

ANNEE 2020

N°

L'ACTINOMYCOSE : UNE MALADIE RARE EN TRANSPLANTATION RENALE ?

**ACTINOMYCOSIS: AN INFREQUENT DISEASE IN RENAL TRANSPLANT
RECIPIENTS?**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 7 février 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Célia Rousseau
Née le 10 Août 1991
A Nîmes

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

L'ACTINOMYCOSE : UNE MALADIE RARE EN TRANSPLANTATION RENALE ?

**ACTINOMYCOSIS: AN INFREQUENT DISEASE IN RENAL TRANSPLANT
RECIPIENTS?**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 7 février 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Célia Rousseau
Née le 10 Août 1991
A Nîmes

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline	
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Sécolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président et Directrice : Pr Christiane MOUSSON

Membres : Pr Lionel PIROTH,
Pr Hervé DEVILLIERS,
Dr Mathieu BLOT

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A l'issue de la rédaction de ce travail de thèse, je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon Jury :

A Madame le Professeur Mousson,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat, soutenue lors de ma demande d'année recherche. Merci de m'avoir confié ce sujet de thèse et de me faire l'honneur d'en être la directrice et présidente.

A Monsieur le Professeur Piroth,

Merci de m'avoir fait découvrir les rudiments de la maladie infectieuse et d'avoir permis à ce travail d'aboutir.

A Monsieur le Professeur Devilliers,

Merci d'avoir accepté de prendre sur ton temps pour lire mon travail et de m'avoir accompagnée lors de mon stage en Médecine Interne afin que j'apprenne les fondements de cette spécialité.

A Monsieur le Docteur Blot,

Merci d'avoir accepté de prendre sur ton temps pour m'accompagner le jour ma thèse mais aussi lors de mes six mois en maladie infectieuse.

Je tiens aussi à remercier les co-auteurs de cet article qui ont accepté de s'impliquer dans le recueil des données de mon travail. Je remercie également Christian Jacquelinet, Laurent Martin et Catherine Neuwirth pour leur aide dans la confection de cet article ainsi que Suzanne Rankin pour sa relecture.

Je tiens aussi à dire MERCI :

A Monsieur le Professeur Rebibou,

Merci pour votre appui, votre encouragement et votre accompagnement au cours de mon internat et notamment concernant la réalisation de mon inter-CHU et de mon Master 2.

A l'ensemble de l'équipe de néphrologie du CHU de Dijon,

Merci à Mathieu, Pierre Henri, Gilbert, Manu, Samir, Nabil, Zara et Charline pour le temps que vous m'avez consacré lors de mon apprentissage de la néphrologie.

Merci aussi à l'ensemble de l'équipe para-médicale de néphrologie sans qui, aucune prise en charge ne pourrait aboutir.

A l'ensemble des équipes rencontrées au cours de mes stages,

Je tiens à vous remercier car chacune des équipes qui m'ont encadrée, que ce soit en maladies infectieuses ou en médecine interne du CHU de Dijon ou bien en réanimation ou en néphrologie à l'hôpital de Châlon sur Saône, car vous avez tous contribué à ma formation médicale et m'avez permis de faire grandir mes connaissances et mon amour de la Médecine.

A tous les mes co-internes,

Je souhaite remercier tous mes co-internes de néphrologie (avec une spéciale dédicace à Elise !) et tous ceux que j'ai rencontrés au cours de mes stages car ce fut un plaisir de travailler ensemble et surtout de se retrouver autour d'un verre... ou d'un « escape game ».

Et surtout, à ma famille et mes amis,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ce parcours sinueux et caillouteux, depuis la 1^e année de médecine jusqu'à aujourd'hui. Vous avez tous contribué à faire de moi le Médecin que je suis et vous continuerez à façonner le Médecin que je serai...

Table des matières

Table des tableaux	11
Liste des abréviations	12
1. Introduction de l'article	13
1.1 Préambule	13
1.2 Le transplanté rénal, un patient aux lourdes comorbidités	13
1.2.1 Le terrain d'insuffisant rénal chronique terminal	13
1.2.2 La transplantation induit un état d'immunodépression	13
1.2.3 Les causes de mortalité en greffe rénale	14
1.3 Les particularités des infections chez les patients greffés rénaux	15
1.3.1 Épidémiologie globale des infections après transplantation	15
1.3.2 Évolution du risque infectieux après la transplantation	15
1.3.3 La prévention recommandée	16
1.3.4 La corrélation entre le risque infectieux et le risque de rejet	16
1.4 L'actinomyose, une maladie infectieuse méconnue	18
1.4.1 Description du pathogène	18
1.4.2 Épidémiologie	18
1.4.3 La prise en charge de l'actinomyose	18
1.4.4 Données concernant l'actinomyose chez les immunodéprimés.	19
2. Article	20
Abstract	22
Keywords	22
2.1 Introduction	23
2.2 Materials and methods	23
2.3 Results	24
2.4 Discussion	25
2.5 Conclusion	27
CONCLUSIONS	31
Bibliographie	32
Annexe 1	37

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des cas d'actinomyose observés chez des transplantés rénaux en France entre 2000 et 2017 (Table 1: Features of actinomycosis observed in adult renal transplant recipients in France from 2000 to 2017) _____ 29

Tableau 2 : Revue de la littérature des cas d'actinomyose chez des patients transplantés d'organes solides (Table 2: literature review of actinomycosis cases in solid organ transplant recipients) _____ 30

Liste des abréviations

ATG : thymoglobulines

CD : cluster of differentiation (groupe de différenciation)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

KDIGO : kidney disease – improving global outcome (maladie rénale – amélioration des résultats globaux)

IFN : interféron

IL : interleukine

IV : intraveineux

MALDI-TOF : matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (spectrométrie de masse à désorption-ionisation laser assistée par matrice)

mTOR inhibitors : mammalian target of rapamycin inhibitors (inhibiteurs des mTOR)

PAMPs : pathogen associated molecular pattern

PCR : polymerase chain reaction (amplification en chaîne par polymérase)

PNN : polynucléaire neutrophile

PO : per os

REIN : réseau épidémiologie, information, néphrologie

rRNA : ribosomal ribonucleic acid (acide ribonucléique ribosomal)

SAL : sérum antilymphocytaire

spp : *species plurimae*

TNF : tumor necrosis factor

VZV : virus varicelle zona

1. Introduction de l'article

1.1 Préambule

La transplantation rénale est la meilleure option thérapeutique en cas d'insuffisance rénale chronique terminale en termes de survie et de qualité de vie (1). Selon le dernier rapport de l'Agence de la Biomédecine (2), le nombre de patients greffés rénaux avec un greffon fonctionnel était de 41 273 en 2018 dont 3 567 nouveaux greffés au cours de cette année. À 10 ans, pour des patients greffés entre 2007 et 2017, le taux de survie du receveur était de 73,6% (72,7%-74,5%) pour des greffons issus de donneurs décédés contre 88,6% (86%-90,7%) pour des greffons issus de donneurs vivants et le taux de survie du greffon était de 59,2% (58,3%-60,1%), tous donneurs confondus.

1.2 Le transplanté rénal, un patient aux lourdes comorbidités

1.2.1 Le terrain d'insuffisant rénal chronique terminal

Selon le rapport du registre REIN 2017 (3), en France, la prévalence nationale brute de l'insuffisance rénale chronique terminale est de 1 294 par million d'habitants. L'âge médian est de 65 ans. Cette population présente de nombreuses comorbidités puisque 42,6% des dialysés en 2017 sont diabétiques, 60,4% ont au moins une comorbidité cardio-vasculaire et 23,3% sont obèses. Ce terrain à haut risque, associé aux complications inhérentes à l'insuffisance rénale chronique dont la dénutrition, l'inflammation persistante et l'anémie font le lit du stress oxydant à l'origine d'une moins bonne réponse vaccinale (4) et d'un surrisque infectieux et oncologique. Ainsi, plusieurs équipes (5,6) ont mis en évidence un état d'immunosénescence chez les patients dialysés chroniques (modification du répertoire T au profit des lymphocytes T CD8 mémoires, raccourcissement des télomères impliquant une diminution des capacités de prolifération cellulaire...). De plus, selon l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale (glomérulonéphrite extra-membraneuse, vascularite, maladie de Goodpasture...), des traitements immunosuppresseurs ont pu être nécessaires auparavant. Par conséquent, les patients éligibles à une greffe rénale sont immunodéprimés et possèdent de nombreuses comorbidités cardio-vasculaires de par leur passé d'insuffisant rénal chronique.

1.2.2 La transplantation induit un état d'immunodépression

Après la greffe, l'état d'immunodépression est accru par le traitement immunosuppresseur indispensable à la prévention du rejet de greffe allogénique. En effet, le fond génétique différent entre donneur et receveur explique que le receveur puisse s'immuniser contre des antigènes portés par le greffon, principalement contre les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Ainsi, deux types de rejet peuvent survenir dans les suites d'une greffe :

le rejet cellulaire et le rejet humoral. Le rejet cellulaire, médié par les lymphocytes T est actuellement bien prévenu par le traitement immunosuppresseur (7), comportant classiquement une phase d'induction au moment de la greffe puis une phase d'entretien, à vie (8). Le traitement d'induction repose sur, selon le risque de rejet, de la thymoglobuline (ATG) ou du basiliximab (anticorps monoclonal anti-CD25) associé à une corticothérapie forte dose. Le traitement d'entretien comprend, le plus souvent, sur une tri-thérapie composée de corticoïdes faible dose, d'anti-calcineurines (tacrolimus ou ciclosporine) et d'anti-métabolites (mycophénolate mofétil). Des inhibiteurs des mTOR (everolimus ou sirolimus) peuvent aussi être adjoints. Toutes ces molécules agissent sur les lymphocytes T, soit par déplétion, soit par inhibition de prolifération, soit par inhibition des signaux de co-stimulation nécessaires à l'interaction entre la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T. Leurs propriétés immunosuppressives sont à l'origine d'un surrisque infectieux et cancérigène chez les patients greffés (9). Néanmoins, leur risque oncogène est à nuancer et dépend de chaque molécule. En effet, les anti-calcineurines et l'ATG sont pourvoyeurs de cancers alors que les inhibiteurs des mTOR sont plutôt protecteurs. De plus, ces traitements ont de nombreux effets secondaires cardio-vasculaires (9). Malheureusement, puisqu'ils agissent seulement sur le lymphocyte T, ils ne préviennent que médiocrement le rejet humoral, médié par les lymphocytes B. Ce rejet reste à l'heure actuelle la première cause de perte de greffon (10).

1.2.3 *Les causes de mortalité en greffe rénale*

Le passé d'insuffisant rénal chronique et la iatrogénie expliquent que les trois premières causes de mortalité en greffe rénale soient cardio-vasculaires (18,7 à 31,4%), infectieuses (12,9 à 17,1%) et oncologiques (3,8 à 12%) (11–13). De manière intéressante, Awan *et al* (14) a repris l'évolution des causes de mortalité avec greffon fonctionnel, à 1 an et à 10 ans d'une greffe rénale réalisée entre 1996 et 2014 aux États-Unis. Cette étude couvre une période de vieillissement des patients ayant accès à la greffe (10% de personnes de plus de 65 ans en 2004 contre 18,4% en 2016 aux États-Unis) et de changement de traitement immunosuppresseur, au profit de l'ATG en induction (50% des greffes en 2005 contre 70% en 2016 aux États-Unis). Il en ressort que la mortalité toutes causes à 1 an de greffe a diminué de 4,1% à 2,5% alors que celle à 10 ans de greffe reste stable dans le temps, aux alentours de 28%. Comme décrit précédemment, les trois premières causes de mortalité avec greffon fonctionnel sont respectivement cardio-vasculaires, infectieuses et cancéreuses. Néanmoins, il a été identifié que la mortalité cardio-vasculaire tend à diminuer alors que la mortalité par cancer tend à augmenter à 1 an comme à 10 ans. La mortalité d'origine infectieuse est stable au cours des deux périodes étudiées. L'étude des registres européens (15,16) a, quant à elle, retrouvé un taux de survie

après 5 ans de transplantation de 87,8% (87,3%-88,3%) pour des patients greffés entre 2003 et 2007, significativement meilleur que dans la cohorte antérieure (entre 1998 et 2002) où la survie à 5 ans était de 86,9% (86,3%-87,4%). Il a été confirmé que la mortalité de cause cardiovasculaire est en diminution et qu'il existe un risque de décès d'origine infectieuse 31,5 (IC 95% 29,6-33,4) fois plus élevé chez les transplantés rénaux que dans la population générale, tout comme un risque de décès par cancer 1,7 (IC 95% 1,6-1,8) fois plus élevé.

Les complications infectieuses sont donc actuellement la deuxième cause de décès chez les transplantés rénaux. Cela explique qu'il est nécessaire de mieux comprendre ce risque afin de proposer une prise en charge précoce et adaptée à nos patients, voire de le prévenir.

1.3 Les particularités des infections chez les patients greffés rénaux

1.3.1 Épidémiologie globale des infections après transplantation

En transplantation rénale, les infections sont fréquentes. À titre d'exemple, la cohorte multicentrique française de Scemla et al (17) a retrouvé une incidence d'infections de 42% en 7 ans de suivi post transplantation. Dans 82,2% des cas, l'infection était d'origine bactérienne, principalement due aux entérobactéries (28,1%), au staphylocoque (7%) et aux entérocoques (4,4%). Dans 14% des cas, l'origine était virale avec l'identification de VZV, CMV et BK virus. Sa localisation était préférentiellement urinaire (38,4%), pulmonaire (24,5%) et bactériémique (8,2%). Ces données françaises sont superposables à celles retrouvées sur le continent américain (18).

Concernant les épisodes infectieux mortels, ils sont d'origine bactérienne dans plus de 80% des cas (16,19) et de localisation pulmonaire ou septicémique. Les facteurs associés à un décès d'origine infectieuse fréquemment retrouvés dans la littérature sont l'âge avancé, le diabète, une longue période de dialyse (> 2 ans) avant la transplantation, une dysfonction du greffon dès la première année post greffe, une dénutrition et le diabète (16,19).

1.3.2 Évolution du risque infectieux après la transplantation

Le risque infectieux chez les greffés d'organes solides est jugulé par le délai post transplantation puisqu'il est étroitement corrélé à l'état d'immunodépression du patient. Cet état dépend de l'intensité du traitement immunosuppresseur et de son microbiome, modifié par ses hospitalisations récentes (20). Ainsi, le risque infectieux post transplantation peut être divisé en trois phases. Dans le mois suivant la transplantation, le risque infectieux est surtout lié à des germes nosocomiaux du fait de l'hospitalisation récente ayant nécessité des procédures invasives (chirurgie, cathéters...) et aux germes transmis par le donneur. Le risque infectieux est alors le plus élevé (21). Dans les un à douze mois suivants la transplantation,

l'immunosuppression étant toujours forte, les risques sont surtout liés aux réactivations d'infections latentes dont le CMV et aux germes opportunistes dont la pneumocystose. Après un an de transplantation, le risque infectieux diminue (21) et les germes mis en jeu sont plutôt communautaires.

Cette chronologie du risque infectieux est vraie pour toute transplantation d'organe solide, même si le risque est plus ou moins marqué selon la nature de l'organe transplanté (21). Ainsi, il est possible de définir une stratégie de prévention du risque infectieux en transplantation d'organes solides.

1.3.3 La prévention recommandée

Puisque le risque infectieux est corrélé à la nature de l'organe transplanté, la stratégie de prévention diffère selon l'organe. En transplantation rénale, les KDIGO de 2009 (8) recommandent tout d'abord un dépistage infectieux. Ainsi, l'ensemble des patients sur liste d'attente bénéficient de sérologies virales (VIH, VHB, VHC, EBV) et d'une recherche d'un foyer infectieux latent, notamment pour la tuberculose. De plus, le calendrier vaccinal est mis à jour.

En post transplantation, selon le risque infectieux lié aux statuts sérologiques du donneur et du receveur, une prophylaxie anti-CMV est débutée et une surveillance rapprochée de la virémie CMV et EBV sont initiées. Pendant les 6 premiers mois, une prophylaxie anti-pneumocystose est introduite, le plus souvent par Cotrimoxazole. De plus, une surveillance rapprochée de la virémie et de la virurie BK virus sont réalisées pendant les 6 premiers mois.

Un dernier volet de la prévention repose sur le développement de tests permettant d'évaluer l'état d'immunosuppression afin de réadapter le traitement avant la survenue de l'épisode infectieux. A l'heure actuelle, ces outils sont surtout du domaine de la recherche et certaines équipes tentent de développer des scores de stratification des risques de rejet et infectieux (22) alors que d'autres mettent au point des tests fonctionnels, par exemple via la mesure de la capacité de sécrétion d'IFN- γ (23).

1.3.4 La corrélation entre le risque infectieux et le risque de rejet

Outre les risques de décès et de séquelles inhérents à toute maladie infectieuse, les complications infectieuses du transplanté sont associées à un surrisque de rejet et inversement. Ainsi, le rejet d'organe est fréquemment suivi d'une infection puisque son traitement nécessite des immunosuppresseurs. D'ailleurs, il est recommandé par les KDIGO de 2009 (8) de reprendre les mesures préventives à visée anti-infectieuse suite au traitement du rejet. Cippà et al (22) a retrouvé dans la cohorte ELITE que 37% des patients qui faisaient un épisode

infectieux et un rejet d'organe dans les 2 premières années post-greffe, faisaient un rejet suivi d'une infection. A contrario, les épisodes infectieux sont un facteur de risque de rejet notamment du fait d'une diminution des traitements immunosuppresseurs au cours de l'épisode infectieux. Ainsi, 58% des patients de la cohorte ELITE (22) qui ont présenté les deux évènements ont fait un épisode infectieux suivi d'un rejet. Cependant, la corrélation entre épisodes infectieux et rejet ne se limite pas à la posologie du traitement immunosuppresseur. En effet, le risque accru de rejet après une infection peut aussi s'expliquer une rupture de la tolérance induite par l'épisode infectieux (24). Tout d'abord, les épisodes infectieux sont à l'origine du recrutement de l'immunité innée via la reconnaissance des PAMPs (pathogen associated molecular pattern) par les TLR (toll like récepteurs) présents sur les cellules immunitaires, endothéliales et épithéliales. Ce recrutement crée un environnement inflammatoire propice à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire dont l'IL6 et le TNF α qui vont inhiber l'action des cellules pourvoyeuses de tolérance dont les lymphocytes T régulateurs. Par conséquent, si le greffon est le site de l'infection, la tolérance est rompue. De plus, cet environnement est favorable à la maturation des cellules dendritiques, cellules présentatrices d'antigènes, qui vont à leur tour recruter les cellules de l'immunité adaptative, c'est-à-dire les lymphocytes T et B spécifiques de l'agent infectieux. La théorie de la « cross-reactivity » explique qu'en cas de similarité antigénique entre l'agent infectieux et des molécules HLA allogéniques, l'épisode infectieux est à l'origine du développement d'une réserve de lymphocytes T et B mémoires alloréactifs. La cross réactivité est souvent rencontrée lors d'épisodes viraux (CMV, EBV...). Le rejet pourra alors se développer à l'occasion d'une réactivation virale qui entraînera une prolifération du contingent mémoire (le plus souvent T) spécifique du virus et alloréactif. Une autre hypothèse explique la susceptibilité aux rejets dans les suites immédiates de l'infectieux. Il s'agit de la théorie de l'activation lymphocytaire B « bystander ». Dans ce cas, une population de lymphocytes B mémoires non spécifiques de l'agent infectieux mais allogénique est recrutée et activée par les PAMPs. Elle sera à l'origine de la sécrétion d'anticorps spécifiques du greffon et d'un rejet humoral.

Les infections sont donc une préoccupation quotidienne du transplantateur. Le terrain immunodéprimé des patients transplantés explique qu'il est nécessaire de connaître les infections rares. Parmi elles, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'actinomyose.

1.4 L'actinomyose, une maladie infectieuse méconnue

1.4.1 Description du pathogène

L'actinomyose est une infection rare due à une bactérie anaérobie Gram positive endogène. Cette dernière a été décrite pour la première fois par Kruse, en 1896 (25) et depuis, plus de 40 espèces d'*Actinomyces* ont été découvertes (26). Ainsi, la taxonomie des *Actinomyces* est complexe et en perpétuelle modification. Chez l'homme, ils sont présents dans l'ensemble du tube digestif, le tractus génito-urinaire et sur la peau. Leur site de colonisation préférentiel est la cavité buccale au sein de laquelle ils jouent un rôle déterminant dans le développement de la plaque dentaire. Ainsi, dès l'âge de 2 mois, un tiers des nourrissons sont porteurs d'une colonisation buccale à *A.odontolyticus*. Les espèces responsables de cette colonisation se diversifient avec l'âge mais *A.odontolyticus* reste la plus représentée (25). Par ailleurs, les *Actinomyces* ont été retrouvés dans des sites normalement non colonisés, comme les poumons, dans des situations pathologiques telles que la tuberculose pulmonaire ou la mucoviscidose.

1.4.2 Épidémiologie

La prévalence de l'actinomyose est estimée entre 1/300 000 à 1/500 000 (26,27) mais diffère selon les pays et les époques. L'espèce la plus fréquemment responsable de la maladie est *A.israelii* (25,26) suivie d'*A.naeslundii*, d'*A.viscosus* et d'*A.odontolyticus* (28). Certaines espèces possèdent un tropisme particulier, souvent lié à leur site de colonisation. À titre d'exemple, *A.israelii* et *A.gerencseriae* sont responsables de 70% des actinomyoses oro-cervicales alors que *A.meyeri* et *A.odontilyticus* ont une propension à la dissémination hématogène qui, bien que rare, est à l'origine d'actinomyoses pulmonaires ou abdomino-pelviennes (25,29). Cette infection affecte tous les âges et prédomine chez les hommes. Elle est 10 fois plus fréquente en milieu rural qu'en milieu urbain (30). Elle est favorisée par les corps étrangers tels que les dispositifs intra-utérins, mais aussi certains traitements tels que les bisphosphonates et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (25). D'autres facteurs favorisants sont liés au mode de vie, comme le manque d'hygiène bucco-dentaire, le tabagisme actif et l'éthylisme chronique. Au profit d'une brèche cutanéomuqueuse, le portage devient maladie. Cette brèche est fréquemment secondaire à une extraction dentaire puisque la colonisation buccale est quasi systématique. Elle peut aussi être consécutive à une laparotomie, notamment pour les localisations abdomino-pelviennes ou à un traitement d'un foyer infectieux profond.

1.4.3 La prise en charge de l'actinomyose

L'expression clinique de l'actinomyose est variée car tous les organes peuvent en être la cible (31), soit par contamination directe au profit d'une brèche cutané-muqueuse, soit après dissémination hémotogène. Les localisations les plus fréquentes sont cervico-faciales (50%) (29) puis abdomino-pelviennes (20%) et pulmonaires (15-20%) (27,29). Néanmoins, des cas d'actinomyose cutanée, péricardique, neurologique et disséminée ont été rapportés (25). Sa présentation clinique hétérogène et sa progression très lente expliquent que l'actinomyose est une infection difficile à diagnostiquer. Elle peut notamment mimer une masse tumorale, comme le rapporte Kim et al (32) dans sa série de 60 cas d'actinomyoses pulmonaires où le premier diagnostic évoqué était, dans un tiers des cas, le cancer pulmonaire.

Le diagnostic de certitude repose sur deux axes : la mise en évidence du germe et l'histologie. La mise en évidence du germe peut se faire par culture du foyer infectieux, spectrométrie de masse ou PCR, alors que l'histologie, quant à elle, met en évidence des grains de sulfure et des filaments (25–27). Dans les faits, les analyses bactériologiques du foyer infectieux retrouvent le plus souvent une infection polymicrobienne (30).

Le traitement repose sur une antibiothérapie dont la durée est mal codifiée mais souvent longue car les *Actinomyces* forment un biofilm créant un environnement peu permissif aux antibiotiques (33). De plus, ces bactéries sont intrinsèquement résistantes au Métronidazole et le plus souvent sensibles aux Pénicillines expliquant que l'Amoxicilline soit l'antibiotique de choix pour les traiter (25). Un traitement chirurgical peut y être adjoind si nécessaire.

1.4.4 Données concernant l'actinomyose chez les immunodéprimés.

En France, seulement deux études rapportent des cas d'actinomyoses chez des patients immunodéprimés (34,35). L'état d'immunodépression était défini par la présence d'un diabète non contrôlé, d'un cancer ou d'une hémopathie sous chimiothérapie, d'une infection par le VIH et la prise d'un traitement immunosuppresseur quelle qu'en soit la cause. Pierre et al (35) rapportait une mortalité due à l'actinomyose significativement plus élevée chez les patients immunodéprimés de sa cohorte par rapport à ceux qui ne l'étaient pas.

Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a décrit de particularités de l'actinomyose chez les patients transplantés d'organes solides. Nous avons donc conduit une étude visant à décrire les facteurs favorisants, l'expression clinique, le traitement et le pronostic des actinomyoses chez les greffés rénaux.

2. Article

Actinomycosis: an infrequent disease in renal transplant recipients?

Manuscript published in transplant infectious disease in 2018

Celia Rousseau¹ (MD), Lionel Piroth² (MD, PHD), Vincent Pernin³ (MD), Elisabeth Cassuto⁴ (MD), Isabelle Etienne⁵ (MD), Ahmed Jeribi⁴ (MD), Nassim Kamar⁶ (MD, PHD), Claire Pouteil-Noble⁷ (MD, PHD), Christiane Mousson¹ (MD, PHD)

¹Department of Nephrology and Transplant Federation, François Mitterrand University Hospital, Dijon, France

²Department of Infectiology, François Mitterrand University Hospital, Dijon, France

³Department of Nephrology, Lapeyronie University Hospital, Montpellier, France

⁴Department of Nephrology, Pasteur University Hospital, Nice, France

⁵Department of Nephrology, Bois-Guillaume University Hospital, Rouen, France

⁶Department of Nephrology and Organ Transplantation, Rangueil University Hospital, INSERM U1043, IFR-BMT, Paul Sabatier University, Toulouse, France

⁷Department of Nephrology and Transplantation, Hospital Edouard Herriot, Lyon I University, Lyon, France.

Corresponding author: Celia Rousseau

CHU François Mitterrand, 14 rue Paul Gaffarel, 21 000 Dijon, France.

Email: celia.rousseau@laposte.net. Phone: +33380293434. Fax: +33380293296.

Author contributions statement:

Celia Rousseau, Christiane Mousson and Lionel Piroth conceived the survey to collect informations. Vincent Pernin, Elisabeth Cassuto, Isabelle Etienne, Ahmed Jeribi, Nassim Kamar and Claire Pouteil-Noble provided data of their patients. Celia Rousseau wrote the manuscript with the support of Christiane Mousson. All authors contribute to the final manuscript. Christiane Mousson supervised the project.

Running title: C. Rousseau: *Actinomyces* and transplantation

Acknowledgements:

We would like to thank Christian Jacquelinet, INSERM U1018, Agence de Biomédecine, Direction Médicale et Scientifique, 1 avenue du Stade de France, 93 212 Saint Denis La Plaine (France), Laurent Martin, Department of Pathology, and Catherine Neuwirth, Department of Microbiology, Dijon University Hospital (France) for their help and their appraisal. We would also like to thank Suzanne Rankin from Dijon University Hospital for proofreading.

Abstract

Actinomycosis is a rare and heterogeneous infection involving Gram-positive anaerobic bacteria, which are commensals in the oral cavity and digestive tract. Only four cases of actinomycosis in renal transplant recipients have been reported to date. We performed a retrospective study in French renal transplantation centers to collect data about actinomycosis, patients and transplantation. Seven cases were reported between 2000 and 2017; mean age was 55.7 years, and prevalence of actinomycosis was 0.02%. Median time between transplantation and infection was 104 months (4 to 204 months). Locations of actinomycosis were cervicofacial (n=2), pulmonary (n=2), abdominopelvic (n=2) or cutaneous (n=1). Two patients (28.5%) had acute kidney injury. Diagnosis was made possible by microbiology (71%) or histopathology (filaments and sulfur granules) (14%) of the infection site. The suspected gate of entry for the infection was dental (57%), abdominal (28.5%) or through the sinuses (14%). All patients were treated with amoxicillin for 30 to 200 days (median duration of 115 days), and clavulanic acid was added for 28.5% of cases. Three patients (43%) required surgery. All patients, except one, recovered completely after a few months. Actinomycosis is a rare, slow, progressive disease in French renal transplant recipients. The location and clinical features of this infection are miscellaneous. Global and renal outcomes do not seem to be affected by actinomycosis.

Keywords

actinomycosis, kidney transplantation, immunosuppression

2.1 Introduction

Actinomycosis is a rare infection caused by a commensal anaerobic Gram-positive bacteria. In the 1970s, the incidence of actinomycosis in the general population in Cleveland was one per 300 000 (0.00033%). Currently, thanks to improved dental hygiene, the incidence is about one per 500 000 (0.0002%) in developed countries (26,27). The oral cavity, gastrointestinal tract and foreign objects such as intrauterine contraceptive devices are colonized by *Actinomyces*. A breach in the skin or mucosa is the opportunity for *Actinomyces* to become an invasive disease. There are a number of different clinical features (26,27). The most frequent infection locations are the cervicofacial (50%), abdominopelvic (20%) or thoracic (15-20%) regions (27,29).

Unlike nocardiosis, actinomycosis is mainly reported in immunocompetent patients, though both diseases are due to bacteria that belong to the same order, Actinomycetales.

Kidney transplantation is complicated by high rates of infectious morbidity and mortality owing to immunosuppressive drugs and a history of chronic disease. More, infections can be complicated by transplant rejections because immunosuppressive drugs are frequently lowered and immune response is modified via toll-like receptor activation (24).

The aim of this study is to assess the risk factors, features, treatment and outcome of actinomycosis in kidney transplant recipients.

2.2 Materials and methods

All adult French renal transplantation centers were contacted to collect cases of actinomycosis from 2000 to 2017. Patient, actinomycosis and kidney transplantation data were obtained. We collected data related to risk factors recognized in the literature (obesity, diabetes, alcoholism, chronic pulmonary disease, intrauterine contraceptive device (26,27,29,30,32)), time between renal transplantation and actinomycosis occurrence, time between hospitalization and infectious diagnosis, *Actinomyces* species, infectious gate of entry, clinical features and blood tests at admission, diagnosis criteria (histopathology or microbiology), immunosuppressive regimen and treatment management. Global and renal outcomes were studied after a two-year follow-up. Prevalence of actinomycosis in French kidney transplant recipients between 2000 and 2017 was established using the data base CRISTAL, which is managed by the French Biomedicine Agency, 1 Avenue du Stade de France, 93212 Saint Denis La Plaine (France).

2.3 Results

Twenty-one of 35 (65%) French renal transplantation centers joined this study. Seven cases were collected for a total of six males and one female, with a mean age of 55.7 years. Prevalence of actinomycosis was estimated at 0.02% because 34 268 renal transplant recipients were followed in the 21 centers interested in this study, according to the CRISTAL data base.

The main characteristics of our seven cases are summarized in Table 1. Two patients were overweight (body mass index > 25). No patient had diabetes, alcohol abuse, history of chronic pulmonary disease or an intrauterine device. One patient (case 7) had a history of post-transplant lymphoma, which was diagnosed 8 years before actinomycosis.

The kidney donors were deceased in 71.5% of the cases. Immunosuppressive induction therapy was antithymocyte globulin (n=5), daclizumab (n=1) or basiliximab (n=1). Immunosuppressive drugs at diagnosis included corticosteroids, calcineurin inhibitors, and anti-metabolites. One patient was treated by mTor inhibitors. The median time between kidney transplantation and actinomycosis was 104 months (4 to 204 months).

The median time between the onset of actinomycosis symptoms and diagnosis was 914.5 days (4 to 1825 days). Actinomycosis infections were located in the pulmonary (n=2), cervicofacial (n=2), cutaneous (n=1) or abdominopelvic (n=2) regions. Three patients (43%) had fever upon admission, and one of them experienced weight loss. Two patients had acute kidney injury upon admission according to the KDIGO definition. Overall, 57% of cases had an increase in C-reactive protein (median of 92.5 mg/l (range 61.7-123.2); interquartile range: 61.5) or an increase in leucocyte count (median of 13.1 G/l (range 12.1-14.1); interquartile range: 1,95). Five cases (71%) of actinomycosis were diagnosed with microbiology by bacterial culture of the infectious site on surgical puncture or by bronchoalveolar lavage; two cases (14%) were diagnosed with histopathology of the infectious site via biopsies, which highlighted sulfur granules and filaments on hematoxylin and eosin coloration. The *Actinomyces* species identified were *A.meyeri* (n=1), *A.turensis* (n=1), *A.odontolyticus* (n=1), *A.naeslundii* (n=1) and *A.graerenitzii* (n=1). The suspected infectious gate of entry was dental (57%), digestive (28.5%) or through the sinuses (14%).

Treatment was amoxicillin (clavulanic acid was associated in 28.5% of cases), except for case 1 in which the patient was allergic to penicillin and was therefore prescribed macrolides for two

months. Median antibiotic duration was 115 days (30 to 200 days). Surgical treatment (drainage or resection of the infected tissue) was necessary in 43% of cases.

Case 4 died within 1 month of infection. Death was promoted by a post transplantation B-cell lymphoma. Case 2, who had no pulmonary history, was diagnosed with pulmonary actinomycosis and progressed to chronic pulmonary fibrosis. The other cases were resolved within 6 months without infectious sequelae or relapses over 2 years of follow-up. Neither transplant rejection nor chronic renal failure were identified. The two cases that had acute renal failure at diagnosis recovered.

2.4 Discussion

This study is the first review of actinomycosis cases in renal transplant recipients. To our knowledge, up until now, only eight cases of actinomycosis have been reported in solid organ transplant recipients (Table 2): 4 cases in kidney transplantation (36–39), 2 cases in liver transplantation (40,41), 1 case in lung transplantation (42) and 1 case in heart and lung transplantation (42).

Prevalence of actinomycosis, calculated using the French data base CRISTAL, is 0.02% in our population of kidney transplant recipients between 2000 and 2017. Unfortunately, no data are available on the prevalence of actinomycosis in the French immunocompetent population over this period. However, previous data, in various populations, suggested lower prevalence, between 0.0002% and 0.0003%. Therefore, actinomycosis prevalence might be increased hundredfold in kidney transplant recipients.

In our study, and in the literature, actinomycosis affects three times more men than women (3 for 1), at approximately 40-50 years of age (26,29,32). Obesity seems to be a risk factor shared in the general population and in our study. The time lapse between the appearance of the first symptoms and diagnosis may be long because actinomycosis progresses slowly and adequate microbiology or histopathology methods are required. Case 5 was diagnosed five years after the appearance of a palatine mass, which shows that actinomycosis may be mistaken for cancer or other progressive infections such as tuberculosis (34).

More than 40 species of *Actinomyces* (26) are known. The most frequent is *A.israelii*. The location of actinomycosis infection is correlated with the species and can be promoted by

foreign objects (30). Actinomycosis lacks virulence, and dissemination is mostly locoregional (29,43), with a high risk of abscess or fistula. The lack of virulence could be explained by the production of a biofilm composed of exopolysaccharides (33,44). This biofilm increases host phagocytic cells without fully eliminating the bacteria (33,44) and creates local inflammation with neutrophil diapedesis (33). Furthermore, co-infecting bacteria, which occur frequently with Streptococci, Staphylococci or anaerobic bacteria (30), and granulomatous organization decrease phagocytic activity in the host (29,33). However, no co-infection was reported in our study. Acquired immunity is also involved. Sosroseno (45) reports that an inhibition of CD4 cells in murine Peyer's patch stops the production of specific antibodies in the case of infection due to *A. viscosus*. In transplant patients, immunosuppressive drugs induce lower rates of CD4+. This is a possible risk factor for actinomycosis, as is untreated dental colonization before grafting, as seen in case 6.

The diagnosis of actinomycosis is confirmed with histopathology or microbiology analysis of the infectious site. Direct examination may reveal the presence of non-spore Gram-positive rods. However, *Actinomyces* is identified by culture in only 50% of cases (27) because these bacteria are slow-growing (5-20 days), require anaerobic culture (blood agar media at 35–37°C) conditions (26), are often co-infected (29) and respond quickly to antibiotic treatment. Identification is performed either by specific biochemical profiling with a commercial kit (API A 20, bioMérieux, SA, France) or by mass Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF) (26,29,30). When species-level identification of *Actinomyces* isolates fails by conventional methods, 16S rRNA gene sequencing is sometimes performed (46). Furthermore, the presence of the *Actinomyces* species in blood cultures can be due to contamination or a migration from colonized sites without genuine actinomycosis infection (43). Histopathological examination usually shows an abscess with purulent inflammation surrounded by granulomatous inflammation and fibrosis. Staining with hematoxylin and eosin reveals, in the abscess, solid nodules (known as sulfur granules) with filamentous structures visible at the periphery. These morphologic findings are typical of actinomycosis species. *Actinomyces* are found only in nodules and not in the surrounding inflammation. Both *Actinomyces* species and *Nocardia* species are filamentous bacteria, with branching segments that often vary positive or negative on Gram staining (47).

In the literature, treatment is lengthy, despite preserved sensitivity to penicillin (48), because *Actinomyces* lead to avascular infectious lesions (48) in tissue cages (33). In 2000, Russo (28) recommended high doses of intravenous penicillin for two to six weeks, followed by high doses

of oral penicillin for six to twelve months to prevent relapse. Several authors (35,49–51) are now in agreement on a recommendation for a shorter treatment and a lower dose in the case of an early diagnosis. Antibiotic treatment duration has to be adjusted to the location of infection, the severity of the lesion and patient history. Early treatment of co-infecting bacteria should take priority (26,50). Thus, Park (50) and Smith (48) recommend starting treatment with amoxicillin and clavulanic acid to extend the antibiotic spectrum. If the patient has a penicillin allergy, they can be treated with tetracycline or cephalosporin (48). Surprisingly, surgery for drainage is more common in renal transplant recipient than in the general population. However, surgery should be avoided, except in cases of hemoptysis (50) or abscess, because it often leads to a large surgery. In Pierre's study (35), surgery did not change the duration of antibiotic treatment. Global outcome is good regardless of immunosuppressive status. We reported one death, with concomitant diagnosis of B-cell lymphoma (case 4). Pierre (35) reported a mortality rate of 30% in his cohort of 20 immunosuppressed patients with actinomycosis, but 6 out of 7 deaths were due to malignant underlying disease. In the general population, global outcome is excellent, except for cerebral infection wherein mortality reaches 28% (26). In renal transplant recipients, renal outcomes did not seem affected. No graft rejection was observed in our study but one rejection, three months after actinomycosis and related to discontinuation of calcineurin inhibitors, was reported by Valero (37).

2.5 Conclusion

Actinomycosis is a rare, slow, progressive disease in French renal transplant recipients, but its prevalence seems increased in kidney transplant recipients in comparison with previous values in general population. Clinical features are unspecific, and actinomycosis can be confused with neoplasms or with other slow progressive infections such as tuberculosis. Bacterial co-infection can be observed. Bacteriological diagnosis is still difficult, despite technical improvements (gene sequencing and MALDI-TOF). A long course of penicillin is the main treatment for actinomycosis, with surgery, if necessary. The duration of antibiotic therapy is debatable and has to be adapted to the severity of onset, location of the infection and patient history. In renal transplantation, the global outcome is good and relapse is rare. Actinomycosis does not seem to increase graft rejection rates, and renal outcome is excellent regardless of immunosuppressive drugs, as long as the patient is not suffering from lymphoma. However, any sites of *Actinomyces* colonization must be eradicated before and after transplantation to

prevent the development of this disease. Finally, actinomycosis can be considered a surrogate marker of immunosuppression.

Case - year at diagnosis	Age (years) sex	Time between onset of clinical features and diagnosis (days)	Actinomycosis location	Suspected gate of entry	<i>Actinomyces</i> species	Treatment - duration	Time since transplantation (months)	Outcome
Case 1 2001	66 M	90	cervico-facial (tongue)	dental	-	vibramycin – 2 months	4	recovery
Case 2 2005	69 M	-	pulmonary	dental	<i>A. odontolyticus</i>	amoxicillin – 6 months	180	pulmonary fibrosis
Case 3 2006	60 M	4	duodenal	digestive	-	amoxicillin +/- clavulanic acid – 1 month	36	recovery
Case 4 2013	66 F	7	jejunal and colic vaginal fistula	digestive gynecological	<i>A. turencis</i>	trimethoprim-sulfamethoxazole and amoxicillin – 1 month	22	death within one month of infection (lymphoma B)
Case 5 2016	58 M	825	cervico-facial (naso-oro-pharyngeal)	dental	<i>A. naestlundii</i>	rifampicin and amoxicillin 6 months then amoxicillin only, ongoing	204	recovery
Case 6 2017	41 M	4	cutaneous (thigh)	dental	<i>A. meyeri</i>	amoxicillin +/- clavulanic acid – 6 months	17	recovery
Case 7 2017	30 M	4	pulmonary	maxillary sinusitis	<i>A. graevenitzii</i>	penicillin G 28 days then amoxicillin, ongoing	102	recovery

Table 1: Features of actinomycosis observed in adult renal transplant recipients in France from 2000 to 2017

M=male; F=female

Publication	Sex Age (years)	Organ grafted time since transplantation (months)	Location	Gate of entry	<i>Actinomyces</i> <i>species</i>	Treatment	Outcome
Sims et al (7) 2007	M 47	kidney 1,5	posterior glottic	oral (post-intubation)	<i>A.spp</i>	penicillin for 3.5 months and tracheostomy	recovery
Valero et al (8) 2006	M 53	kidney 180	colic abscess	digestive (diverticulum)	<i>A.israelii</i>	amoxicillin for 12 months and left colectomy	recovery graft rejection because of decrease in dose of cyclosporine A
Leach et al (9) 2002	M 72	kidney 54	recto-colic abscess	digestive (diverticulum)	<i>A.spp</i>	cephalosporin for 3 months and left colectomy	recovery
Rivera et al (10) 1994	F 52	kidney 24	inferior maxillary	-	<i>A.israelii</i>	penicillin for 4 weeks, then amoxicillin for 3 months	recovery
Laish et al (11) 2011	M 57	liver 72	ileocolic abscess	digestive	<i>A.spp</i>	fluoroquinolone and amoxicillin and clavulanic acid for 10 days and colectomy	recovery
Galania et al (12) 2003	M 47	liver 6	pulmonary	oral (post-intubation)	<i>A.spp</i>	penicillin for 3 weeks, then amoxicillin for 6 months	recovery
Bassiri et al (13) 1996	M 61	lung 10	pulmonary	-	<i>A.odontolyticus</i>	penicillin for 6 months	recovery
Bassiri et al (13) 1996	M 43	lung and heart 1	mediastinal	oral (post-intubation)	<i>A.odontolyticus</i>	penicillin for 51 days	death due to acute respiratory distress

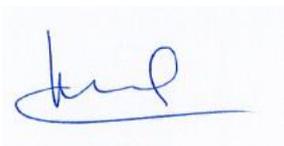
Table 2: Literature review of actinomycosis cases in solid organ transplant recipients.

M=male; F=female

CONCLUSIONS

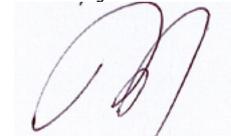
L'actinomyose est une infection rare, même chez les personnes immunodéprimées comme les transplantés rénaux. Son incidence globale est actuellement en diminution probablement du fait de l'amélioration de l'hygiène dentaire et des recommandations de changement de dispositif intra-utérin tous les cinq ans. Le diagnostic positif bactériologique reste difficile malgré l'amélioration des techniques (amplification en chaîne par polymérase et spectrométrie de masse). Le traitement repose sur une antibiothérapie prolongée basée sur les pénicillines, parfois associée à une prise en charge chirurgicale. La durée de l'antibiothérapie est controversée et doit être adaptée à la gravité des lésions initiales, à la localisation infectieuse et au terrain du patient. Le pronostic global de l'actinomyose est bon et le taux de rechute après un traitement bien conduit est proche de zéro. En transplantation rénale, l'actinomyose ne compromet pas le pronostic rénal et n'est pas à l'origine d'un surrisque de rejet. Par contre, elle peut être considérée comme un marqueur d'immunosuppression et doit faire rechercher une co-infection.

Le Président du jury,



Pr. C. MOUSSON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 12 Décembre 2019
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes: Systematic Review of Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2093–109.
2. Agence de la Biomédecine. [page consultée le 03/10/19]. Organes-greffe rénale, [en ligne]. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale>
3. France rein. [page consultée le 03/10/19]. Les données du rapport REIN 2017 sont publiées, [en ligne]. <https://www.francerein.org/actualites/23-les-donnees-du-rapport-rein>
4. Verkade MA, van de Wetering J, Klepper M, Vaessen LMB, Weimar W, Betjes MGH. Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):614–21.
5. Betjes MGH, Langerak AW, Van Der Spek A, De Wit EA, Litjens NHR. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(2):208–17.
6. Carrero JJ, Stenvinkel P, Fellström B, Qureshi AR, Lamb K, Heimbürger O, et al. Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients. *J Intern Med*. 2008 Mar;263(3):302–12.
7. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):450–62.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
9. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2227–43.
10. Sellarés J, Freitas DG de, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388–99.
11. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu J-W, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011 Jan 27;91(2):225–30.
12. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed Graft Function and the Risk for Death with a Functioning Graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan

1;21(1):153–61.

13. El-Husseini A, Aghil A, Ramirez J, Sawaya B, Rajagopalan N, Baz M, et al. Outcome of kidney transplant in primary, repeat, and kidney-after-nonrenal solid-organ transplantation: 15-year analysis of recent UNOS database. *Clin Transplant*. 2017;31(11):e13108.
14. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472–81.
15. Pippias M, Jager KJ, Kramer A, Leivestad T, Sánchez MB, Caskey FJ, et al. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):831–41.
16. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, Diez JA, Carrero JJ, Couchoud C, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun;30(6):1028–37.
17. Scemla A, Perrier MC, Lortholary O, Girerd S, Kerleau C, Garrigues V, et al. Natural History and Determinants of Infectious Complications after Kidney Transplantation: A Nationwide Prospective Population Based Cohort. *Transplantation*. 2018 Jul;102:S316.
18. Cowan J, Bennett A, Fergusson N, McLean C, Mallick R, Cameron DW, et al. Incidence Rate of Post-Kidney Transplant Infection: A Retrospective Cohort Study Examining Infection Rates at a Large Canadian Multicenter Tertiary-Care Facility. *Can J Kidney Health Dis [En ligne]*. 2018 Sep 12;5 [page consultée le 25/10/19]. Disponible sur internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6136109/>
19. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 07;13(5):755–62.
20. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856–79.
21. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):964–71.
22. Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, Gelder T van, Mueller NJ, Cao CA, et al. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2213–20.
23. Mian M, Natori Y, Ferreira V, Selzner N, Husain S, Singer L, et al. Evaluation of a Novel Global Immunity Assay to Predict Infection in Organ Transplant Recipients. *Clin Infect*

Dis. 2018 Apr 17;66(9):1392–7.

24. D’Orsogna L, van den Heuvel H, van Kooten C, Heidt S, Claas FHJ. Infectious pathogens may trigger specific allo-HLA reactivity via multiple mechanisms. *Immunogenetics*. 2017 Aug;69(8–9):631–41.
25. Könönen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):419–42.
26. Eschapasse E, Hussenet C, Bergeron A, Lebeaux D. [Respiratory infections caused by slow-growing bacteria: *Nocardia*, *Actinomyces*, *Rhodococcus*]. *Rev Mal Respir*. 2017 Jun;34(6):661–71.
27. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ*. 2011 Oct 11;343:d6099.
28. Russo TA. Agents of actinomycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia:: Churchill Livingstone 5th ed. 2000.2645vp.
29. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014;7:183–97.
30. Boyanova L, Kolarov R, Mateva L, Markovska R, Mitov I. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiol*. 2015;10(4):613–28.
31. García-García A, Ramírez-Durán N, Sandoval-Trujillo H, Romero-Figueroa MDS. Pelvic Actinomycosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017;2017:9428650.
32. Kim SR, Jung LY, Oh I-J, Kim Y-C, Shin K-C, Lee MK, et al. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: cases of 94 patients. *BMC Infect Dis*. 2013 May 14;13:216.
33. Yamane K, Nambu T, Yamanaka T, Ishihara K, Tatami T, Mashimo C, et al. Pathogenicity of exopolysaccharide-producing *Actinomyces oris* isolated from an apical abscess lesion. *Int Endod J*. 2013 Feb;46(2):145–54.
34. Bonnefond S, Catroux M, Melenotte C, Karkowski L, Rolland L, Trouillier S, et al. Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. *Medicine*. 2016 Jun;95(24):e3923.
35. Pierre I, Zarrouk V, Noussair L, Molina J-M, Fantin B. Invasive actinomycosis: surrogate marker of a poor prognosis in immunocompromised patients. *Int J Infect Dis*. 2014 Dec;29:74–9.
36. Sims HS, Heywood BB. Post-transplant actinomycosis of the posterior glottis involving both vocal processes. *Otolaryngol - Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007 Dec;137(6):967–8.

37. Valero R, Rodrigo E, Ruiz JC, González-Cotorruelo J, Lastra P, López-Rasines G, et al. Abscess colon diverticular disease produced for *Actinomyces israelii* in a renal transplant recipient. *Nefrol Publicacion*. 2007;27(4):511–3.
38. Leach TD, Sadek SA, Mason JC. An unusual abdominal mass in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2002 Dec;4(4):218–22.
39. Rivera M, Marcén R, Aguilera A, Fernández-Lucas M, Quereda C, Carrillo R, et al. Facial actinomycosis in a renal transplant patient. *Nephron*. 1994;68(1):149–50.
40. Laish I, Benjaminov O, Morgenstern S, Greif F, Ben-Ari Z. Abdominal actinomycosis masquerading as colon cancer in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2012 Feb;14(1):86–90.
41. Galaria II, Marcos A, Orloff M, Miele L, Bozorgadeh A, Kovach S, et al. Pulmonary actinomycosis in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2003 Jun 15;75(11):1914–5.
42. Bassiri AG, Girgis RE, Theodore J. *Actinomyces odontolyticus* thoracopulmonary infections. Two cases in lung and heart-lung transplant recipients and a review of the literature. *Chest*. 1996 Apr;109(4):1109–11.
43. Jeffery-Smith A, Nic-Fhogartaigh C, Millar M. Is the Presence of *Actinomyces* spp. in Blood Culture Always Significant? *J Clin Microbiol*. 2016 Apr;54(4):1137–9.
44. Nair PNR, Brundin M, Sundqvist G, Sjögren U. Building biofilms in vital host tissues: a survival strategy of *Actinomyces radidentis*. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod*. 2008 Oct;106(4):595–603.
45. Sosroseno W, Bird PS, Gemmell E, Seymour GJ. The role of CD4+ and CD8+ T cells on antibody production by murine Peyer’s patch cells following mucosal presentation of *Actinomyces viscosus*. *Oral Microbiol Immunol*. 2006 Dec;21(6):411–4.
46. Lynch T, Gregson D, Church DL. Species-Level Identification of *Actinomyces* Isolates Causing Invasive Infections: Multiyear Comparison of Vitek MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) to Partial Sequencing of the 16S rRNA Gene. *J Clin Microbiol*. 2016 Mar;54(3):712–7.
47. Moskowitz SM, Shailam R, Mark EJ. Case 25-2015. *N Engl J Med*. 2015 Aug 13;373(7):657–67.
48. Smith AJ, Hall V, Thakker B, Gemmell CG. Antimicrobial susceptibility testing of *Actinomyces* species with 12 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Aug;56(2):407–9.
49. Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):444–7.

50. Park JY, Lee T, Lee H, Lim H-J, Lee J, Park JS, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with pulmonary actinomycosis. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 9;14:10.
51. Kolditz M, Bickhardt J, Matthiessen W, Holotiuk O, Höffken G, Koschel D. Medical management of pulmonary actinomycosis: data from 49 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr;63(4):839–41.

Annexe 1: questionnaire envoyé aux centres de transplantation français afin de recueillir les données relatives à l'actinomyose

Recueil des cas d'actinomyoses chez des adultes transplantés rénaux en France métropolitaine

1/Caractéristiques générales :

- *Genre :
- *Date de naissance :
- *Ville d'hospitalisation :
- *Nom de l'auteur pour la publication de l'article :
- *Date d'entrée en hospitalisation pour l'actinomyose :
- *Poids (kg) à l'entrée en hospitalisation : kg
- *Taille (cm) à l'entrée en hospitalisation : cm
- *Délai approximatif entre l'entrée en hospitalisation et le diagnostic d'actinomyose :

2/A propos de la greffe rénale :

- *Date de la greffe rénale :
- *Poids le jour de la greffe (en kg) : kg
- *Type de donneur (cadavérique/vivant) :
- *Antécédent de greffe rénale antérieure (nombre et date de greffe) :
- *Créatininémie de base en $\mu\text{mol/L}$:
- *Traitement d'**induction** à la greffe :

Molécule ₁

¹Si SAL : Nombre total d'ampoules reçues :

- *Traitement immunosuppresseur à l'entrée du séjour hospitalier pour actinomyose :

Molécule	Posologie journalière en mg

3/Terrain :

- == Diabète (Précisez le type 1 ou 2 :))
- == Éthylisme chronique
- == Pathologie pulmonaire chronique (Précisez l'atteinte (ex : BPCO, Dilatation des bronches...) :))
- == Dispositif intra-utérin (année de pose :))

4/Signes généraux au moment du diagnostic :

- Fièvre
- Amaigrissement (perte de poids en kg :)
- Anorexie

5/Biologie à l'entrée en hospitalisation :

Hémoglobine en g/dl	
Leucocytes en G/l	
Plaquettes en G/l	
PNN en G/l	
Lymphocytes en G/l	
Fibrinogène en g/l	
CRP en mg/l	
Créatininémie en µmol/L	

6/Localisation de l'actinomyose :

- Atteinte cervico-faciale (Précisez la localisation (ex : sinusienne, dentaire...) :)
- Atteinte pulmonaire
- Atteinte digestive (Précisez la localisation (ex : caecale, hépatique...) :)
- Atteinte génitale
- Autre :

7/Espèce d'Actinomyose retrouvée :

8/Examen complémentaire ayant permis le diagnostic d'actinomyose :

- Anatomopathologie
- Examen direct sur ponction
- Culture sur ponction
- PCR 16-S sur ponction

9/Porte d'entrée probable pour l'actinomyose :

- Dentaire
- Tube digestif
- Tractus génital
- Autre :

10/Traitement médical de l'actinomyose :

Merci de remplir le tableau avec l'ensemble des lignes d'antibiothérapie reçues par le patient au cours de cette hospitalisation (que ce soit à visée probabiliste ou documentée) :

Molécule	Posologie moyenne journalière en mgj	Voie (IV ou PO)	Date de début	Date de fin	Motif de changement de ligne

1Posologie moyenne : moyenne des doses d'antibiothérapie reçues pour cette ligne de traitement.

2Motif : adaptation à l'antibiogramme, effet indésirable (précisez le type)...

11/Traitement chirurgical de l'actinomycose :

== Absent

== Drainage

== Lavage/parage

12/Impact de l'actinomycose sur la greffe :

	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
Evolution clinique ¹					
Créatininémie (µmol/l)					
Perte de fonction du greffon ²					
Rejets ³					
Récidive ⁴					
Décès (et sa cause) ⁵					

¹Persistance de signes locaux ou généraux, séquelles (précisez le type de séquelles), résolution totale.

²Répondre par oui ou non à la perte de fonction du greffon. *Si la réponse est oui*, la perte de fonction du greffon est-elle liée, selon vous à l'infection à Actinomyces ?

³Précisez s'il s'agit d'un rejet cellulaire ou humoral. Précisez si selon vous, le rejet en rapport avec l'épisode d'actinomycose.

⁴Nouvelle infection à Actinomyces après un intervalle libre.

⁵Précisez la cause du décès, notamment s'il est directement en lien avec l'actinomycose

⁶Délai depuis la date d'entrée en hospitalisation. Si le patient a été perdu de vue au cours du suivi, merci de le notifier dans le tableau.

TITRE DE LA THESE : L'actinomyose : une maladie rare en transplantation rénale ?

AUTEURS : Célia Rousseau, Lionel Piroth, Vincent Pernin, Elisabeth Cassuto, Isabelle Etienne, Ahmed Jeribi, Nassim Kamar, Claire Pouteil-Noble, Christiane Mousson.

RESUME :

L'actinomyose est une infection rare (1/300 000 à 1/1 000 000) et polymorphe, due à une bactérie anaérobie Gram positive, commensale de la cavité buccale et du tractus digestif. Seulement 4 cas d'actinomyose chez des patients greffés rénaux avaient été rapportés à ce jour. Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein des centres de transplantation rénale français afin de collecter les cas d'actinomyoses et leurs caractéristiques. Sept cas (6 hommes, 1 femme) ont été rapportés entre 2000 et 2017. L'âge moyen était de 55.7 ans et la prévalence de l'actinomyose de 0,02%. Le temps médian entre la transplantation et l'infection était de 104 mois (4 à 204 mois). Les localisations infectieuses étaient cervico-faciales (n = 2), pulmonaires (n = 2), abdomino-pelviennes (n = 2) et cutanée (n = 1). L'infection a été concomitante d'une insuffisance rénale aiguë pour deux patients (28,5%). Le diagnostic infectieux a été fait par microbiologie (71%) ou histologie (présence de filaments et de grains de sulfure) (14%) du site infectieux. La porte d'entrée suspectée était dentaire (57%), abdominale (28,5%) ou sinusale (14%). Tous les patients ont été traités par amoxicilline durant 30 à 200 jours (durée médiane de 115 jours) et de l'acide clavulanique était ajouté dans 28,5% des cas. Trois patients (43%) nécessitèrent une chirurgie. La guérison était totale, en quelques mois, pour six des sept patients. L'actinomyose est une maladie rare et lentement progressive chez les transplantés rénaux français. Sa localisation et les signes cliniques sont variés. L'actinomyose ne semble pas affecter le pronostic global ni rénal.

MOTS-CLES : actinomyose, transplantation rénale, immunosuppression