

Leishmaniose

Cléa Melenotte

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

clea.melenotte@aphp.fr

Leishmaniose

Viscérale

L. donovani

L. infantum/chagasi

Cutanée

Nouveau Monde

L. braziliensis

L. guyanensis

Ancien Monde

L. major

L. tropica

L. infantum

Muqueuse

L. braziliensis

L. guyanensis

L. infantum

Cas clinique



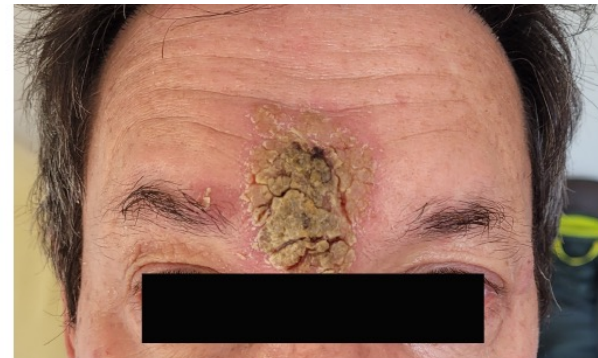
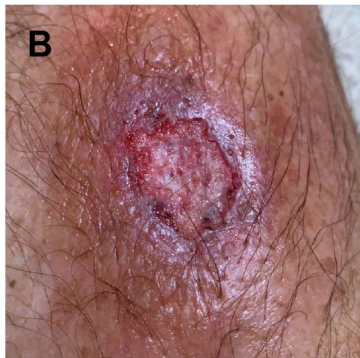
H, 48 ans, sans antécédent

Vit à Dakar, voyage dans 80 pays

Consulte au retour d'un « treck » en Amazonie, en Bolivie, nombreuses piqûres d'insectes

Certaines de ces lésions se sont ulcéré en un mois.

A l'examen clinique vous notez la présence de 15 lésions ulcéro-croûteuse, dont la plus volumineuse se situe sur le front.



Face à cette suspicion de leishmaniose cutanée disséminée, afin de réaliser le diagnostic de leishmaniose, la ou lesquelles des propositions suivantes est ou sont exacte(s)?

- A. Sérologie leishmaniose sur sang périphérique
- B. Culture sur biopsie cutanée de la lésion frontale
- C. PCR *Leishmania* spp sur sang périphérique
- D. PCR sur biopsie cutanée la lésion de la jambe
- E. Le diagnostic est clinique

Face à cette suspicion de leishmaniose cutanée disséminée, afin de réaliser le diagnostic de leishmaniose, la ou lesquelles des propositions suivantes est ou sont exacte(s)?

- A. Sérologie leishmaniose sur sang périphérique
- B. Culture sur biopsie cutanée de la lésion frontale
- C. PCR *Leishmania* spp sur sang périphérique
- D. PCR sur biopsie cutanée la lésion de la jambe
- E. Le diagnostic est clinique

Leish or not Leish? That is the question

ZAP



Leish or not Leish? That is the question

Leishmaniasis



Sporotrichosis



Pyodermitis
Staphylococcus aureus



Sporotrichosis



Pyodermitis
Group A Streptococcus

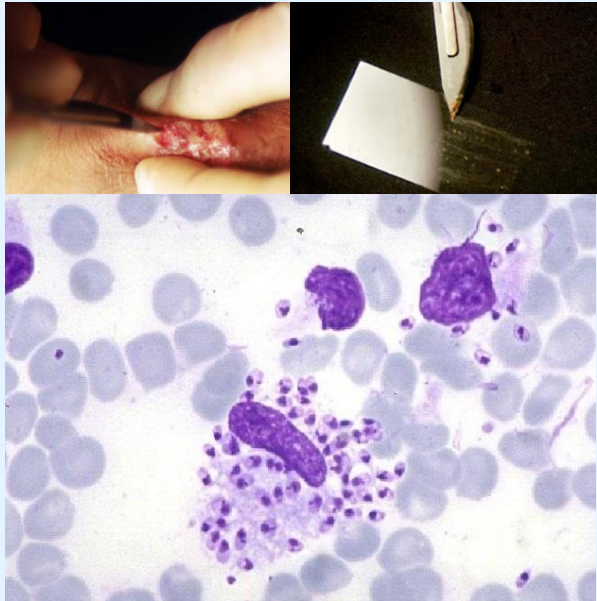


Leishmaniasis



Pour faire le diagnostic

Examen direct frottis de peau



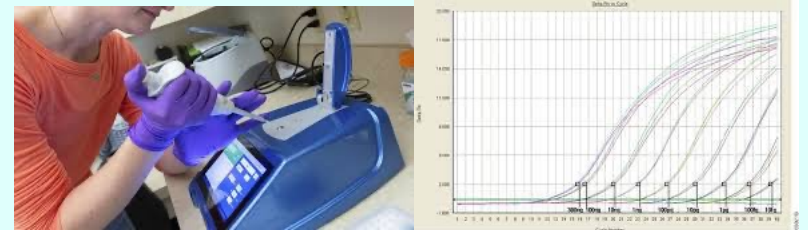
- +: rapide
- : biologiste expérimenté, pas de diagnostic d'espèce

Culture:
Promastigotes ++
1-4 weeks



- +: Identification d'espèce
- : Long, risque de contamination bactérienne et fongique

qRT-PCR



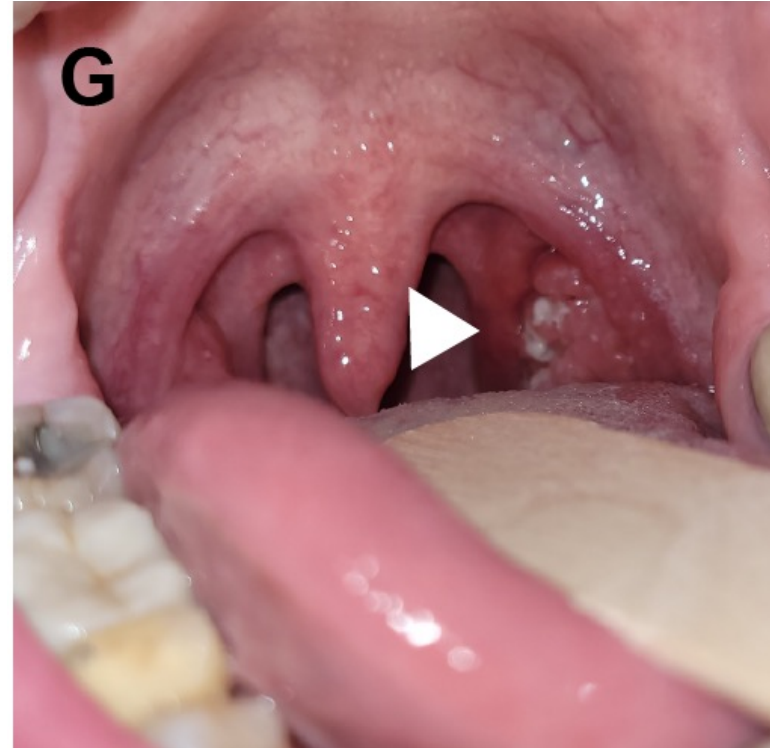
- +: Sensible +++++
- +: Identification d'espèce
- : Risque de faux positif

Votre diagnostic est confirmé, il s'agit d'une leishmaniose à *Leishmania braziliensis*. Lequel ou lesquels des examens complémentaires ci-dessous réalisez-vous?

- A. Biopsie ostéo médullaire
- B. Myélogramme
- C. Nasofibroscopie
- D. PET scanner
- E. Echographie splénique

Votre diagnostic est confirmé, il s'agit d'une leishmaniose à *Leishmania braziliensis*. Lequel ou lesquels des examens complémentaires ci-dessous réalisez-vous?

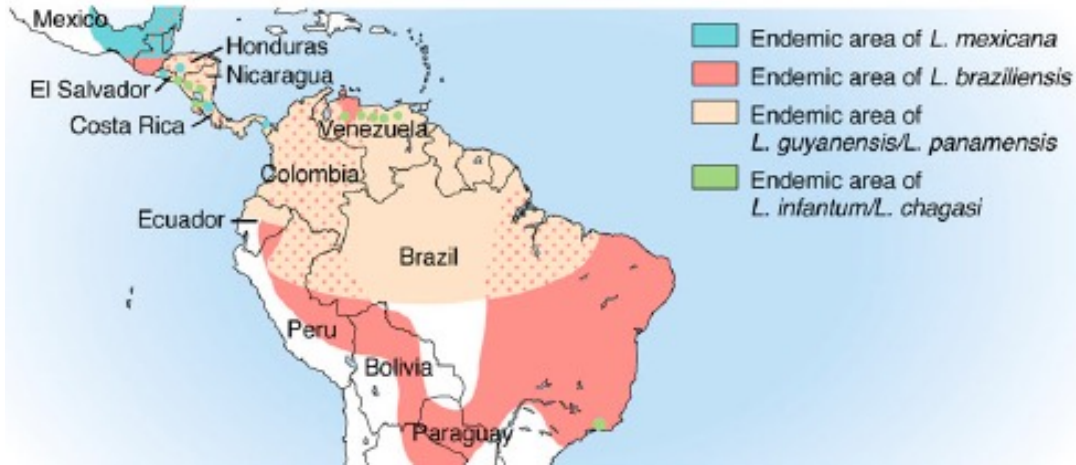
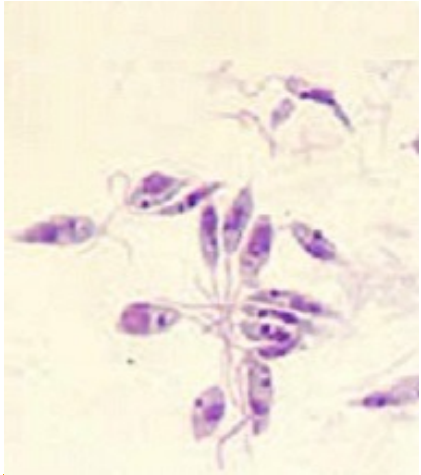
- A. Biopsie ostéo médullaire
- B. Myélogramme
- C. Nasofibroscopie
- D. PET scanner
- E. Echographie splénique



3 lésions muqueuses, 2 septum nasal une amygdalienne positives à *L. braziliensis*

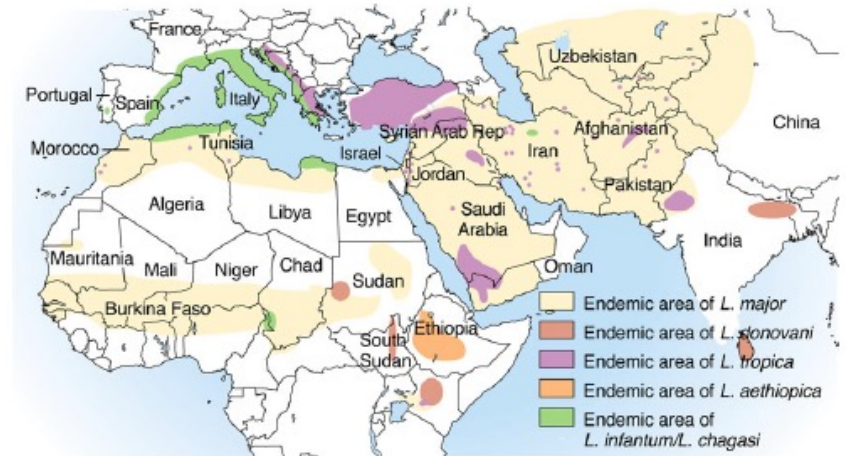
Épidémiologie de la Leishmaniose cutanée dans le monde

600 000 à 1,2 millions de nouveaux cas de Leishmaniose déclarés par an
100 pays concernés



New World

L. mexicana
L. braziliensis
L. guyanensis
L. panamensis
L. infantum
L. chagasi



Old World

L. major
L. donovani
L. tropica
L. aethiopica
L. infantum
L. chagasi

Clinical presentation CL



Lymphangite nodulaire

Clinical diversity and treatment results in tegumentary Leishmaniasis

Incubation: 3 SMs - 3 mois

Délai diagnostique: 3 mois

Nombre de lésion: 1-3

Ulcération: 60%

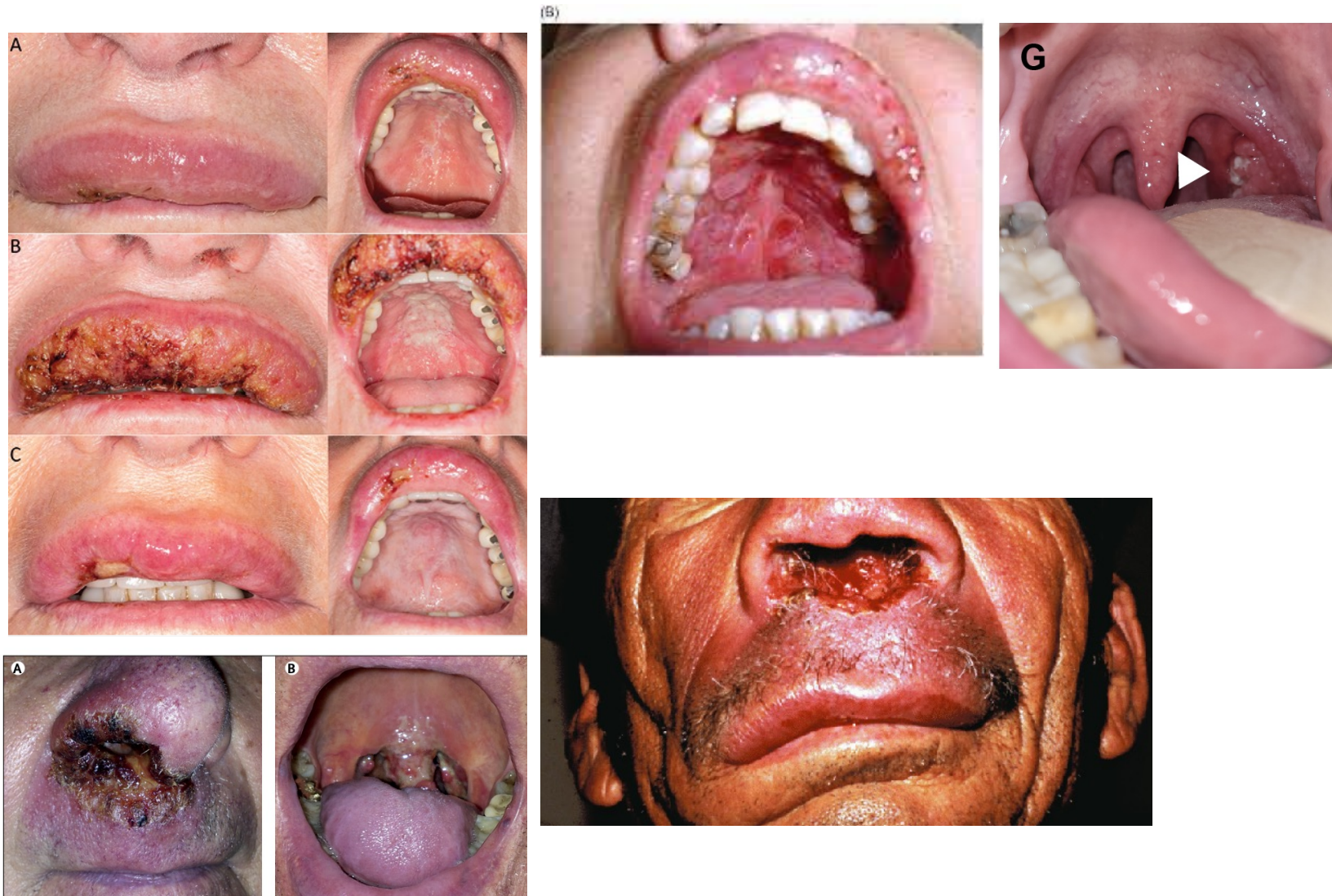
Atteinte lymphatique : 10%

Surinfection: 5-10%

Atteinte muqueuse :1%

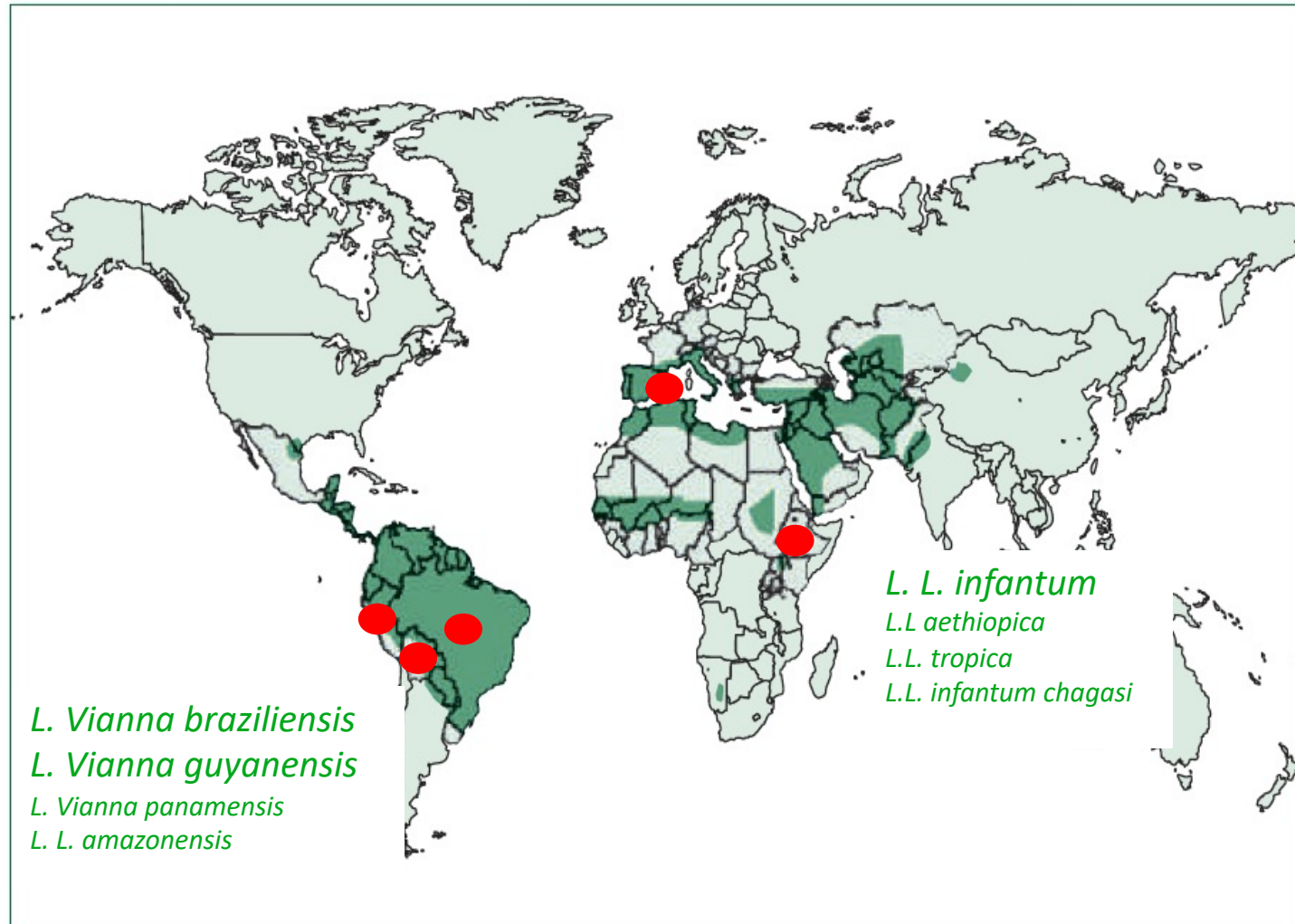
Infesting species	<i>L. braziliensis/L. guyanensis</i> N=52	<i>L. major</i> N=52	<i>L. tropica</i> N=26	<i>L. infantum</i> N=36
Mucosal involvement	Low to moderate risk 5.8% of patients 100% with nasal lesion	No risk 0 case	No risk 0 case	Moderate to high risk 22% of patients 54% with nasal lesion
Type and location of skin lesions	<p>Ulcer 85%</p> <p>Lymphangitis 40%</p> <p>1 lesion [1-3]; 30 mm [20-50]</p>	<p>Ulcer 63% Papule or nodule 23%</p> <p>Lymphangitis 12%</p> <p>4 lesions [2-8]; 30 mm [15-43]</p>	<p>Ulcer 35% Papule 31% Squamous or Crust 30%</p> <p>Lymphangitis 12%</p> <p>1 lesion [1-2]; 20 mm [10-30]</p>	<p>Ulcer 47% Squamous or Crust 28% Papule 25%</p> <p>Lymphangitis 6%</p> <p>1 lesion [1-2]; 20 mm [10-23]</p>
Skin lesions: -number, median [IQR] -size, median [IQR]				
Delay from first symptoms to the 1st consultation [IQR]	3 [1.75-3] months	3 [2-4] months	6 [5-12] months	7 [3-12] months
Area of acquisition Main countries	South & Central America Peru French Guyana Bolivia Costa Rica	North & West Africa Tunisia Algeria Senegal	Middle East & North Africa Syria Tunisia Morocco	Mediterranean area Spain France Italy Malta
Demographics Median age [IQR]	Young male (71%) 28 year-old [24-35]	Children & young adults 18 year-old [6-45]	Children & adults 26 year-old [11-75]	Middle-age adult 56 year-old [47-66]
Immunocompromised	0%	6%	0%	18%

Mucocutaneous Leishmaniasis



Leishmaniose cutanéomuqueuse

LCM survient pour 90% des cas rapportés en Bolivie, au Brésil, en Ethiopie et au Pérou



Muco cutaneous Leishmaniasis identified in Europe

Table 3. Comparative features in patients with or without mucosal involvement at presentation.

	No mucosal involvement	With mucosal involvement	
	444 infections	20 infections	p value
Age, median [IQR]	30 [18–51]	58 [33–65]	<0.001
Age > 50 years	27% (119)	65% (13)	<0.001
Male	62% (274)	80% (16)	0.160
Immunocompromised	3% (15)	37% (7)	<0.001
Region of acquisition			0.250
Old World	59.5% (264)	75% (15)	
New World	40.5% (180)	25% (5)	
Delay from first symptoms to the first consultation, median [IQR]	3 [2–6]	5 [3–12]	0.057
Number of lesions, median [IQR]	2 [1–3]	1.5 [1–3]	0.287
Face, neck or scalp involvement (excluding pure mucosal forms)	29% (123/428)	64% (7/11)	0.020
Large lesion*	50% (196)	64% (7)	0.560
Nodular lymphangitis	15.5% (69)	15% (3)	1

No spontaneous recovery

Nasofibroscopy must be done

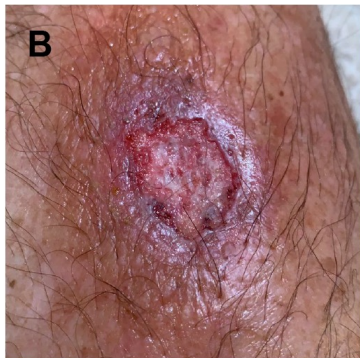
-> Disseminated Leishmaniasis

-> Immunocompromised patients with CL

-> Returning from endemic region

Quel(s) traitement(s) pouvez-vous proposer à ce patient?

- A. Amphotéricine B liposomale IV
- B. Miltéfosine per os
- C. Antimoniote de méglumine IM ou IV
- D. Antimoniote de méglumine IL
- E. Paromomycine locale



Quel(s) traitement(s) pouvez-vous proposer à ce patient?

- A. Amphotéricine B liposomale IV
- B. Miltefosine per os
- C. Antimoniate de méglumine IM ou IV
- D. Antimoniate de méglumine IL
- E. Paromomycine locale

Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)

2016

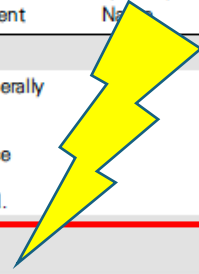
Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Table 3. Approach to Syndromic Treatment of Leishmaniasis in North America^{a,b}

Syndrome	Treatment Classification	Drug/Treatment	Proprietary Name	Source	Route of Administration	Regimen	FDA Approval and Availability	Comments
Cutaneous leishmaniasis	Treatment of choice	There is no generally applicable treatment of choice; choice should be individualized.						For cases of CL associated with increased risk for ML, ^c the choices include miltefosine, amphotericin B formulations, and pentavalent antimonials.
Mucosal leishmaniasis	Treatment of choice	There is no treatment of choice; choice should be individualized.						



Box 4. Recommended treatment regimens for mucocutaneous leishmaniasis (not ranked by preference)

2010

All species*

- pentavalent antimonials: 20 mg/kg per day intramuscularly or intravenously for 30 days (C)
- pentavalent antimonials: as above plus oral pentoxifylline at 400 mg/8 h for 30 days (A)
- amphotericin B deoxycholate: 0.7–1 mg/kg by infusion every other day up to 25–45 doses (C)
- liposomal amphotericin B: 2–3 mg/kg daily by infusion up to a total dose of 40–60 mg/kg (C)
- in Bolivia: miltefosine at 2.5–3.3 mg/kg per day orally for 28 days (B)

* Little data are available for the therapy of MCL due to *L. aethiopica*

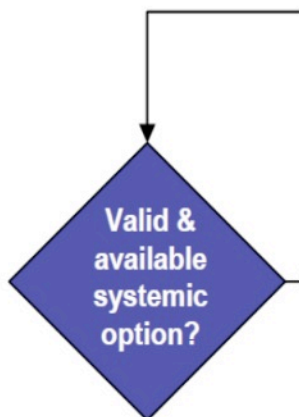
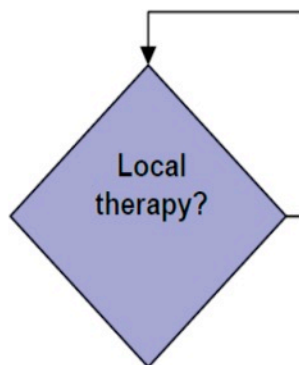
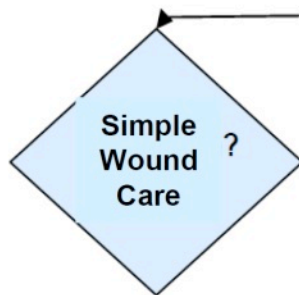


CONTROL OF THE LEISHMANIASES

Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010

Table 1. Clinical Characteristics of Cutaneous Leishmaniasis That May Modify Management in North America

Simple CL	Complex CL
Caused by a <i>Leishmania</i> species unlikely to be associated with mucosal leishmaniasis	Caused by a <i>Leishmania</i> species that can be associated with increased risk for ML, particularly <i>Viannia</i> spp in the "mucosal belt" of Bolivia, Peru, and Brazil ^{a,b,c}
No mucosal involvement noted	Local subcutaneous nodules ^d
Absence of characteristics of complex CL	Large regional adenopathy ^d
Only a single or a few skin lesions	>4 skin lesions of substantial size (eg, >1 cm)
Small lesion size (diameter <1 cm)	Large individual skin lesion (diameter ≥5 cm)
Location of lesion feasible for local treatment	Size or location of lesion such that local treatment is not feasible
Nonexposed skin (ie, not cosmetically important)	Lesion on face, including ears, eyelids, or lips; fingers, toes, or other joints; or genitalia
Immunocompetent host	Immunocompromised host (especially with respect to cell-mediated immunity)
Lesion(s) resolving without prior therapy	Clinical failure of local therapy Unusual syndromes: leishmaniasis recidivans, diffuse CL, or disseminated CL



Simple clinical wisdom
&
Risk benefit analysis



Leishmaniose cutanée disséminée

- >10 lésions
- 0.2 to 3.9% des cas de LC au Brésil, 0.5-1% chez les voyageurs européens
- 29-44% atteinte muqueuse
- 30-76% d'échec thérapeutique
- Rechercher une immunodépression sous jacente

Guery, *Plos NTD*, 2021

Jirmanus , *Am J Trop Med Hyg* , 2012

Morizot, *Clin Infect Dis*, 2013

Rosa, *Drug Development Research*, 2011

Le plus souvent la LC c'est....



Enfant, 8 ans,

Retour du Sénégal (Juin-Aout)

Lésion croûteuse du nez

Diagnostic de *L. major* fait par PCR sur biopsie cutanée

Quel traitement proposez-vous? (QROC)

Paromomycine locale en crème

Paromomycine locale dans le traitement de la leishmaniose cutanée

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

RESEARCH ARTICLE

Self-application of aminoglycoside-based creams to treat cutaneous leishmaniasis in travelers

Oussama Mouri¹, Cléa Melenotte², Romain Guéry³, Camille Cotteret⁴, Arnaud Schweitzer-Chaput⁴, Alice Perignon⁵, Marc Thellier¹, Emmanuelle Bourrat^{6,7,8}, Florentia Kaguelidou⁹, Jean Yves Siriez¹⁰, Denis Malvy^{11,12}, Jean-Pierre Gangneux¹³, Alexandre Duvignaud^{11,12}, Christophe Ravel¹⁴, Salvatore Cisternino¹⁵, Janet Ransom¹⁶, Eric Caumes^{17,18}, Olivier Lortholary^{2,19}, Max Grogil^{20,21}, Pierre Buffet²²

Merged analysis of both groups
40 patients treated with either paromomycin-gentamicin or paromomycin only

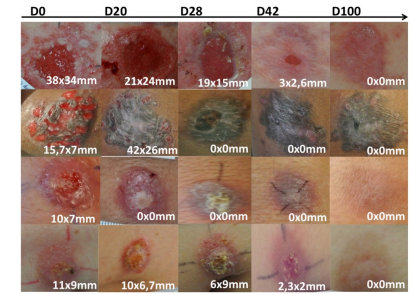
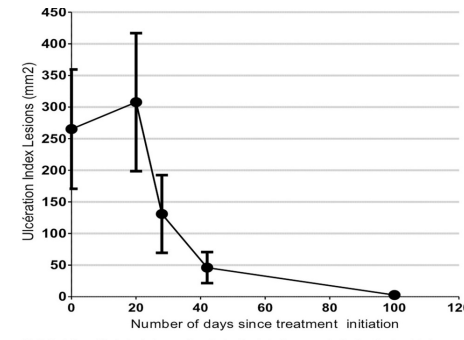


Fig 4. Summary in pictures of the evolution of the index lesion of patients treated with cream over the time during the study. The squares in green indicates patients who meet the criterion for final clinical cure of the index lesion.

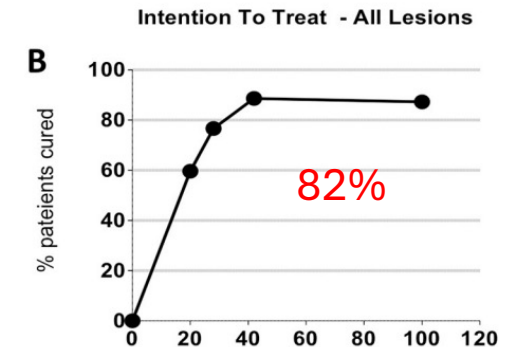
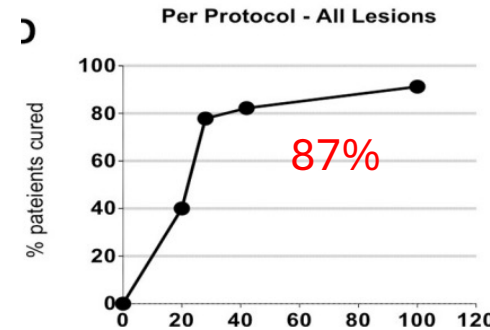


Fig 1. Study flowchart for Group 1 & 2.

Avantages : indolore, auto-applicable, faible cout
Inconvénients: peu disponible, non standardisé

Vous êtes appelé en consultation pour un patient au retour d'un séjour à Mexique de 3 mois dans le Yucatan, il présente une lésion de l'oreille douloureuse et suintante qui évolue défavorablement depuis 2 mois.

Vous suspectez?

- A. Polychondrite chronique atrophiante
- B. Chondrite à *S. aureus* et *P. aeruginosa*
- C. « chiclero's ulcer » causé par *L. mexicana*
- D. Infection à *L. donovani*



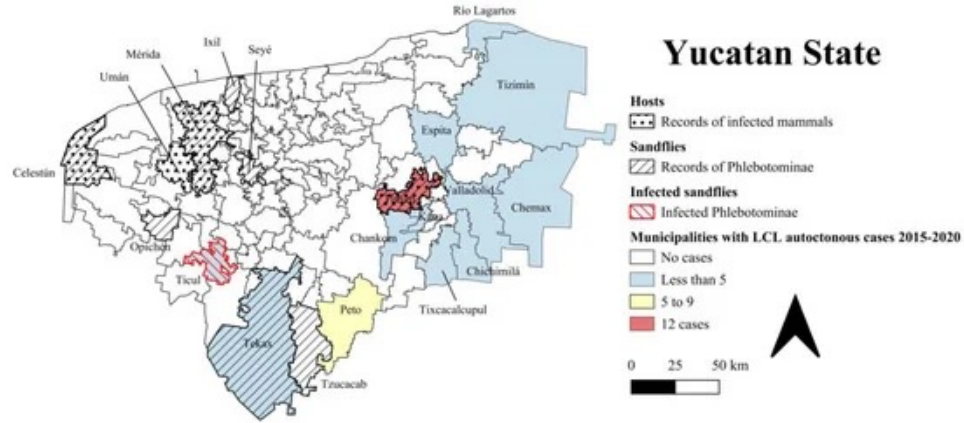
Vous êtes appelé en consultation pour un patient au retour d'un séjour à Mexique de 3 mois dans le Yucatan, Il présente une lésion de l'oreille douloureuse et suintante qui évolue défavorablement depuis 2 mois date de son retour.



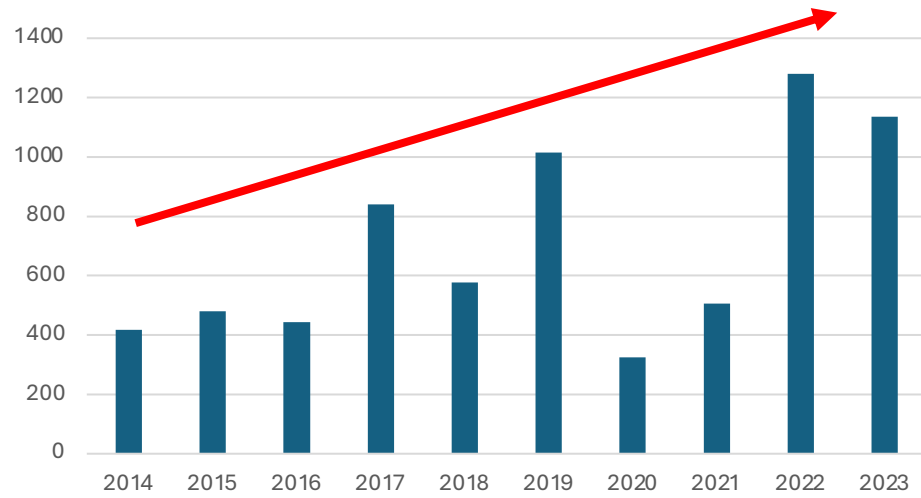
Parmi les propositions suivantes la quelle est exacte?

- A. Polychondrite chronique atrophiante
- B. Chondrite à *S. aureus* et *P. aeruginosa*
- C. « chiclero's ulcer » causé par *L. mexicana*
- D. Infection à *L. donovani*

Emergence de Leishmaniose cutanée, Mexique, Yucatan



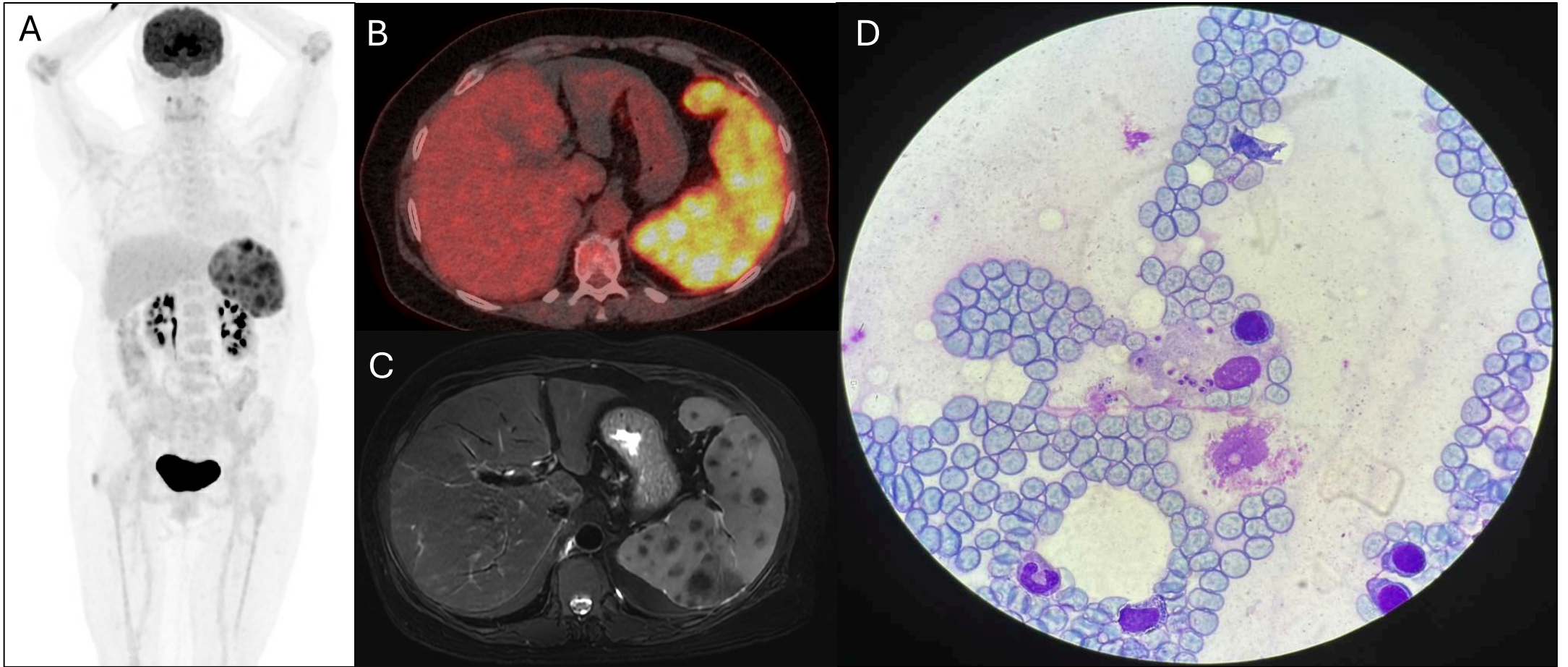
Nombre de cas



Surge in Imported Cutaneous Leishmaniasis Cases from Mexico in 2023 Series

Characteristics of patients with imported ACL from Mexico due to <i>L. mexicana</i> in 2023 (n = 6)						
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Gender	Female	Male	Female	Female	Female	Male
Age in years	31	23	33	41	31	28
Country of origin	Russia	Mexico	Germany	France	France	Belgium
Reason for travel	Expat	Native	Tourism	Expat	Tourism	Tourism
Immuno-suppression	No	No	No	No	No	No
Exposure	Quintana Roo	Quintana Roo	Chiapas	Quintana Roo	Chiapas, Yucatan	Yucatan
Approx. duration of illness (weeks) before diagnosis	15	4	20	16	12	16
Clinical characteristics						
Number of lesions	1	1	2	1	1	6
Main lesion type	Ulcer	Plaque	Papules	Ulcer	Ulcer	Ulcer
Main lesion size (cm)	2	3	3	1	3	5
Localisation	Leg	Ear	Arm	Arm	Leg	Multiple
Description therapy	1. Keto 2. p.L.A	1. MLF 2. p.L.A. 3. syst.A.	1. p.L.A	1. Fluco	1. Paro	1. Fluco 2. MLF 3. syst.A. 4. Paro
Cure	Yes	Under follow-up	Under follow-up	Lost to follow-up	Yes	Yes
Cases 1, 2, and 3 were managed in Berlin, cases 4, 5, and 6 were managed in France.						
All cases except for case 3 had a precise travel history that extended to the 'Tren Maya' geographical areas.						
Abbreviations: syst.A., systemic antimony; MLF, miltefosine; Keto, Ketoconazole; Fluco, fluconazole; p.L.A., perilesional antimonials; Paro, topical paromomycin.						

Femme, 53, polyarthrite rhumatoïde (corticoïdes, méthotrexate et anti-TNF-alpha), fièvre prolongée évoluant depuis 2 mois associée à une pancytopénie. Elle a voyagé il y a 6 mois au Portugal. Le PET scanner montre des nodules hypermétaboliques, le frottis de moelle osseuse les images suivantes.

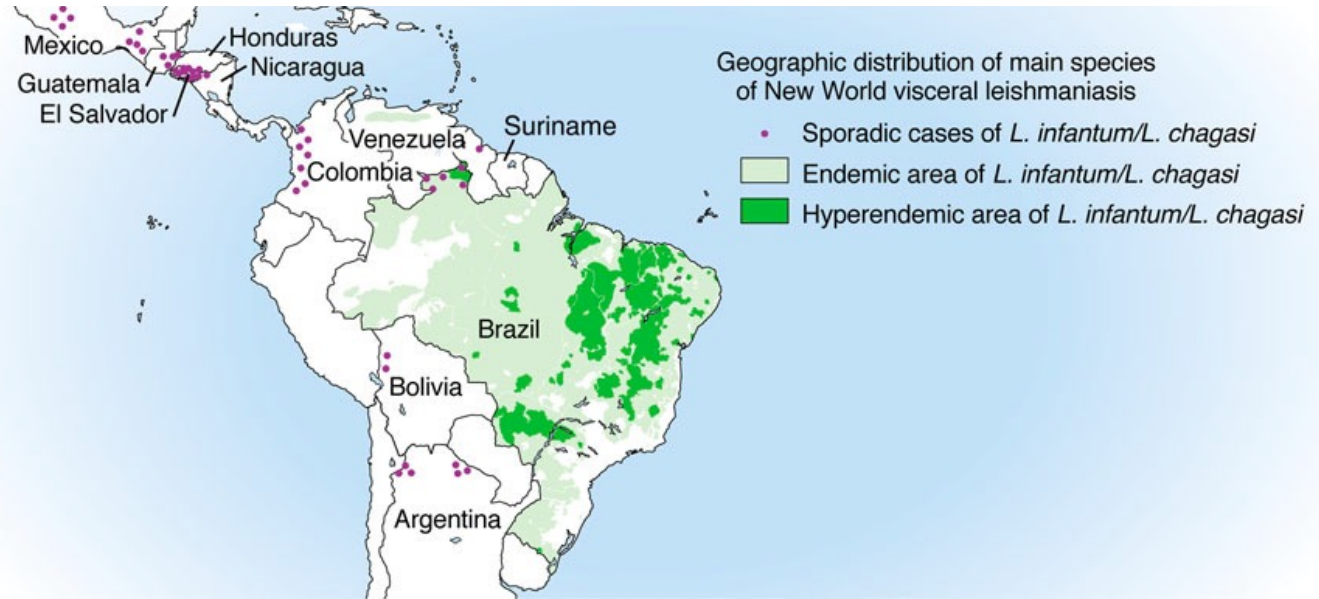
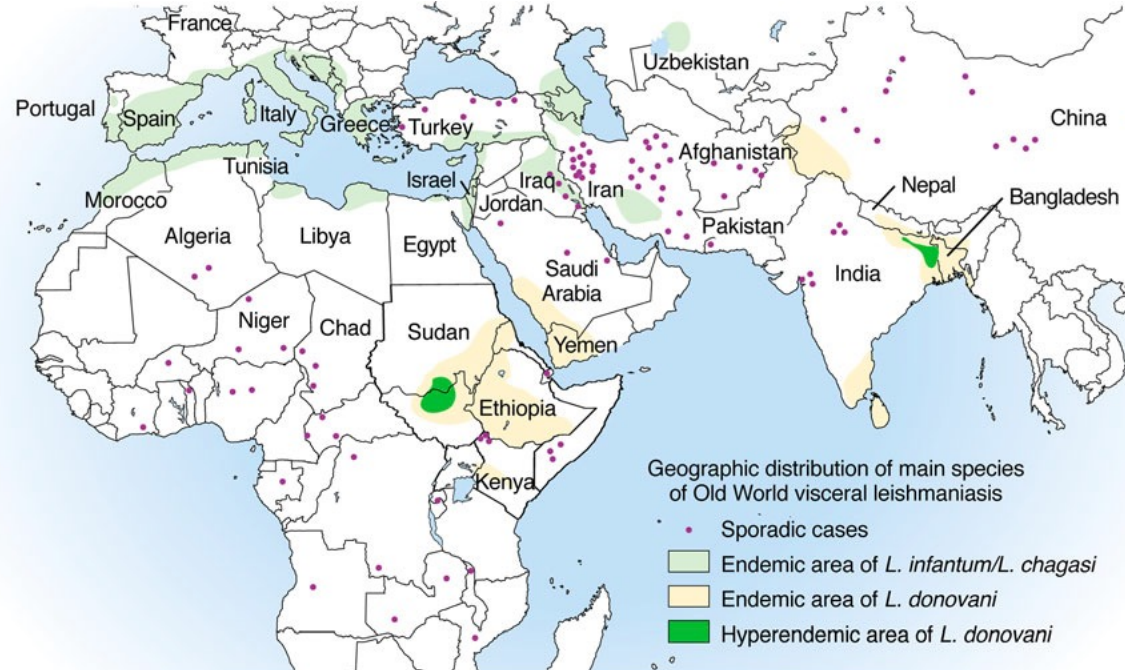


Quel traitement proposez-vous à cette patiente?

Quel traitement proposez-vous?

Amphotéricine B liposomale

La Leishmaniose viscérale



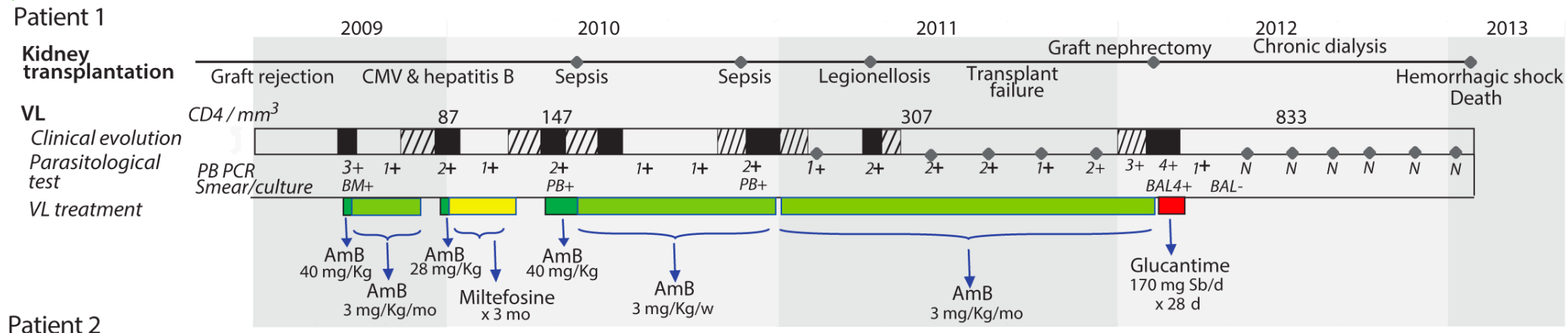
Visceral leishmaniasis ^f								
VL	Treatment of choice	Liposomal amphotericin B ^g	AmBisome	Astellas	IV	FDA-approved regimen, if immunocompetent ^h : 3 mg/kg/day on days 1–5, 14, and 21 (total dose 21 mg/kg) FDA-approved regimen, if immunosuppressed ^h : 4 mg/kg/day on days 1–5, 10, 17, 24, 31, and 38 (total dose 40 mg/kg)	Yes, for this indication	See XIX regarding other regimens that have been used in various settings. For treatment of VL in immunocompetent ^h persons with VL acquired in East Africa, regimens with total doses ≥ 40 mg/kg may be needed.

Leishmaniose viscérale

≈100 000 nouveaux cas par an
 2 espèces: *L. infantum* & *L. donovani*
 Pancytopénie fébrile et hépatosplénomégalie
 Mortelle si non traitée

Rechutes chez les patients immunodéprimés

46-60% VIH, 24% TOS et 8% de rechutes multiples



Patient 2

Antinori, *Lancet*, 2008
 Bourgeois, *HIV Medicine*, 2010
 Morizot, *Plos NTD*, 2015
 Lachaud, *Clin Infect Dis*, 2009

Leishmaniose

Viscérale

1. Maladie surtout européenne
2. PCR sang quantitative d'abord

3. **AmBisome**

- **20 mg/kg cumulés chez l'immunocompétent**
- 40 mg/kg cumulés chez l'immunodéprimé

3. Traitement parfois compliqué chez l'immunodéprimé

(bien contrôler la charge avant de démarrer une prophylaxie 2aire)

Cutanée

1. **Lésion infiltrée prolongée inexpliquée**

2. Qualité du prélèvement local

3. Bénéfice-risque difficile à déterminer car maladie souvent (pas tj) peu grave

4. Traitement local souvent possible

5. Association *L infantum*

Immunodépression Atteinte muqueuse

N'hésitez pas à nous contacter



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

CNR Leishmania

Diagnostic biologique

Déclaration de cas

Conseil thérapeutique

Informations pratiques

Accès rapide

Dr Christophe Ravel, Pr. Laurence Lachaud
Tél. 04 67 33 23 50, [e-mail](#)

- Institut National de la Transfusion Sanguine & Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

Pr. Pierre Buffet
Tél. 06 26 16 68 11 / 01 44 49 31 13, [e-mail](#)

Dr Cléa Melenotte

Tél. 01 42 19 26 63, [e-mail](#) clea.melenotte@aphp.fr

- Centre Hospitalier de Cayenne – Andrée Rosemon, Guyane

Dr Romain Blaizot, [e-mail](#)

Merci pour votre attention

