>L. infantum</i>	6,9% par IFAT (titres \geq 1:80, sur 419 chats uniquement)	18,3% par q-PCR (sang, nœud lymphatique et frottis conjonctival, sur 207 chats uniquement) [7,8% (sang), 11,7% (nœud lymphatique) et 16,7% (frottis conjonctival)]		13,9%	Pas d'association significative	Pennisi <i>et al.</i> (2012)
	42 chats domestiques avec accès extérieur	<i>L. infantum</i>	2,4% par IFAT (titres \geq 1:80)	7,1% par q-PCR				Persichetti <i>et al.</i> (2016)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Italie	286 chats sains de chatteries ou refuges	<i>L. infantum</i>	10,83 % par IFAT (titres \geq 1:40)	0% par nested-PCR (sang, amplification de SSU-ADNr) 15,73% par nested-PCR (frottis conjonctival, amplification de SSU-ADNr)		21,67%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés (critère d'inclusion)	Morganti <i>et al.</i> (2019)
	66 chats exposés à au moins une saison d'activité des phlébotomes sans traitement antiparasitaire externe	<i>L. infantum</i>	14% par IFAT (titres \geq 1:80) 17% par ELISA	4% par q-PCR (sang)	17% par mesure d'IFN- γ (stimulation ex-vivo sur sang, à l'aide d'un antigène soluble de <i>L. infantum</i>)	36%		Priolo <i>et al.</i> (2019)
	197 chats domestiques de plus de 6 mois et ayant été exposé à au moins une saison d'activité des phlébotomes	<i>L. infantum</i>	9,6% par IFAT (titres \geq 1:80)	6,6% par q-PCR (sang, frottis conjonctival, frottis oral, nœud lymphatique et urine)		14,7%		Persichetti <i>et al.</i> (2018)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Jordanie	78 chats errants				20,5% par cytologie (foie et rate)	20,5%		Morsy <i>et al.</i> (1980)
Mexique	95 chats errants	<i>L. mexicana</i> , <i>L. infantum</i> et <i>L. braziliensis</i>	44,2 % pour WB (couplé avec FeSODe) dont 10,5% pour <i>L. mexicana</i> 11,57% pour <i>L. braziliensis</i> 22,1% pour <i>L. infantum</i> (Autres tests moléculaires considérés moins sensibles et spécifiques réalisés dans cette étude)			10,5% pour <i>L. mexicana</i> 11,57% pour <i>L. braziliensis</i> 22,1% pour <i>L. infantum</i>		Longoni <i>et al.</i> (2012)
Paraguay	317 chats domestiques et errants		0,94% par IFAT (titres \geq 1:40)			0,94%		Velasquez <i>et al.</i> (2011)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Portugal	23 chats errants	<i>L. infantum</i>	20% par IFAT (titres \geq 1:16)	30,4% par PCR et RFLP-PCR (sang, amplification d'ADNk et d'ITS-1)			Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Maia <i>et al.</i> (2008)
	316 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	2,8% par ELISA 1,9% par DAT (titres \geq 1:100)			2,8%	Non précisé, mais absence d'association significative entre l'infection et la présence de signes cliniques	Cardoso <i>et al.</i> (2010)
	271 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	3,7% par DAT (titres \geq 1:100)			3,7%		Maia <i>et al.</i> (2015a)
	220 chats domestiques	<i>L. infantum</i>		0,3% par q-PCR (sang, amplification d'ADNk)		0,3%		Vilhena <i>et al.</i> (2013)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Portugal	142 chats dont 12 errants	<i>L. infantum</i>	1,3% par IFAT (titres \geq 1:128, sur 76 chats uniquement)	20,3% par PCR (sang, amplification d'ADNk du parasite) dont 18,5% en dehors de la saison d'activité des phlébotomes et 22% en saison d'activité				Maia <i>et al.</i> (2010)
	231 chats domestiques	<i>L. infantum</i>	0,6% par IFAT (titres \geq 1:40)			0,6%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Duarte <i>et al.</i> (2010)
	649 chats dont 320 domestique et 329 errants	<i>L. infantum</i>		9,9% par PCR (sang, amplification de SSU-ARNr)		9,9%		Maia <i>et al.</i> (2014)
Qatar	79 chats domestiques			1,3% par q-PCR (sang)		1,3%	100% (signes oculaires)	Lima <i>et al.</i> (2019)
Thaïlande	237 chats domestiques	Complexe <i>L. donovani</i>	0,84% par DAT (titres \geq 1:100)	0% par PCR		0,84%		Nimsuphan <i>et al.</i> (2014)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Turquie	1101 chats errants	<i>L. infantum</i> et <i>L. tropica</i>	11,1% par méthodes sérologiques croisées [10,8% par ELISA 15,2% par IFAT (titres ≥ 1:40)]	0,54% par nested PCR (sang et sérum, amplification d'ADNk) et q-PCR (sang et sérum, amplification d'ITS-1 du parasite) dont 0,54% pour <i>L. tropica</i> 0,09% pour <i>L. infantum</i>		11,1%		Can <i>et al.</i> (2016)
	147 chats domestiques	<i>L. major</i> et <i>L. tropica</i>		8,84% par q-PCR (sang, amplification d'ITS-1 et de Hsp 70)		8,84%	15% (signes non spécifiques)	Pasa <i>et al.</i> (2015)
	19 chats	<i>L. infantum</i>		5,2% par PCR (frottis conjonctival, amplification d'ITS-1)		5,2%		Karakus <i>et al.</i> (2019)

Annexe 1 (suite)

Pays	Nombre des chats testés	Parasite(s) impliqué(s)	Test(s) sérologique(s)	Test(s) moléculaire(s)	Autres tests	Taux d'infection global	Animaux cliniques parmi les infectés	Référence
Turquie	22 chats domestiques			4,5% par PCR (sang, amplification d'ADNk)		4,5%	Absence de signes cliniques compatibles avec la leishmaniose féline parmi les infectés	Dincer <i>et al.</i> (2015)
Venezuela	12 chats avec lésions cutanées	<i>L. mexicana</i>		100% par PCR (peau, amplification du gène cytochrome b)		100%	100% (signes cutanés, critère d'inclusion) 41,6% (signes systémiques)	Paniz <i>et al.</i> (2019)
	31 chats errants ou domestiques avec un accès extérieur	<i>L. mexicana</i> identifié et <i>L. braziliensis</i> fortement suspecté	6,4% par ELISA pour <i>L. braziliensis</i> 16,1% par ELISA pour <i>L. infantum</i>	9,7% par q-PCR (sang, amplification d'ADNk)	Sur chats avec lésions cutanées : 75% cytologie (peau) 100% IHC (peau)		19,3% (signes cutanés)	Rivas <i>et al.</i> (2018)

Annexe 2

Annexe 2 : Tableau récapitulatif de 84 cas cliniques de chats atteints de leishmaniose féline.

Ce tableau dresse une présentation sommaire de multiples cas cliniques issus de la littérature scientifique. Pour chaque étude, le pays où l'animal a été diagnostiqué de sa leishmaniose est indiqué lorsque celui-ci est spécifié. L'espèce du parasite est précisée lorsqu'elle a été clairement identifiée. Le descriptif du chat comporte le sexe, le statut reproducteur, la race et l'âge lorsque ces informations sont disponibles. Pour chaque animal, les signes cliniques principaux sont exposés de manière synthétique et rangés en plusieurs catégories : cutanéomuqueux, systémique, oculaires et « autres ». Les anomalies des examens complémentaires comprennent les anomalies paracliniques ainsi que celles retrouvées à des examens spécialisés. Sous l'appellation « Autre » sont rangés des éléments cliniques pertinents comme l'historique clinique, l'historique de voyage, le milieu de vie, le statut pour d'autres infections et les maladies concomitantes existantes. Les méthodes diagnostiques peuvent être complétées par certaines de leurs caractéristiques comme le titre en anticorps pour les tests sérologiques, les séquences amplifiées lors de test moléculaire, la nature des échantillons utilisés ou encore, le milieu de culture. Concernant les traitements, les molécules utilisées spécifiquement contre *Leishmania*, les posologies ainsi que la durée sont indiquées lorsqu'elles sont disponibles. Des généralités sur les autres traitements prescrits sont fournies. Dans la colonne « Suivi » sont comprises les principales informations fournies sur l'évolution clinique, sérologique et parasitologique de l'animal ainsi que les complications rencontrées lorsqu'elles sont décrites. La durée de survie post-diagnostic est indiquée lorsqu'elle est connue.

Les études sont rangées selon l'ordre alphabétique des pays de diagnostic. Les cases grisées correspondent à des informations non fournies par l'article.

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Algérie		Chat de 4 mois			Vit avec chien et enfant infectés par <i>Leishmania</i>	Cytologie ou histologie (moelle osseuse)					Sergent <i>et al.</i> (1912)
Brésil	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne 8 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions granulomateuses des conjonctives palpébrales.</p> <p><u>Systémiques</u> : Adénomégalie des nœuds lymphatiques mésentériques (remarquée lors d'ovariohystérectomie).</p> <p><u>Oculaires</u> : Uvéite bilatérale d'aspect pseudo-tumoral.</p>		Statuts FIV, FeLV et <i>T. gondii</i> négatifs	<p>Histologie (lésions conjonctivales et nœuds lymphatiques)</p> <p>Culture (humeur aqueuse sur milieu NNN)</p> <p>PCR (sang, moelle osseuse et humeur aqueuse)</p>		Allopurinol 10 mg/kg PO BID, traitement insecticide répulsif (citronnelle) et traitement oculaire.	Après 6 mois de traitement : Amélioration clinique. Suivi sérologique négatif. Mise en évidence d'une leucopénie et d'une thrombopénie. Pas d'anomalie rénale ou hépatique à l'examen biochimique.	> 6 mois	Madruga <i>et al.</i> (2018)
	Sous-genre <i>Leishmania Viannia</i>	Femelle de 5 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion végétative dans la région inter-digitée postérieure.</p>		Vit en région péri-urbaine	<p>Histologie (lésion cutanée)</p> <p>PCR (lésion cutanée, amplification d'ADNk)</p>	Culture (lésion cutanée, sur milieu NNN)				

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Brésil	<i>L. infantum</i>	Mâle de 2 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire nasale <u>Systémiques</u> : Amaigrissement, amyotrophie, déshydratation sévère et adénomégalie		Statuts FIV et FeLV négatifs ; statut FeCOV positif ; vit en aire non-endémique	Cytologie (lésion nasale) PCR (rate, amplification d'ADNr) IFAT (titre 1:80)	Cytologie (foie, rate)		Euthanasie lors du diagnostic.		Savani 2004
	<i>L. amazonensis</i>	Femelle de 2 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire sur le nez. Multiple nodules sur l'oreille et les régions digitales des mains et des pieds.	Légère leucocytose neutrophilique.		Cytologie (lésions cutanées) Culture (lésions cutanées, sur milieu NNN)			Euthanasie et autopsie suite à une insuffisance respiratoire sévère quelques jours après le diagnostic.		De Souza <i>et al.</i> (2005)
	<i>L. braziliensis</i>	Femelle de 4 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcère cutané nasal associé à un élargissement du plateau nasal et à des ulcères faciaux.	Neutrophilie et éosinophilie.	Statuts FIV et FeLV négatifs	Histologie (lésions cutanées) Culture (lésions cutanées, sur milieu NNN)					Schubach <i>et al.</i> (2004)
	<i>L. braziliensis</i>	Femelle de 5 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Papule nasale et lésion végétative sur la muqueuse nasale.		Statuts FIV et FeLV négatifs	Histologie (lésions cutanées) Culture (lésions cutanées, sur milieu NNN)					Schubach <i>et al.</i> (2004)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Brésil	<i>L. infantum</i>	Mâle de 8 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Desquamation furfuracée, onychogryphose et plaie à l'oreille gauche. <u>Systémiques</u> : Adénomégalie des nœuds lymphatiques poplités, cachexie, atrophie musculaire, abattement, anorexie et faiblesse.	Leucocytose neutrophilique. Augmentation de l'urée et des ASAT.	Statuts FIV et FeLV négatifs	IFAT (titre \geq 1:160) PCR (moelle osseuse) (Xénodiagnostic) <u>Post-mortem</u> : PCR (peau, foie, rate, nœuds lymphatiques poplités et reins)	<u>Post-mortem</u> : PCR (cœur)		Euthanasie peu de temps après le diagnostic.		Da Silva <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle adulte européen	<u>Cutanéomuqueux</u> : Dermatite extensive croûteuse et ulcères faciaux, palmaires et plantaires.		Statuts FIV et FeLV négatifs	Cytologie (nœud lymphatique) ELISA (conjugué : prot A) PCR (nœud lymphatique et rate)	Cytologie (moelle osseuse, rate, foie et lésions cutanés) IFAT (titre \geq 1:40)				Coelho <i>et al.</i> (2010)
Chypre	<i>L. infantum</i>	Femelle stérilisée européenne de 6 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Multiples nodules ulcérés sur les antérieurs.	Légère hyperprotéinémie.	Statuts pour <i>Hepatozoon felis</i> et ' <i>Candidatus Mycoplasma haemominutum</i> ' positifs ; diagnostic de dermatite granulomateuse secondaire à leishmaniose	Histologie (lésions cutanées) Cytologie (lésions cutanées) q-PCR (sang)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 6 mois et excision de nodules.	Amélioration clinique jusqu'à résolution clinique, associée à diminution de la charge parasitaire. Traitement bien toléré. Pas de rechute à l'arrêt du traitement mais augmentation de la charge parasitaire en post-traitement.	> 30 mois	Attipa <i>et al.</i> (2017a)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Femelle européenne de 6 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Stomatite avec ulcère au niveau de la jonction temporo-mandibulaire.</p> <p><u>Systémiques</u> : Muqueuses pâles, légère adénomégalie des nœuds lymphatiques retro pharyngés et poplités.</p> <p><u>Oculaires</u> : Uvéite.</p>		Statut FIV positif et statut FeLV négatif	Histologie (œil après énucléation)					Hervas <i>et al.</i> (2001)
		Femelle européenne 5 ans	<u>Systémiques</u> : Ictère et vomissements.			<u>Post-mortem</u> : Histologie (foie, estomac, intestins, rate)				Mort avant diagnostic	Hervas <i>et al.</i> (1999)
		Femelle stérilisée européen de 8 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Gingivite diffuse modérée et stomatite proliférative.</p> <p><u>Systémiques</u> : Hyperthermie, amaigrissement, léger abattement, légère déshydratation et distension de l'abdomen crânial.</p> <p><u>Oculaires</u> : Ulcération stromale et cornéenne profonde. Panuvéite exsudative bilatérale associé à un glaucome secondaire.</p> <p><u>Autres</u> : Hépatomégalie.</p>	<p>Neutrophilie légère et monocytose.</p> <p>Hyperglycémie, azotémie légère et hyperglobulinémie associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale. Glycosurie sans cétonurie.</p> <p>Hépatomégalie avec hyperéchogénicité sans anomalie cytologique.</p>	Statuts FIV et FeLV négatifs ; statuts <i>T. gondii</i> et FeCOV positifs ; diabète sucré diagnostiqué	<p>ELISA</p> <p>Histologie (œil après énucléation)</p> <p>Cytologie (moelle osseuse)</p> <p>PCR (moelle osseuse)</p>		Allopurinol 10 mg/kg PO BID, traitements oculaires et insulinothérapie.	Apparition d'une perforation cornéenne malgré les traitements conduisant à l'énucléation. Arrêt de l'insulinothérapie après 2-3 mois en raison d'épisodes répétés d'hypoglycémies. Bon état général malgré l'arrêt de l'allopurinol après 6 mois de traitement mais persistance du titre ELISA et de l'hypergammaglobulinémie nécessitant une reprise du traitement.	> 9 mois	Leiva <i>et al.</i> (2005)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Femelle stérilisée européenne	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules faciaux (palpébraux et conjonctifs) et des extrémités, lésions ulcératives sur les coussinets, glossite.			Cytologie (peau) Histologie (peau) PCR (sang)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 2 mois.	Euthanasie 42 mois après le diagnostic en l'absence de réponse au traitement et d'une dégradation de l'état général.	42 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle européenne de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcération des pointes de l'ischium. Desquamation avec alopecie bilatérale diffuse du tiers postérieur de l'abdomen et des oreilles. <u>Systémiques</u> : Adénomégalie des nœuds lymphatiques poplités.	Éosinophilie. Hyperprotéinémie associée à une hypoalbuminémie, une diminution des α -1-globulines et augmentation des β - et γ -globulines.	Historique d'avortement et d'alopecie récurrente de l'abdomen et la tête	Cytologie (nœud lymphatique) IFAT (titre 1:160)		Antimoniote de méglumine 5 mg/kg SC SID et kétoconazole 10 mg/kg PO SID pendant 3 cycles de 4 semaines, espacés de 10 jours.	Résolution des lésions cutanées.		Hervas <i>et al.</i> (1999)
		Femelle stérilisée européenne de 5 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcères péri oculaires et des pointes osseuses. <u>Systémiques</u> : Adénomégalie et abattement.			Histologie (peau) q-PCR (peau)			Euthanasie lors du diagnostic		Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Chat européen	<u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcère unique sur le nez. <u>Systémiques</u> : Abattement et anorexie.		Statut FIV positif	Cytologie (rate) Histologie (rate) PCR (rate)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 2 mois et splénectomie.	Euthanasie 2 mois après diagnostic en l'absence de réponse au traitement.	2 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Mâle stérilisé européen de 4 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Stomatite chronique, glossite et desquamation généralisée.		Stomatite chronique sous traitement immunomodulateur et statut FIV positif	Sérologie		Allopurinol 10 mg/kg PO SID et antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID.	Mort liée à une insuffisance rénale aigüe.	5 jours (insuffisance rénale aigüe)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle stérilisée siamoise de 15 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Dermatite faciale exfoliative et desquamation généralisée. <u>Systémiques</u> : Amaigrissement. <u>Oculaires</u> : Uvéite et conjonctivite.		Statut FIV positif et maladie bronchique chronique sous traitement immunomodulateur	Histologie (peau) Sérologie		Allopurinol 10 mg/kg PO SID puis antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID.	Rémission pendant 12 mois avant la réapparition des signes cliniques. Modification du traitement. Absence de réponse clinique et développement d'un syndrome néphrotique conduisant à une décision d'euthanasie.	13 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Mâle stérilisé européen de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules sur les oreilles, la face et le cou. Hyperkératose modérée des coussinets. <u>Systémiques</u> : Anorexie.			Cytologie (peau et nœuds lymphatiques) Sérologie q-PCR (sang)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 4 mois.	Amélioration clinique après 24 mois.	> 24 mois	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle stérilisée européenne de 21 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Dermatite ulcéreuse multifocale du tronc, de la face et des extrémités. Gingivite et stomatite. Alopecie focale. <u>Systémiques</u> : Anorexie. <u>Oculaires</u> : Œdème cornéen et panuvéite. Conjonctivite proliférative. Chémosis.			Cytologie (conjonctive palpébrale) q-PCR (sang) Sérologie		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 12 mois et antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID.	Amélioration clinique jusqu'à fin du suivi.	> 12 mois	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Femelle entière européenne de 7 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules faciaux. <u>Oculaires</u> : Conjonctivite proliférative. Chémosis.		Gestation au moment du diagnostic.	Histologie (peau) Sérologie PCR (peau)			Euthanasie 24 mois post-diagnostic suite à dégradation des signes cliniques.	24 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Mâle stérilisé européen	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules cutanés sur les coussinets associés à des ulcères. Desquamation généralisée et alopecie focale.		Statut FIV positif	Cytologie (nœuds lymphatiques) Histologie (peau) Sérologie		Allopurinol 50 mg/chat PO BID pendant 12 mois.	Amélioration clinique après 12 mois de traitement.	> 12 mois	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle stérilisée européenne de 8 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Stomatite chronique. <u>Systémiques</u> : Abattement et hyperthermie. <u>Oculaires</u> : Œdème cornéen, panuvéite, kératite et perforation cornéenne.		Stomatite chronique sous traitement immunomodulateur et diabète de type II diagnostiqué	Cytologie (moelle osseuse) Histologie (œil) PCR (moelle osseuse) Sérologie		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 6 mois et énucléation.	Amélioration clinique après 9 mois de traitement.	> 9 mois	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle stérilisée européenne de 12 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules faciaux. <u>Systémiques</u> : Abattement et amaigrissement. <u>Oculaires</u> : Œdème cornéen, panuvéite, chorioretinite et exophtalmie.		Statut FIV positif	Sérologie q-PCR (sang)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID et miltefosine 2 mg/kg PO SID pendant 1,5 mois.	Pas de réponse au traitement. Euthanasie.	1,5 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Mâle stérilisé européen de 7 ans	Systémiques : Amaigrissement, anorexie, abattement et adénomégalie.			Cytologie (foie)			Euthanasie lors du diagnostic.		Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Mâle stérilisé européen de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules ulcérés aux extrémités.			Histologie (peau) IHC (peau)		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 1,5 mois et excision des nodules.	Euthanasie à 18 mois post-diagnostic suite à une dégradation clinique.	18 mois (euthanasie)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Mâle stérilisé siamois de 4 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Alopécie ventrale. Systémiques : Faiblesse, amaigrissement, cachexie et adénomégalie. Autres : Signes neurologiques (ataxie, marche en cercle et tête inclinée).			Cytologie (nœuds lymphatiques) Sérologie		Antimoniote de méglumine 300mg/chat SC SID pendant 4 mois.	Amélioration clinique après 4 mois. Développement d'une insuffisance rénale et mort de cette insuffisance 90 mois après le diagnostic.	90 mois (insuffisance rénale)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Mâle stérilisé européen de 7 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Stomatite chronique. Systémiques : Anorexie, vomissements, diarrhée, hyperthermie, ictère et adénomégalie.			q-PCR (sang) Sérologie		Allopurinol 10 mg/kg PO BID et antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID.	Amélioration clinique sous traitement. Développement d'une insuffisance rénale et mort spontanée 47 mois après le diagnostic.	47 mois (insuffisance rénale)	Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)
		Femelle stérilisée européenne de 3 ans	Systémiques : Amaigrissement et anorexie.		Insuffisance rénale aigüe lors du diagnostic	Sérologie q-PCR (rate et peau) Histologie (rate)			Euthanasie lors du diagnostic.		Fernandez-Gallego <i>et al.</i> (2020)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne		Femelle stérilisée européenne de 5 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcères péri-oculaire et des tarses. Séborrhée sèche et alopecie abdominale.</p> <p><u>Systémiques</u> : Dysorexie, amaigrissement et adénomégalie généralisée.</p> <p><u>Autres</u> : Splénomégalie.</p>	Hyperprotéinémie associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale modérée.		RT-q-PCR (30 000 parasites/mL)	Histologie (lésion cutanée)		Euthanasie lors du diagnostic.		Dalmau <i>et al.</i> (2008)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne d'âge inconnue	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules cutanés.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)			Mort par intoxication dans l'année suivant le diagnostic.	< 1 an (intoxication)	Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle européen	<u>Cutanéomuqueux</u> : Pododermatite.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle européen de 2 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules cutanés.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules cutanés érosifs et ulcéreux.</p> <p><u>Autres</u> : Nodules spléniques, hépatiques et rénaux.</p>			Histologie (lésions cutanées, nodules organes atteints) IHC (lésions cutanées)			Mort d'insuffisance rénale liée à leishmaniose quelques mois après diagnostic.	Quelques mois (insuffisance rénale)	Navarro <i>et al.</i> (2010)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne	<i>L. infantum</i>	Mâle européen de 7 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Érythème et ulcères au niveau des antérieurs.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Chat européen	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules cutanés.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Femelle de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Desquamation et érythème dorsal.			Histologie (lésions cutanées) IHC (lésions cutanées)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européen de 14 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules des lèvres.			Histologie (lésions cutanéomuqueuse) IHC (lésion cutanéomuqueuse)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle européen de 10 ans	<u>Autres</u> : Rhinite.			Histologie (lésions cutanéomuqueuse) IHC (lésion cutanéomuqueuse)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Chat siamois	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules des lèvres, des oreilles, des yeux et de l'anus.			Histologie (lésions cutanéomuqueuse) IHC (lésion cutanéomuqueuse)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne de 7 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Blépharite.			Histologie (tissu conjonctif) IHC (tissu conjonctif)		Allopurinol PO	Bonne réponse au traitement mais mort accidentelle dans l'année suivant le diagnostic.	< 1 an (accident)	Navarro <i>et al.</i> (2010)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Espagne	<i>L. infantum</i>	Femelle européen de 14 ans	<u>Oculaires</u> : Conjonctivite.			Histologie (tissu conjonctif) IHC (tissu conjonctif)		Allopurinol PO	Bonne réponse au traitement		Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle siamois de 8 ans	<u>Oculaires</u> : Conjonctivite.			Histologie (tissu conjonctif) IHC (tissu conjonctif)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européen de 8 ans	<u>Oculaires</u> : Panophtalmie.			Histologie (tissu oculaire) IHC (tissu oculaire)					Navarro <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. infantum</i>	Mâle européen de 9 ans	<u>Oculaires</u> : Panophtalmie.			Histologie (tissu oculaire) IHC (tissu oculaire)					Navarro <i>et al.</i> (2010)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
(France ou Espagne)	<i>L. infantum</i>	Femelle stérilisée européenne de 3 ans	<p><u>Systémiques</u> : Amaigrissement et muqueuses pâles.</p> <p><u>Autres</u> : Splénomégalie, hépatomégalie et souffle systolique apexien gauche de grade 2/6.</p>	Pancytopenie et hypergammaglobulinémie polyclonale.	Statuts FIV, FeLV, FeCOV et <i>Toxoplasma spp.</i> négatifs ; traitements avec AIS et AB déjà instaurés pour lesquels une réponse transitoire a été observée.	Cytologie (moelle osseuse) IFAT (titre 1:2 560)		<p>1 - Antimoniote de méglumine 5 mg/kg SID, allopurinol 10 mg/kg SID et prednisolone 1 mg/kg SID pendant 1 mois à 2 reprises.</p> <p>2 - Antimoniote de méglumine 50 mg/kg SID, allopurinol 10 mg/kg SID et prednisolone 1 mg/kg SID pendant 1 mois.</p> <p>3 - Métronidazole et spiramycine.</p> <p>4 - Prednisolone à dose immunomodulatrice.</p> <p>5 - Reprise antimoniote de méglumine, allopurinol, prednisolone à doses fortes et AB.</p>	<p>Rechutes lors de l'arrêt des traitements 1 et 2. Normalisation de l'hémogramme pendant 5 mois après le traitement 3. Puis nouvelle rechute associée à une pancytopenie, une sérologie et un test PCR sur sang positifs. Mise en place du traitement 4. Diminution des doses de prednisolone et reprise des autres traitements (5) suite à l'augmentation du titre sérologique et l'obtention d'un myélogramme compatible avec une anémie hémolytique à médiation immune. Absence de récurrence pendant 3 mois sous le traitement 5.</p> <p>Puis, apparition de cristaux de xanthine nécessitant une diminution de l'allopurinol. Introduction de N-AHCC en supplémentation nutritionnelle.</p> <p><u>Sur le long terme</u> : Arrêt de l'allopurinol. Sérologie et tests PCR négatifs. Conservation du N-AHCC.</p>	> 4,5 ans	Dominguez Ruiz <i>et al.</i> (2019)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
France	<i>L. infantum</i> (MON-1)	Mâle castré européen de 14 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions papuleuses érythémateuses ulcéreuses et sanguinolentes sur la tête, l'oreille et la région inter-scapulaire associées à des squames et des croûtes.</p> <p><u>Systemiques</u> : Perte de poids, dysorexie et abattement.</p>		Statut FIV positif ; historique de pododermatite récurrente et prurigineuse répondant au IFN- γ	<p>Histologie (lésion cutanée)</p> <p>Culture (lésion cutanée sur milieu NNN et milieu Schneider)</p> <p>WB (bandes 14, 18, 21 et 31 kDa)</p> <p>Identification isoenzymatique</p> <p>q-PCR (lésion cutanée, amplification d'ADNk, 26 parasites/mL)</p>	<p>Cytologie (sang centrifugé)</p> <p>Culture (sang sur milieu Schneider)</p>	Allopurinol 25 mg/kg PO SID pendant 6 mois.	<p>Amélioration de l'état général et des lésions cutanées après 6 mois de traitement. q-PCR toujours positive avec diminution de la charge parasitaire (11 parasites/mL).</p> <p>Mort de nature accidentelle à 9 mois post-diagnostic.</p> <p>Post-mortem : Culture rate et foie sur milieu Schneider positive pour rate et q-PCR positive pour les deux organes.</p>	9 mois (mort accidentelle)	Pocholle <i>et al.</i> (2012)
	<i>L. infantum</i> (MON-1)	Femelle de 6 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Dépilations et dermatite ulcéro-croûteuse séborrique sur l'ensemble du corps.</p> <p><u>Systemiques</u> : Amaigrissement.</p>	Leucocytose et éosinophilie. Hyperprotéinémie associée à une hypergammaglobulinémie.	Statuts FIV, FeLV et FeCOV négatifs	<p>Histologie (peau)</p> <p>Cytologie (moelle osseuse)</p> <p>Culture (moelle osseuse sur milieu NNN)</p> <p>DAT (titre 1:10 240)</p> <p>WB</p>			Mort spontanée après quelques jours post-diagnostic.	Quelques jours	Ozon <i>et al.</i> (1998)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
France		Femelle stérilisée européenne de 10 ans	<u>Oculaires</u> : Uvéite évoluant vers l'hydrophthalmie, dessèchement cornéen et ulcération cornéenne.	Neutrophilie légère.	Statuts FIV et FeLV négatifs ; statut <i>T. gondii</i> positif ; panuvéite exsudative diagnostiquée	Histologie (œil après énucléation) ELISA PCR (œil, 400 000 parasite pour 1 millions de cellules)		Enucléation unilatérale puis bilatérale dans un second temps.	Apparition d'une stomatite proliférative à 4 ans post-diagnostic. Biopsie des tissus buccaux mettant en évidence une stomatite granulomateuse avec présence de parasites <i>Leishmania</i> .	> 4 ans	Verneuil (2013)
	<i>L. infantum</i> (MON-1)	Femelle stérilisée de 13 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion ulcérate de la région temporale		Statuts FIV et FeLV positifs ; diagnostic final de carcinome épidermoïde associé à la leishmaniose après analyse histologique	Histologie (lésions cutanées) IFAT (titre 1:800) ELISA WB (bandes 14, 18, 21, 23 et 31 kDa) Culture (sang sur milieu NNN et Schneider)			Euthanasie et autopsie.	Euthanasie lors du diagnostic	Grevot <i>et al.</i> (2005)
Guinée française	<i>L. braziliensis</i>	Femelle entre 3 et 5 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcère cutané nasal et nodules auriculaires.		Vit en bordure de forêt	PCR (lésions cutanées)					Rougeron <i>et al.</i> (2011)
Italie		Mâle de 6 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Kyste cutané sanguinolent. <u>Systémiques</u> : Hypertrophie d'un nœud lymphatique. <u>Oculaires</u> : Chorioretinite inactive.	Hyperprotéinémie associée à une hyperglobulinémie avec hypergammaglobulinémie monoclonale.	Statuts FIV et <i>B. henselae</i> positifs	IFAT (titre 1:1 280) PCR (nœuds lymphatique) Cytologie (lésion cutanée)			Euthanasie à 5 ans post-diagnostic après développement d'une maladie rénale chronique liée à la leishmaniose.	5 ans (maladie rénale chronique)	Pennisi <i>et al.</i> (2004)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Italie	<i>L. infantum</i>	Chat femelle de 6 ans européen	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Dermatite pyogranulomateuse de la face et des conjonctives palpébrales, nodulaire à diffuse, superficielle à profonde et avec ulcération. Stomatite sévère et ulcérée.</p> <p><u>Systémiques</u> : Abattement, amaigrissement, dysorexie et adénomégalie généralisée.</p> <p>Autres : Splénomégalie</p>	Leucocytose neutrophilique légère et hyperglobulinémie.	Statuts FIV et FeLV positifs ; statut FeCOV négatif	<p>Cytologie (nodule palpébral nœud lymphatique poplité)</p> <p>Culture (milieu EMTM)</p> <p>RFLP-PCR (nodule cutané, amplification de SSU-ARNr)</p>	<p>Culture (nodule cutané, par inoculation sur hamster)</p> <p>PCR (depuis culture sur milieu EMTM ou hamster)</p>	Excision des lésions nodulaires.	Mort spontanée après quelques semaines, pas d'autopsie pratiquée.	Quelques semaines	Poli <i>et al.</i> (2002)
	<i>L. infantum</i>	Mâle stérilisé européen de 13 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Périodontite et stomatite.</p> <p><u>Systémiques</u> : Adénomégalie mandibulaire.</p>		Statut FIV et FeLV négatifs	<p>IFAT (titre 1:160)</p> <p>PCR (sang)</p> <p>Culture (nœud lymphatique poplité, sur milieu sang-agar de Tobie)</p> <p>RFLP-PCR (nœud lymphatique)</p> <p>(Xénodiagnostic)</p>					Maroli <i>et al.</i> (2007)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Italie	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne de 6 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Dermatite nodulaire du carpe et lésions ulcératives de la jonction cutanéomuqueuse buccale. Blépharite nodulaire.</p> <p><u>Systémiques</u> : Adénomégalie.</p> <p><u>Oculaires</u> : Conjonctivite.</p> <p><u>Autres</u> : Splénomégalie.</p>	Anémie modérée, hyperglobulinémie.	Statut FIV et FeLV négatifs	<p>Cytologie (lésions cutanées)</p> <p>IFAT (titre 1:640)</p> <p>rt-PCR (sang et frottis conjonctival, amplification d'ADNk)</p>		Allopurinol 20 mg/kg PO SID.	Amélioration clinique sous traitement. Arrêt après 7 mois. Rechute 2 ans après le diagnostic avec observation d'une anémie hypochrome et microcytaire, d'une hyperprotéïnémie associée à une hypergammaglobulinémie et une hypoalbuminémie. Reprise du traitement. Mort spontanée 38 mois post-diagnostic	38 mois	Brianti <i>et al.</i> (2019)
		Femelle de 14 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Ulcère crouteux de petite taille et kyste cutané sanguinolent.</p> <p><u>Systémiques</u> : Abattement, anorexie, amaigrissement, muqueuses pâles et déshydratation.</p> <p><u>Oculaires</u> : Signes d'ancienne uvéite.</p> <p><u>Autres</u> : Dyspnée.</p>	Pancytopenie avec anémie non régénérative. Augmentation de l'urée et de la créatinine. Hyperprotéïnémie associée à une hyperglobulinémie avec hypergammaglobulinémie monoclonale.	Statuts FIV et <i>Toxoplasma spp.</i> positifs ; maladie rénale chronique diagnostiquée	IFAT (titre 1:640)			Mort 35 jours post-diagnostic des complications de sa maladie rénale chronique (anémie non régénérative, bronchopneumonie et pyothorax).	35 jours (complications liées à maladie rénale chronique)	Pennisi <i>et al.</i> (2004)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Italie		Mâle adulte	<p><u>Systémiques</u> : Adénomégalie systémique.</p> <p><u>Oculaires</u> : Signes d'ancienne uvéite.</p>	Hyperprotéinémie associée à une hyperglobulinémie avec hypergammaglobulinémie monoclonale.	Statut FeCOV, <i>T. gondii</i> et <i>B. henselae</i> positifs	IFAT (titre 1:640) PCR (noeud lymphatique)		Fluconazole 5 mg/kg PO SID pendant 2 mois. Métronidazole 25 mg/kg PO SID et spiramycine 150.000 UI/kg PO SID pendant 35 jours. Itraconazole 50 mg PO SID pendant 2 mois.	Aucune amélioration sous les différents traitements. Sérologie persistante malgré diminution de l'hypergammaglobulinémie. Euthanasie à 22 mois post-diagnostic suite au développement d'une maladie rénale chronique et d'une hyperalphaglobulinémie.	22 mois (euthanasie)	Pennisi <i>et al.</i> (2004)
		Femelle de 10 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Alopecie.</p> <p><u>Systémiques</u> : Abattement, anorexie, amaigrissement, muqueuses pâles et adénomégalie systémique.</p> <p><u>Oculaires</u> : Uvéite aiguë.</p> <p><u>Autres</u> : Hépatomégalie.</p>	Pancytopénie avec anémie non régénérative. Hyperprotéinémie associée à une hyperglobulinémie avec hypergammaglobulinémie monoclonale.	Statuts FIV et <i>T. gondii</i> positifs	IFAT (titre 1:640) PCR (noeud lymphatique)		Allopurinol 20 mg/kg PO SID pendant 15 mois associé à un traitement pour la pancytopénie.	Après 15 mois de traitement, les PCR et sérologie sont négatives pour <i>Leishmania</i> . Une amélioration clinique est aussi constatée. 17 mois post-diagnostic, une dégradation de la pancytopénie avec hypergammaglobulinémie survient et la sérologie revient positive (IFAT titre 1:80). Le traitement est remis en place.	> 17 mois	Pennisi <i>et al.</i> (2004)
Portugal	<i>L. infantum</i> (présomptif)	Femelle stérilisée européen de 9 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Blépharite nodulaire.		Vit en environnement rural sans accès extérieur avec 2 autres chats atteints (dont un avec <i>L. infantum</i> identifié)	DAT (titre 1 :51.200)	Cytologie (lésion nodulaire) PCR (sang)	Allopurinol 10 mg/kg PO SID.	Résolution des signes après 6 mois de traitement.	> 6 mois	Pimenta <i>et al.</i> (2015)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Portugal	<i>L. infantum</i> (MON-1 génotype E)	Femelle entière européenne de 10 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion ulcérée nasale		Carcinome épidermoïde associé à la leishmaniose féline diagnostiqué	Cytologie (lésion cutanée)		<p>1 - Cautérisation de la lésion. Allopurinol 30 mg/kg PO SID jusqu'à résolution avec traitement AB, AIS et immunostimulant phytothérapeutique.</p> <p>2 - Cautérisation répétée après 2 mois.</p> <p>3 - Arrêt allopurinol après 7 mois suite à coprostase.</p>	<p>1 - Dégradation de l'état général (anorexie, sialorrhée, gingivite sévère) 2 mois post-traitement</p> <p>3 - Dégradation état général 1 an après diagnostic. Masse nasale cratériforme non encapsulée et mal délimitée, destruction nasale et fistule naso-orale. Adénomégalie submandibulaire. Sérologie IFAT (titre 1:1 024) en faveur d'une forte réponse humorale. Décision d'euthanasie.</p>	1 an (euthanasie)	Maia <i>et al.</i> (2015b)
	<i>L. infantum</i>	Femelle stérilisée de 10 ans	<u>Oculaires</u> : Uvéite bilatérale antérieure. Conjonctivite granulomateuse unilatérale.	Hyperprotéïnémie et hyperglobulinémie.	Statut FIV et FeLV négatifs ; vit en environnement rural sans accès extérieur avec 2 autres chats atteints	<p>Cytologie (lésions nodulaires)</p> <p>DAT (titre $\geq 102\ 400$)</p> <p>PCR (sang, amplification d'ADNk et d'ITS1)</p> <p><u>Post-mortem</u> : PCR (moelle osseuse, nœuds lymphatiques, rate)</p>	Post-mortem : PCR (foie)	Antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID pendant 30 jours, puis allopurinol 10 mg/kg PO SID pendant 6 mois associé à des traitements oculaires.	Disparition des signes cliniques sous 1,5 mois de traitement. Mort 6 mois après diagnostic d'une insuffisance rénale.	6 mois (insuffisance rénale)	Pimenta <i>et al.</i> (2015)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Portugal	<i>L. infantum</i>	Mâle castré européen de 12 ans à pelage court	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules palpébraux. <u>Autres</u> : Dyspnée inspiratoire et stertor associé à des épisodes d'éternuements.	Hyperprotéïnémie associée à une hypergammaglobulinémie. Protéïnurie modérée. <u>Rhinoscopie</u> : Rhinite chronique et lésions multinodulaires au niveau de la muqueuse nasopharyngée. Léger épaissement du palais mou.	Statuts FIV et FeLV négatifs ; vit en intérieur strict ; historique d'alopécie ventrale et d'excoriations prurigineuses épisodiques répondant aux AIS topiques et APE ; diagnostic final de rhinite granulomateuse et dermatite palpébrale secondaires à la leishmaniose féline	Histologie (lésions nasales par rhinoscopie) Cytologie (lésions palpébrales) q-PCR (lésions palpébrales, amplification d'ADN et d'ARN) ELISA IFAT (titre 1:320)		1 - Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 5 jours 2 - Antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID arrêté après azotémie. Mise en place d'un traitement pour la maladie rénale chronique après stabilisation de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë. Mise en place de N-AHCC. 3 - Miltefosine 2 mg/kg PO SID pendant 28 jours sous hospitalisation et traitement pour l'insuffisance rénale aiguë. Continuation du N-AHCC.	Apparition de lésions cutanées associées à l'allopurinol 1. Arrêt du traitement 1, mise en place traitement 2. Amélioration des signes respiratoires. Arrêt du traitement 2 suite à une insuffisance rénale aiguë. Maladie rénale chronique diagnostiquée. Complication de la leishmaniose par une uvéite bilatérale et résurgence des troubles respiratoires avant mise en place du traitement 3. Amélioration clinique de la leishmaniose. Episodes d'insuffisance rénale liée au traitement ou à la maladie. Au long terme, seul le N-AHCC est administré.	> 10 mois	Leal <i>et al.</i> (2018)
	<i>L. infantum</i> (présomptif)	Femelle stérilisée européenne de 8 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Gingivostomatite sévère. <u>Oculaires</u> : Kératite.	Anémie non régénérative, thrombopénie modérée et hyperglobulinémie.	Statut FIV positif ; vit en environnement rural sans accès extérieur avec 2 autres chats atteints (dont un avec <i>L. infantum</i> identifié)	Cytologie (frottis cornéen) DAT (titre 1:51 200) PCR (sang, amplification d'ADNk et d'ITS1)		Antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID 30 jours puis allopurinol 10 mg/kg PO SID associé à des traitements oculaires.	Résolution partielle des signes après 2 mois de traitement.	> 2 mois	Pimenta <i>et al.</i> (2015)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Portugal	Complexe <i>L. donovani</i>	Femelle stérilisée de 8 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodules palpébraux bilatéraux.	Thrombopénie et hyperprotéinémie légère associée à une hypergammaglobulinémie.	Statut FIV négatif ; statut FeLV positif	IFAT (titre 1:512) Cytologie (lésions nodulaires)		<p>1 - Allopurinol prescrit à la dose de 10 mg/kg PO BID mais administré à la dose de 5 mg/kg.</p> <p>2 - 3 ans post-diagnostic : <u>Augmentation</u> de la dose d'allopurinol à 10 mg/kg PO BID et traitements oculaires.</p> <p>3 - 4 ans post-diagnostic : <u>Antimoniate</u> de méglumine 50 mg/kg SC SID 30 jours puis reprise de l'allopurinol 10 mg/kg PO BID.</p>	<p>Résolution sous 2 mois de traitement 1 malgré augmentation de la protéinémie et de l'hypergammaglobulinémie.</p> <p>3 ans post-diagnostic : Apparition d'une uvéite antérieure bilatérale. Pancytopénie avec anémie normochrome microcytaire. Hyperprotéinémie associée à une hypergammaglobulinémie. Amélioration après ajustement du traitement (2).</p> <p>4 ans post-diagnostic : Dégradation de l'état général associé à une persistance de l'uvéite et une mastite. <i>Leishmania</i> retrouvés dans le sang et le tissu mammaire (par cytologie et PCR). Diagnostic de mastite secondaire à une néoplasie ou à une infection bactérienne. Amélioration clinique, résolution de la mastite et des lésions oculaires, 6 mois après initiation du traitement 3. Diminution du titre sérologie (IFAT, titre 1:64).</p>	> 4,5 ans	Pereira et al. (2019b)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Portugal		Femelle stérilisée européenne de 4 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.</p> <p><u>Systémiques</u> : Dysorexie, abattement, léthargie et muqueuses pâles.</p>	Sévère pancytopenie avec anémie non régénérative et auto-agglutination des érythrocytes. Hypocréatinémie. Protéinurie et bilirubinémie. Légère hypergammaglobulinémie avec diminution des α -1-globulines et β -globulines.	Statuts FIV et FeLV négatifs ; sous traitement pour une anémie hémolytique à médiation immune (diagnostiquée comme étant secondaire à la leishmaniose féline dans un 2 ^e temps)	<p>Cytologie (sang et moelle osseuse)</p> <p>PCR (sang)</p> <p>DAT (titre 1:100)</p>		Transfusion sanguine, allopurinol 10 mg/kg PO BID et stéroïde anabolisant.	Euthanasie car dégradation 20 jours après le diagnostic final. Autopsie.	20 jours (euthanasie)	Marcos <i>et al.</i> (2009)
	<i>L. infantum</i>	Mâle stérilisé de 2 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions ulcératives et nodulaires cutanées des membres et de la face.</p> <p><u>Systémiques</u> : Hyperthermie.</p>	Légère hypergammaglobulinémie.	Statuts FIV, FeCOV et FeLV négatifs	<p>Cytologie (lésion cutanée)</p> <p>PCR (lésion cutanée)</p> <p>q-PCR (lésion cutanée, 1.700 parasites/50 ng d'ADN)</p> <p>IFAT (titre \geq 1:1 280)</p> <p>Culture (lésion cutanée)</p> <p>Histologie (lésion cutanée)</p>		Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 18 mois et antimoniote de méglumine 50 mg/kg SC SID pendant 30 jours.	Disparition des anomalies cliniques au bout de 45 jours de traitements à l'allopurinol et à la fin du traitement à l'antimoine. Diminution du titre en anticorps et de la charge parasitaire. Chirurgie nécessaires sur certains ulcères. Arrêt de l'allopurinol au bout de 18 mois (titre IFAT 1 40).	> 24 mois	Basso <i>et al.</i> (2016)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Suisse	<i>L. infantum</i>	Mâle castré croisé siamois de 6 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Nodule unique ulcéré sur le tarse.	Hypergammaglobulinémie marquée associée à une légère hypoalbuminémie.	Statuts FIV et FeLV négatifs ; historique de transit en Espagne	Histologie (lésion cutanée) PCR (peau) Cytologie (moelle épinière)		<p>1 – Excision de la lésion cutanée. Allopurinol 10 mg/kg PO BID pendant 3 mois.</p> <p>2 - Allopurinol 5 mg/kg PO BID jusqu'à résolution et céfalexine 20 mg/kg PO BID pendant 10 jours.</p>	Résurgence et multiplication des lésions sous le traitement 1 . Diminution des doses et mise en place du traitement 2 suites à une élévation des enzymes hépatiques. Résolution stable 1 an après le diagnostic et arrêt de l'allopurinol. Persistance de l'hyperglobulinémie qui est tout de même moins importante. Suivi par tests ELISA devenant négatifs à partir de 40 mois post-diagnostic.	> 40 mois	Rufenacht <i>et al.</i> (2005)
	<i>L. infantum</i>	Femelle européenne de 9 ans à pelage court	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions cutanées croûteuses des oreilles, de la face et du cou. Pustules, érythème et dépigmentations sur le nez. Prurit faible. Alopécie focale à diffuse sur le cou et les oreilles. <u>Systémiques</u> : Dysorexie et abattement.	Hyperglobulinémie modérée avec gammaglobulinémie dans les normes. Leucopénie associée à une lymphopénie.	Statuts FIV et FeLV négatifs ; divers traitements avec APE, AB et prednisolone testés ; réponse à la prednisolone et rechute lors de l'arrêt ; historique de transit en Espagne ; diagnostic final de pemphigus foliacé associé à la leishmaniose féline après histologie	ELISA PCR (peau)	Cytologie (pustule cutanée) Histologie et IHC (peau)	<p>1 - Allopurinol 10 mg/kg PO BID et prednisolone PO à 1 mg/kg 1 jour sur 3.</p> <p>2 - Arrêt de la prednisolone après 6 mois. Utilisation d'une crème topique à base de cortisone lors d'apparition de lésions croûteuses.</p>	Résolution clinique sous traitement 1 , passage au traitement 2 après 6 mois. 2 ans après le diagnostic, l'apparition ponctuelle de quelques croûtes répondant à la cortisone appliquée en topique est rapportée.	> 2 ans	Rufenacht <i>et al.</i> (2005)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Suisse	<i>L. infantum</i>	Femelle stérilisée de 7 ans	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires palpébrales bilatérales. Poil piqué.</p> <p><u>Systémiques</u> : Abattement et muqueuses pâles.</p> <p><u>Oculaires</u> : Uvéite chronique bilatérale avec kératite superficielle unilatérale et glaucome controlatéral.</p>	<p>Hyperglycémie modérée. Hypoalbuminémie et hyperglobulinémie associée à une hypergammaglobulinémie. Pancytopénie.</p>	<p>Statuts FIV, FeLV, <i>Toxoplasma spp.</i> et <i>Bartonella spp.</i> négatifs ; sous traitement AIS locaux et AINS systémiques depuis 1 an ; historique de transit en Espagne</p>	<p>Cytologie (lésions nodulaires ; frottis conjonctival)</p> <p>q-PCR (lésions nodulaires, moelle osseuse)</p> <p>IFAT (titre 1:3 200)</p>	<p>PCR (sang)</p> <p>Cytologie (moelle osseuse)</p>	<p>Allopurinol 10 mg/kg PO BID et traitements oculaires.</p>	<p>Amélioration des anomalies et résolution des lésions nodulaires dès 2 mois post-diagnostic avec une diminution du titre sérologique. Persistance de signes d'uvéite chronique, de quelques anomalies biochimiques et d'une sérologie positive jusqu'à 3 ans post-diagnostic.</p>	> 3 ans	Richter <i>et al.</i> (2014)
USA (Texas)	<i>L. mexicana</i>		<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions cutanées des oreilles, de museau et de la muqueuse nasale.</p>		<p>Pas de dysimmunité relevée</p>		<p>Test cutané de Montenegro</p>				Barnes <i>et al.</i> (1993)
	<i>L. mexicana</i>	Mâle	<p><u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions cutanées des oreilles, de museau et du nez.</p>			<p>Histologie (lésions cutanées)</p> <p>Culture (lésion cutanée, inoculation à macrophages de bovins et sur milieu NNN)</p> <p>Inoculation (lésion cutanée, sur hamster)</p>					Craig <i>et al.</i> (1986)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
USA (Texas)		Mâle stérilisé de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)			Mort de cause inconnue.		Trainor <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. mexicana</i>	Mâle stérilisé de 11 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)					Trainor <i>et al.</i> (2010)
		Femelle stérilisée de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)			Pas de récurrence des lésions.		Trainor <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. mexicana</i>	Mâle stérilisé de 4,5 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)			Euthanasie suite au développement de lésions faciales et d'une insuffisance rénale.		Trainor <i>et al.</i> (2010)
		Femelle entière de 5 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées)			Récurrence des lésions, mise en place d'un traitement à base d'allopurinol.		Trainor <i>et al.</i> (2010)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
USA (Texas)	<i>L. mexicana</i>	Mâle stérilisé	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)			Pas de récurrence des lésions.		Trainor <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. mexicana</i>	Mâle stérilisé de 3 ans	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)			Pas de récurrence des lésions.		Trainor <i>et al.</i> (2010)
	<i>L. mexicana</i>	Femelle stérilisée de 1 an	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésions nodulaires ulcératives de la face.			Histologie (lésions cutanées) PCR (lésions cutanées, amplification d'ARNr)					Trainor <i>et al.</i> (2010)
Venezuela	<i>L. venezuelensis</i>	Mâle	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire sur le nez et nodules multiples sur les oreilles. Métastases nodulaires principalement localisées aux oreilles, aux extrémités et à la queue.			Cytologie (lésion cutanée) Culture (lésion cutanée sur milieu gélose au sang) Inoculation (lésion cutanée, sur hamster)					Bonfante-Garrido <i>et al.</i> (1991)

Annexe 2 (suite)

Pays	Espèce leishmanie (identifiée)	Descriptif du chat	Signes cliniques	Anomalies examens complémentaires	Autre	Méthodes de diagnostic	Autres tests infructueux	Traitement	Suivi	Durée de survie post-diagnostic	Référence
Venezuela	<i>L. venezuelensis</i>	Femelle	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire du nez et métastases nodulaires principalement localisées aux oreilles, aux extrémités et à la queue.			Cytologie (lésion cutanée) Culture (lésion cutanée sur milieu gélose au sang) Inoculation (lésion cutanée, sur hamster)					Bonfante-Garrido <i>et al.</i> (1991)
	<i>L. venezuelensis</i>	Femelle	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire du nez et métastases nodulaires principalement localisées aux oreilles, aux extrémités et à la queue.			Cytologie (lésion cutanée) Culture (lésion cutanée sur milieu gélose au sang) Inoculation (lésion cutanée, sur hamster)					Bonfante-Garrido <i>et al.</i> (1991)
	<i>L. venezuelensis</i>	Femelle	<u>Cutanéomuqueux</u> : Lésion nodulaire du nez et métastases nodulaires principalement localisées aux oreilles, aux extrémités et à la queue.			Cytologie (lésion cutanée) Culture (lésion cutanée sur milieu gélose au sang) Inoculation (lésion cutanée, sur hamster)					Bonfante-Garrido <i>et al.</i> (1996)

BIOLOGIE, ÉPIDÉMIOLOGIE, CLINIQUE, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET PRÉVENTION DE LA LEISHMANIOSE FÉLINE

AUTEUR : Nadège ALAVOINE

RÉSUMÉ :

La leishmaniose est une parasitose due aux parasites intracellulaires du genre *Leishmania* et vectorisée par les phlébotomes, des insectes hématophages. Cette maladie zoonotique connue pour affecter le chien est moins fréquemment rencontrée chez le chat. Basée sur une recherche bibliographique, cette thèse réunit de manière non exhaustive les informations disponibles sur la leishmaniose féline.

En raison d'un faible nombre de cas rapportés, peu d'informations concrètes sont disponibles sur l'infection et la maladie dans l'espèce féline. Les études épidémiologiques des dernières décennies montrent cependant une importance variable de l'infection féline dans les aires endémiques de leishmaniose canine ou humaine. Une résistance immunitaire de nature non identifiée est soupçonnée comme étant à l'origine de la différence de prévalence entre la maladie et l'infection chez le chat. Par ailleurs, l'accumulation de preuves épidémiologiques tend à envisager l'espèce féline comme une espèce réservoir du parasite *L. infantum*.

La leishmaniose féline se déclare par un spectre clinique large comprenant principalement des lésions cutanéomuqueuses ou oculaires, souvent associés à des signes systémiques non spécifiques. Le diagnostic s'appuie sur des méthodes directes, telles que l'histologie, la cytologie ou une méthode moléculaire, et des méthodes indirectes notamment sérologiques. Les caractéristiques et les protocoles de ces différents tests ne sont cependant pas encore tout à fait définis dans l'espèce féline.

Les traitements spécifiques de la leishmaniose féline emploient le plus fréquemment de l'allopurinol ou de l'antimoniote de méglumine. Peu de recul est disponible sur l'usage de ces molécules dans l'espèce féline. Concernant la prévention de l'infection, des formules insecticides efficaces contre les phlébotomes et non-toxiques pour le chat commencent à émerger.

MOTS CLÉS :

LEISHMANIOSE FÉLINE, LEISHMANIA, PARASITOSE, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHAT.

JURY :

Président : Pr Pascal GUERET

1^{er} Assesseur : Dr Radu BLAGA

2nd Assesseur : Dr Christelle MAUREY-GUENEC

BIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF FELINE LEISHMANIASIS

AUTHOR: Nadège ALA VOINE

SUMMARY:

Leishmaniasis is a parasitosis caused by intracellular parasites of the genus *Leishmania* and vectorized by sandflies, hematophagous insects. This zoonotic disease known to affect dogs is less frequently identified in cats. Based on a literature search, this thesis gathers the up to date available information on feline leishmaniasis in a non-exhaustive way.

Due to the low number of reported cases, little solid information is available on the infection and disease in cats. However, epidemiological studies in recent decades show a variable importance of feline infection in endemic areas of human or canine leishmaniasis. An immune resistance of undetermined nature is suspected to be responsible for the prevalence difference between disease and infection in cats. In addition, the accumulating epidemiological evidence tends to point cats as a reservoir for the *L. infantum* specie.

Feline leishmaniasis presents a broad clinical spectrum, mainly with cutaneomucous or ocular lesions and often associated with non-specific systemic signs (adenomegaly). Diagnosis is based on direct methods, such as histology, cytology or molecular tests, and indirect methods such as serology. Characteristics and protocols of these different methods are not yet fully defined in the feline species.

Specific treatments for feline leishmaniasis is mainly based on allopurinol or meglumine antimoniate. Little experience is available on the use of these molecules in the feline species. Concerning the prevention of infection, insecticidal formulas effective against sandflies and non-toxic for cats are few on the market.

KEYWORDS:

FELINE LEISHMANIASIS, LEISHMANIA, PARASITOSIS, DOMESTIC CARNIVORE, CAT.

JURY:

Chairperson: Pr Pascal GUERET

1st Assessor: Dr Radu BLAGA

2nd Assessor: Dr Christelle MAUREY-GUENEC