



## AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Vincent VINUELA**

le 26 mars 2018

**DU PATIENT AU MEDECIN, UNE INFORMATION MEDICALE GLOBALE AU SUJET DE  
LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE**

ETUDE DES COMPLICATIONS DE LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE CHEZ LES  
PATIENTS SUIVIS AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY DEPUIS 40 ANS

**Examineurs de la thèse :**

Roland JAUSSAUD	Professeur	Président
Pascal CHASTAGNER	Professeur	Juge
Marie-Thérèse RUBIO	Professeur	Juge
Maud D'AVENI - PINEY	Docteur	Juge
Fanny FOUYSSAC	Docteur	Directrice



**Président de l' Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU  
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL  
– Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*



*Je dédie cette thèse à :*

***Antonio Vinuela***

*et à*

***Rafael Chaufer-Vinuela***

*« L'héritage ne prédestine pas, il prédispose. »*

*« Rien ne se transmet qui ne fasse sens. »*

# **REMERCIEMENTS**

A notre Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur de Médecine interne

Chef de service de Médecine Interne et Immunologie clinique au CHRU de Nancy

*Cher professeur,*

*Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse.*

*Je vous adresse ma profonde gratitude pour votre aide précieuse et votre gentillesse.*

*Et merci de permettre la poursuite du suivi des patients atteints de granulomatose septique chronique de la pédiatrie vers la médecine adulte.*

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur de Pédiatrie

Chef de service d'Oncohématologie pédiatrique au CHRU de Nancy

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous adresse mes profonds remerciements pour avoir accepté de juger cette thèse.*

*Je vous suis reconnaissant de l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner et de votre disponibilité.*

*Merci pour votre sincérité et pour avoir permis d'organiser le relais entre pédiatrie et médecine adulte si important aux yeux des patients.*

A notre Maître et juge,

Madame le Professeur Marie-Thérèse RUBIO

Professeur en Hématologie

Professeur du service d'Hématologie au CHRU de Nancy

*Madame le Professeur,*

*Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.*

*Merci pour vos précieux conseils prodigués dans le cadre de ce travail.*

*Je suis honoré que vous représentiez la transplantation médullaire parmi mes juges.*

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Maud d'AVENI-PINEY

Docteur en Hématologie

Docteur du service d'Hématologie au CHRU de Nancy

*Madame le Docteur,*

*Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.*

A notre Juge et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Fanny FOUYSSAC,  
Docteur en Oncohématologie pédiatrique  
Docteur du service d'Oncohématologie pédiatrique au CHRU de Nancy

*Madame le Docteur,*

*Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger cette thèse.*

*Je vous remercie pour vos conseils avisés et votre bienveillance.*

*Merci également d'avoir été présente pendant tant d'années, que ce travail soit l'occasion de vous témoigner ma gratitude.*

A notre Maître et ami,

Monsieur le Professeur Pierre BORDIGONI  
Professeur d'Oncohématologie pédiatrique  
Professeur honoraire

*Monsieur le Professeur,*

*Je vous remercie pour les conseils que vous m'avez apportés aux prémices de ce travail.*

*Merci infiniment pour les années passées à vos côtés, pour votre compétence et votre disponibilité.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner ma gratitude pour tout ce que vous avez accompli.*



Au Professeur Alain FISCHER,

Professeur d'Immunologie pédiatrique  
Chef du service d'Immunologie et d'Hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades  
Médecin chercheur, titulaire de la chaire Médecine expérimentale au Collège de France  
Membre titulaire de l'Académie des sciences  
Membre titulaire de l'Académie de médecine  
Chevalier de l'Ordre national du Mérite

*Cher Professeur,*

*Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

*Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.*

*Au nom des patients, je vous remercie des progrès que vous avez apportés à la Recherche clinique.*

-----

Au Docteur Marie-Josée STASIA,

Docteur en biochimie et biologie moléculaire  
Maître de Conférences des Universités de Grenoble  
Responsable du Centre Diagnostic et Recherche sur la Granulomatose Septique Chronique au CHU de  
Grenoble

*Cher Docteur,*

*Merci de votre générosité et pour votre gentillesse.*

*Merci pour tous les progrès en Recherche fondamentale que vous avez apportés.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.*

A vous tous, mes Maîtres, je vous remercie sincèrement pour vos enseignements et pour votre gentillesse tout au long de mon parcours lors de mon internat. Vous m'avez appris la Médecine : à savoir être et à avoir les compétences nécessaires pour prodiguer de bons soins.

Au Docteur François TRUCHETET et à ses équipes,

Médecin dermatologue, chef du service de Dermatologie de Thionville

*Dr Truchetet, je vous remercie de votre rigueur et de votre justesse. Votre enseignement a toujours été exemplaire. Avoir participé au fonctionnement de votre service pendant 6 mois a été un réel plaisir. J'aurais aimé vous dire que la dermatologie n'a plus de secret pour moi mais ce n'est pas encore demain que je pourrai me passer des services d'un bon dermatologue.*

Au Docteur Pierre LEYENDECKER,

Médecin Généraliste, médecin de famille

*Pierre, merci de m'avoir fait connaître la médecine générale dans ce qu'elle a de meilleur. J'ai énormément appris à tes côtés, notamment sur tout ce que la faculté et l'hôpital n'enseignent pas. Merci de m'avoir laissé entrer dans ta famille, si bienveillante, que je remercie également. Pour la guitare, il va me falloir encore quelques années de perfectionnement...*

Au Docteur Cécile DI SANTOLO et à ses équipes,

Médecin généraliste, chef du service d'hospitalisation à domicile de l'agglomération nancéenne

*Cécile, merci de m'avoir accueilli chaleureusement au sein de l'HADAN. J'ai beaucoup appris sur le parcours-patient et sur un fonctionnement de la santé que j'ignorais. Qu'il s'agisse de régulation à distance ou des stratégies en santé, ce fut une belle découverte. Merci d'avoir supervisé mon mémoire (malgré mon approche très chaotique) et de m'avoir fait confiance.*

Au Docteur Aude VALANCE et à ses équipes,

Médecin urgentiste, chef de l'unité de post-urgences polyvalente du CHU de Nancy

*Aude, je te remercie pour mon dernier stage d'internat. L'UPUP m'a appris un lien ville-hôpital nouveau et à perfectionner ma formation. Merci pour ta gentillesse, ta compétence et ton énergie ! Tu as su t'entourer d'une super équipe. Merci d'avoir été présente.*

A ma famille,

A Camille,

*Pour ta présence quotidienne à mes côtés et pour veiller sur moi. A toi qui partage les bons comme les mauvais moments, que le bonheur jalonne toujours notre route.*

A mes parents, Annick et José,

*Pour vos valeurs transmises et votre soutien indéfectible. A vous qui avez toujours été présents dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci infiniment.*

A ma sœur Stéphanie et à Vivien,

*Pour votre présence et nos jours heureux. A vous qui êtes ma famille, vous représentez ce lien puissant qu'est le cocon familial.*

A Rafael,

*Pour ta joie de vivre. A toi pour qui je serai toujours présent. Que cet ouvrage puisse t'aider à t'épanouir sereinement.*

A mes grands-parents,

*A Tonio, à toi qui aurais aimé plus que quiconque être présent à la soutenance de ma thèse. Tu es présent dans nos cœurs. A Tonia, pour ta bonne humeur et ton rire permanent. A Angel, qui en fait damner plus d'un.*

A ma belle-famille,

*Pour m'avoir si gentiment accueilli en votre sein. A vous avec qui nous partageons de si bons moments.*

A mes oncles et tantes, cousins et cousines,

*Pour votre présence depuis tant d'années à mes côtés et pour nos rendez-vous familiaux. A Jérémy, pour ton courage et ta ténacité que je partage. A Michel, pour avoir toujours été là pour moi.*

A la famille Poux,

*Pour votre présence depuis si longtemps et votre soutien. A nos vacances si extraordinaires. Merci à Marie-Odile et Jean-Edouard d'être là. Une pensée émue pour Pierre-Alexandre.*

A la famille Vonderscher,

*Pour votre inconditionnelle présence à tous les événements marquants de ma vie. La famille s'agrandie et s'éloigne mais les cœurs restent proches.*

A Mona,

*Tu es celle qui aura été la plus présente et la plus assidue à ce travail de thèse. Merci de m'accompagner quotidiennement et de veiller sur moi.*

A mes amis,

A Matthieu et Clémence,

*A nos soirées et nos longues discussions enivrées ainsi qu'à notre amitié sincère. Merci de m'avoir fait être le témoin de votre union.*

A Olivier et Emilie,

*A nos études trop longues et à nos soirées trop courtes. Merci de partager ma vie avec votre formidable quatuor.*

A Vincent et Ségolène,

*A notre lien singulier et à nos discussions aussi sérieuses que loufoques. Merci de partager votre amitié ainsi que votre temps avec moi.*

A Etienne,

*A toi qui a partagé toutes mes études médicales depuis près de 15 ans. Nous avons su prendre le temps d'apprécier notre vie étudiante à sa juste valeur... Que notre vie professionnelle soit aussi enrichissante.*

A Christophe et Marie,

*A vous qui avez embauché un médecin remplaçant pas toujours présent, j'ai la joie de pouvoir vous compter parmi mes amis. Je suis heureux de vous avoir rencontrés.*

A Alice et Michelle,

*A vous qui représentez le service de soins palliatifs de Gentilly, ainsi que tous les autres, je vous remercie de votre gentillesse et de nos échanges toujours remplis d'humour.*

A tous mes amis,

*Que vous soyez proches ou loin aujourd'hui, merci de partager ou d'avoir partagé un bout de chemin avec moi.*

# SERMENT

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS _____	9
SERMENT _____	20
SOMMAIRE _____	21
DU PATIENT AU MEDECIN, UNE INFORMATION MEDICALE GLOBALE AU SUJET DE LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE _____	23
<b>Partie I : Données actuelles sur la granulomatose septique chronique _____</b>	<b>24</b>
I - Définition _____	24
II - Epidémiologie _____	24
III - Les grandes avancées dans l'histoire de la granulomatose septique chronique _____	25
IV - Bases biochimiques, physiopathologie et génétique _____	28
V - Diagnostic de la granulomatose septique chronique _____	46
VI – Focus sur les deux principaux germes responsables d'infections _____	63
VII - Les femmes vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X _____	77
VIII - Prise en charge médicale _____	79
IX - Suivi et surveillance recommandés _____	93
X - Les vaccinations _____	96
XI - Les interventions invasives _____	96
XII - Pronostic de la granulomatose septique chronique _____	97
XIII - Approche pratique de la granulomatose septique chronique _____	99
XIV - Conclusion _____	106
<b>Partie II : Granulomatose septique chronique, une approche simplifiée pour les non-initiés _</b>	<b>107</b>
I - Définitions de termes médicaux _____	107
II - Le système immunitaire _____	109
III - La granulomatose septique chronique _____	111
IV - Fiches synthétiques des principaux germes en causes _____	115
V - Recommandations et précautions _____	119
VI - Evolution des connaissances de la maladie (historique) _____	120
VII - Parcours –patient _____	121
VIII - Convention AERAS _____	124
IX - Informations médicales de qualité _____	128
<b>Partie III : Etude des complications de la granulomatose septique chronique chez les patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy depuis 40 ans _____</b>	<b>129</b>
I – Objectifs de l'étude _____	129
II - Matériels et Méthodes _____	129
III - Résultats _____	154
IV - Discussion _____	161
V - Conclusion _____	167
CONCLUSION _____	168
BIBLIOGRAPHIE _____	170
TABLE DES MATIERES _____	194

**DU PATIENT AU MEDECIN, UNE INFORMATION MEDICALE GLOBALE AU  
SUJET DE LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE**

*ETUDE DES COMPLICATIONS DE LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE CHEZ LES  
PATIENTS SUIVIS AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY DEPUIS 40 ANS*



## Partie I : Données actuelles sur la granulomatose septique chronique

### I - Définition

La granulomatose septique chronique est une maladie génétique affectant le système immunitaire. Elle est dite orpheline car elle touche moins de 0,05% d'une population donnée (soit moins de 30 000 personnes en France ou 1 personne sur 2000).

Il s'agit d'un déficit immunitaire primitif, responsable d'une atteinte du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles/éosinophiles, monocytes et macrophages). Cette atteinte consiste en une altération partielle des capacités de destruction des micro-organismes alors que leur captation est normalement conservée. C'est un défaut de fonctionnement du complexe enzymatique NADPH oxydase membranaire des phagocytes qui entraîne un tableau clinique d'infections fongiques et bactériennes sévères à répétition. En général, ces infections surviennent dès le plus jeune âge et sont parfois profondes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces infections sont souvent résistantes aux traitements administrés. En revanche, l'immunité aux virus est conservée.

Les symptômes de la maladie comportent également une inflammation chronique, souvent de nature granulomateuse. Cette hyper-inflammation, responsable de la formation de granulomes, peut entraîner des complications tissulaires variées.

Ce dysfonctionnement engendre une atteinte purement qualitative de la fonction des cellules granulocytaires (principalement des polynucléaires neutrophiles), leur nombre étant tout à fait normal sur les examens de laboratoire.

### II - Epidémiologie

L'incidence exacte de la granulomatose septique chronique est inconnue. Néanmoins, elle est estimée entre 1/200 000 et 1/250 000 naissances par an aux Etats-Unis, pour un registre national de 368 patients en 2000. <sup>[258]</sup> La prévalence à la naissance est estimée autour de 8,5 par million au Royaume Uni et en Irlande. <sup>[114]</sup> Il n'existe aucune donnée épidémiologique française d'incidence ou de prévalence de la maladie.

Lorsque le diagnostic est posé dans l'enfance, les manifestations infectieuses apparaissent dès les premières semaines de vie avec une fréquence élevée, conduisant au diagnostic à un âge moyen de 4,4 ans dans l'étude française de Mouy portant sur 48 patients. <sup>[159]</sup>

Les premiers signes de la maladie apparaissent dans 70% des cas avant la première année de vie. La révélation à l'âge adulte est plus rare. Il a été rapporté aux Etats-Unis que 76% des cas ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans et 14% après l'âge de 10 ans (10% pendant la 2<sup>ème</sup> décennie et 4% au-delà). <sup>[258]</sup>

Le sex-ratio est d'une femme pour quatre hommes, prédominance masculine que l'on retrouve dans toutes les études. Les auteurs ayant rapporté les premiers cas parlaient même d'un syndrome familial frappant les garçons. <sup>[25]</sup> Quelques années après, il a été démontré l'existence de cette maladie chez les filles, sous un mode de transmission autosomique récessif. <sup>[186]</sup>

### III - Les grandes avancées dans l'histoire de la granulomatose septique chronique

#### A - Découverte de la maladie

La granulomatose septique chronique a été décrite pour la première fois par le Dr Charles Janeway et ses collègues de l'hôpital d'enfants de Boston lors de la 64<sup>ème</sup> réunion annuelle de la Société Américaine de Pédiatrie en 1954. <sup>[109]</sup> Il caractérisait la maladie par une lymphadénite suppurative chronique, une hépatosplénomégalie, une pneumonie avec des infiltrats pulmonaires diffuse et un eczéma. L'Histoire ne le retiendra pas comme celui qui a découvert la maladie.

En 1957, Bridges, Good et Berendes <sup>[20] [25]</sup> décrivent pour la première fois la clinique de la maladie et évoquent une granulomatose fatale de l'enfance. Ils caractérisaient la maladie par l'apparition précoce d'infections, par une inflammation granulomateuse diffuse et par une suppuration inexorable conduisant à la mort. Ils avaient déjà noté l'existence de périodes de rémission entre les épisodes d'infections suppuratives.

#### B - Exploration du métabolisme de la granulomatose septique chronique

En 1959, Sbarra et Karnovski découvrent que la surconsommation d'oxygène durant la phagocytose n'est pas réduite par la cytochrome-oxydase (dans le cadre de la respiration classique). Cet accroissement remarquable, fut dénommé « *respiratory burst* » ou flambée respiratoire (appelée ultérieurement explosion respiratoire). Ils montrent l'important "turn-over" du NADPH. <sup>[214]</sup> Par la suite, on démontre que cette flambée respiratoire produit du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par un mécanisme enzymatique (dépendant du NADPH).

En 1966, Holmes et son équipe <sup>[104]</sup> constatent que les polynucléaires neutrophiles de la granulomatose septique chronique empêchent la dissémination des staphylocoques mais qu'ils n'arrivent pas à les éliminer.

L'année suivante, en 1967, ils démontrent que même si la phagocytose est normale, c'est la destruction intracellulaire des micro-organismes qui fait défaut. Ils démontrent, *in vitro*, que l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles est diminuée chez les patients atteints de granulomatose septique chronique. <sup>[188]</sup> Ainsi le défaut métabolique de la granulomatose septique chronique était situé en aval de la phagocytose.

Cette même année, Johnston et son équipe <sup>[113]</sup> (puis celle de Lazarus en 1975) <sup>[125]</sup> démontrent la survenue d'infections fongiques liées à la granulomatose septique chronique.

Toujours en 1967, Baehner et Nathan <sup>[12]</sup> utilisent pour la première fois le nitrobleu de tétrazolium (un colorant changeant de couleur après avoir été réduit) pour montrer qu'il existe un défaut dans le métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles après ingestion de micro-organismes.

Paul et Sbarra déterminent en 1968 que la production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est quadruplée dans les polynucléaires neutrophiles au cours de la phagocytose. Ce phénomène est en rapport avec leurs activités bactéricides. <sup>[180]</sup> Simultanément, Klebanoff établit que la myéloperoxydase, qui est une enzyme caractéristique des polynucléaires neutrophiles, utilise le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formé pour produire, en présence d'ions chlorure (Cl<sup>-</sup>), des espèces chlorées très oxydantes. <sup>[121]</sup>

Tous les cas identifiés l'avaient été chez des garçons et certains des ascendants étaient clairement compatibles avec un modèle de transmission liée au chromosome X, ce qui n'avait encore jamais été démontré jusqu'alors. En 1968, le développement progressif du test au nitrobleu de tétrazolium permet de démontrer que les mères, les sœurs et les pères avaient un métabolisme oxydatif normal, confirmant l'hypothèse d'un modèle de transmission génétique lié au chromosome X. La même année, la découverte de la maladie chez les filles permet de connaître l'existence de formes autosomiques récessives. <sup>[11] [186]</sup>

En 1969, Mandell et son équipe démontrent que les phagocytes des patients atteints de granulomatose septique chronique peuvent utiliser l' $H_2O_2$  produit par certaines bactéries. <sup>[146]</sup> Et cette même année, Richard et Johnston sont les premiers à réaliser que l'utilisation de la réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT) est un test diagnostique simple et efficace de la granulomatose septique chronique. Ce test reste le meilleur dépistage de la maladie de nos jours. <sup>[194]</sup>

En 1970, les équipes de Baehner <sup>[13]</sup> et celles de Johnston <sup>[112]</sup> démontrent que le déficit bactéricide des patients atteint de granulomatose septique chronique est dû à une incapacité à générer  $H_2O_2$ , probablement suite à un déficit de l'activité enzymatique de ce qui sera appelé plus tard la NADPH oxydase.

En 1972, on reconnaît que les agents pathogènes bactériens les plus couramment impliqués dans la granulomatose septique chronique appartiennent à la classe des Staphylococcus et des bactéries Gram négatif. <sup>[111]</sup> C'est aussi en 1972 que l'enzyme productrice d' $H_2O_2$  est isolée par Rossi et ses collaborateurs, ils lui donnent le nom de NADPH oxydase. Ils mettent également en évidence la formation d'anion superoxyde, précurseur immédiat d' $H_2O_2$ , au cours de l'activité de la NADPH oxydase. <sup>[205]</sup>

Dès le milieu des années 1970, de nombreux travaux mettent en évidence le rôle de la protéine kinase C dans la transduction du signal, allant du récepteur membranaire à l'activation du système NADPH-dépendant, produisant  $O_2^{\cdot-}$ . <sup>[166]</sup>

### *C - Du phénotype au génotype de la granulomatose septique chronique*

En 1977, il est prouvé que la granulomatose septique chronique est l'un des seuls déficits immunitaires héréditaires à se compliquer d'aspergilloses graves et fréquentes. Si la guérison est obtenue, l'immunité acquise est solide (mais il n'existe aucune immunité croisée entre les différentes souches aspergillaires). <sup>[82]</sup>

En 1979, le premier diagnostic prénatal utilisant le sang de cordon fœtal pour le test au nitrobleu de tétrazolium est réalisé. <sup>[169]</sup>

A partir de 1980, l'antibioprophylaxie régulière par triméthoprime-sulfaméthoxazole réduit fortement l'incidence des infections sévères. Aucune étude randomisée n'a été réalisée mais de nombreuses études rétrospectives ont prouvé son efficacité et sa bonne tolérance. <sup>[149] [159]</sup>

En 1981, Cohen et son équipe montrent la fréquence et la gravité des aspergilloses avec 40 cas sur 245, dont 82% d'atteinte pulmonaire disséminée, 50% de décès malgré un traitement adapté et 0% de survie en l'absence de traitement. <sup>[43]</sup>

En 1983, Murray et ses collègues initient la recherche sur l'interféron gamma, cytokine corrélée à l'induction de la formation du peroxyde d'hydrogène, pour restaurer l'activité oxydative des patients porteurs de granulomatose septique chronique. <sup>[165]</sup>

La même année, Henderson et Klebanoff affirme que le métabolisme des leucotriènes est également altéré dans la granulomatose septique chronique expliquant la persistance prolongée de médiateurs pro-inflammatoires. <sup>[96]</sup>

Durant les décennies 80 et 90, on découvre que la NADPH oxydase est multi-protéique. Grâce aux travaux de biologie moléculaire s'appuyant sur l'étude de l'ADN des patients souffrant de granulomatose septique chronique (dont les polynucléaires neutrophiles ne réalisent pas la flambée respiratoire) et de souris "knock-out" (ne synthétisant pas certaines des protéines impliquées dans la NADPH oxydase), on détermine quelles sont les protéines indispensables et les protéines adjuvantes de la NADPH oxydase.

C'est en 1986 que le gène CYBB, localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.1) codant la grosse sous-unité du cytochrome b<sub>558</sub> (gp91phox), est identifié. Son atteinte est la cause de la granulomatose septique chronique de transmission récessive liée au chromosome X. <sup>[206]</sup>

Entre 1988 et 1990, on identifie les gènes mutés de la granulomatose septique chronique de transmission autosomique récessive (CYBA, NCF1 et NCF2).

En 1989, Neijens et son équipe rapportent l'intérêt de l'itraconazole dans les aspergilloses résistantes au traitement conventionnel (amphotéricine B et flucytosine). <sup>[168]</sup>

En 2000, il est démontré que l'expression clinique de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X est plus sévère que celle des formes à transmission autosomique récessive. <sup>[217] [258]</sup>

En 2002, Vignais démontre que la stimulation de la protéine kinase C active le complexe NADPH oxydase en permettant l'assemblage des facteurs cytosoliques au niveau du cytochrome b<sub>558</sub> membranaire. <sup>[247]</sup>

En 2003, l'intérêt de l'itraconazole en prophylaxie a été clairement démontré par une étude randomisée. <sup>[73]</sup>

#### ***D - Les derniers progrès sur la maladie***

En 2006, une équipe germano-suisse démontre l'efficacité d'une transfection ex vivo des cellules souches hématopoïétiques après conditionnement myéloablatif des patients et réadministration des cellules souches transfectées. Il s'agit d'une première mondiale d'un traitement par thérapie génique de la granulomatose septique chronique. <sup>[175]</sup>

En 2008, Stasia et son équipe mettent en évidence les défauts génétiques dans quatre gènes différents CYBB, CYBA, NCF1 et NCF2 codant respectivement les protéines gp91phox, p22phox, p47phox et p67phox de la NADPH oxydase. <sup>[232]</sup> Le conseil génétique chez les patients et les femmes vectrices de la maladie est recommandé depuis cette même année. <sup>[102] [220]</sup>

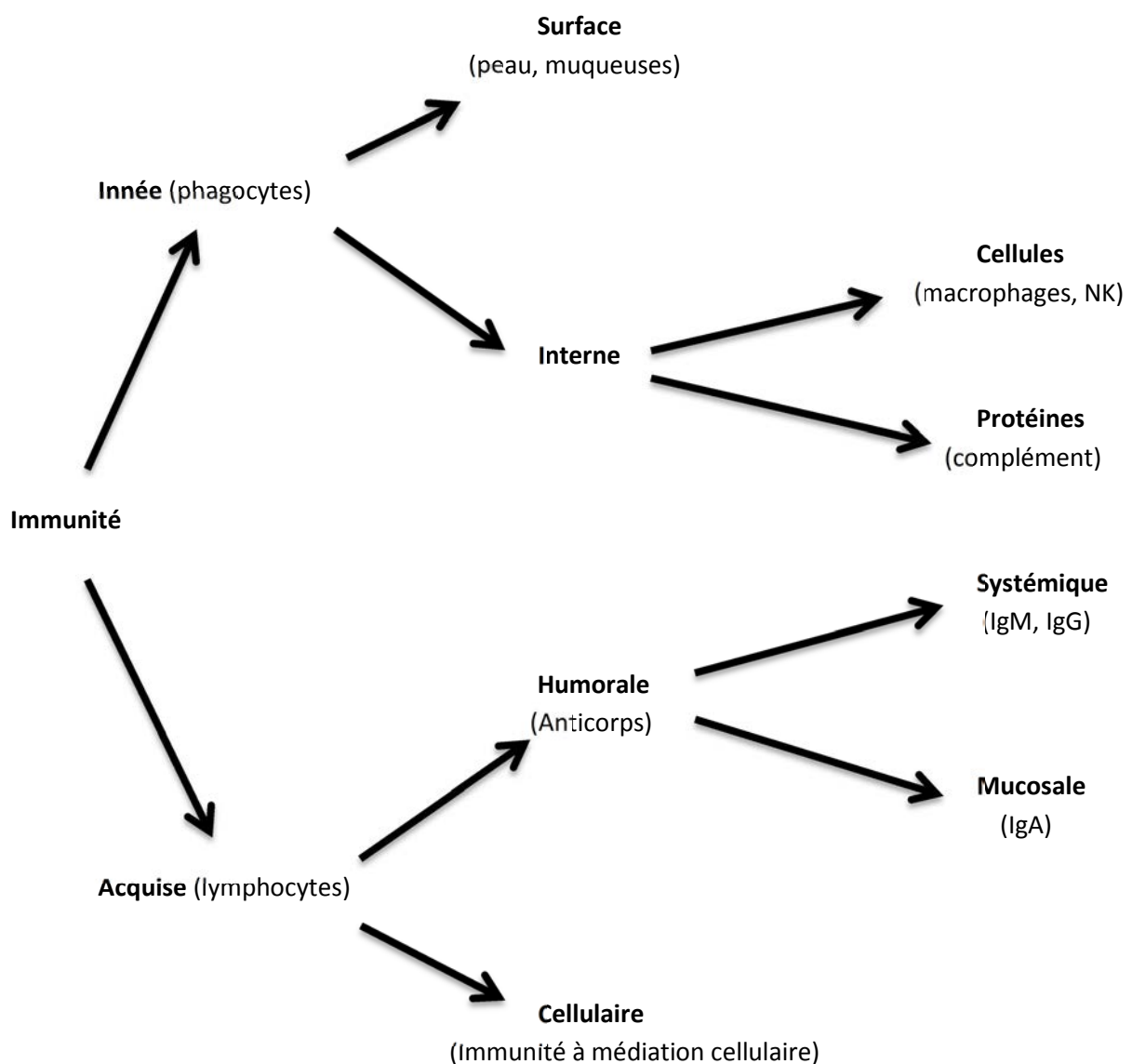
En 2013, le laboratoire français Généthon devient le promoteur d'un essai clinique multicentrique international pour les patients porteurs de mutations dans le gène CYBB codant pour la protéine gp91phox.

#### IV - Bases biochimiques, physiopathologie et génétique

##### A - Description de l'immunité

###### 1° / Généralités

L'immunité se compose schématiquement de deux grandes parties : l'immunité innée (en rapport, entre autre, avec la phagocytose) et l'immunité acquise (en rapport avec l'action des lymphocytes et les réactions antigène-anticorps).



Représentation simplifiée de l'immunité (« NK » pour Natural Killer, « Ig » pour immunoglobuline).

## 2°/ Le système immunitaire inné

### *a) Généralités*

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme. Elle est immédiate, générale et non spécifique des agents pathogènes. Elle permet la constitution d'une barrière physique et chimique contre les agents infectieux comme au niveau de la peau (transpiration, desquamation), du tube digestif (péristaltisme, mucus, acide gastrique, acide biliaire, enzymes digestives, flore intestinale), des voies respiratoires et des poumons (mucus, surfactant, enzymes), du rhinopharynx (mucus, salive, lysozyme) et des yeux (larmes).

L'immunité innée permet aussi la détection des agents infectieux, le recrutement de cellules immunitaires sur le site de l'infection (responsable de l'inflammation) et l'activation de la cascade du complément.

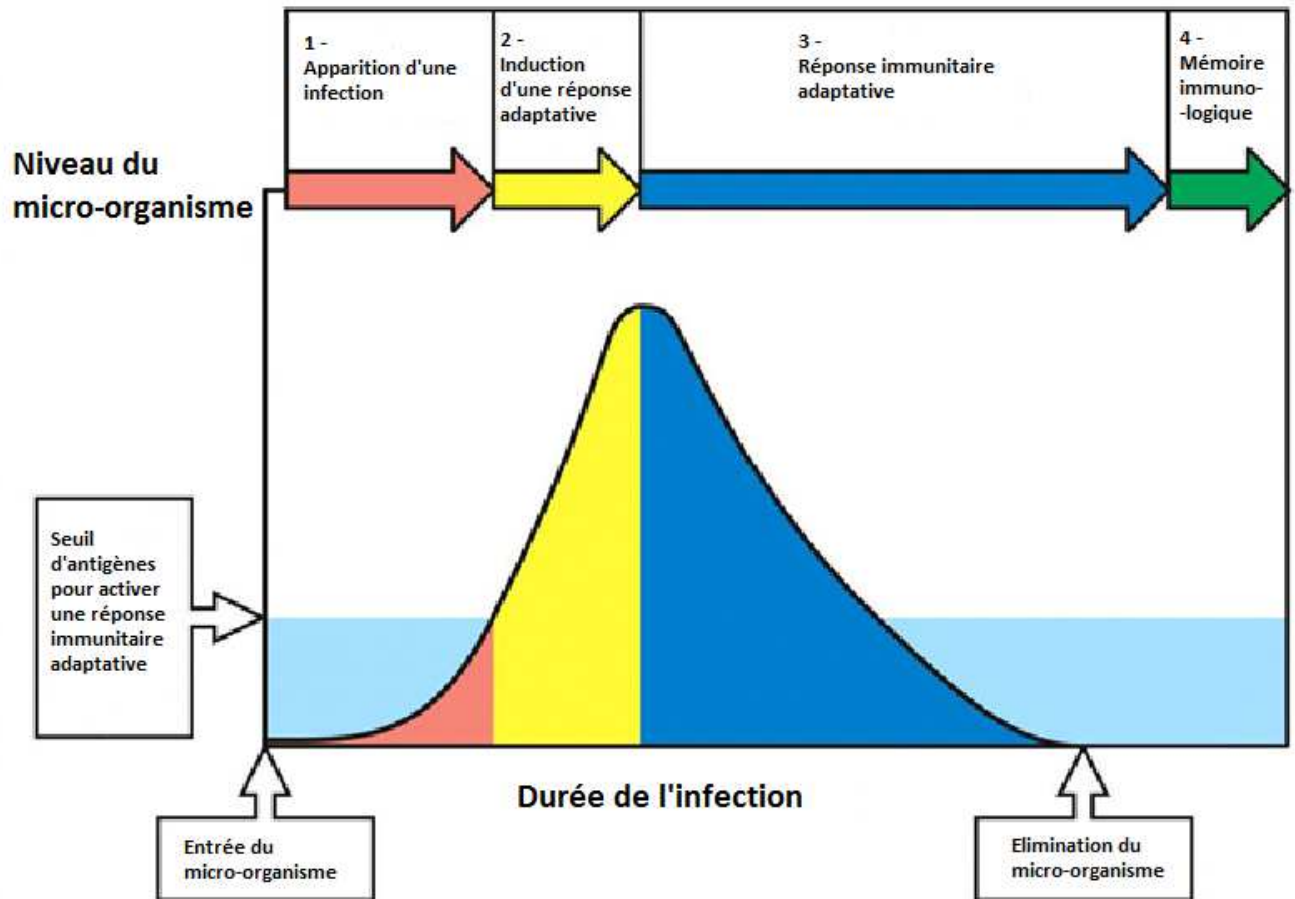
Elle est composée des cellules phagocytaires (polynucléaires, macrophages, monocytes, cellules dendritiques) et des lymphocytes Natural Killer. L'immunité innée peut être insuffisante face à des infections persistantes.

### *b) La granulomatose septique chronique*

L'explosion respiratoire (ou explosion oxydative), défailante dans la granulomatose septique chronique, est constituée par un système protéique, la NADPH oxydase, situé dans la membrane des cellules phagocytaires qui produit des radicaux superoxydes, de l'acide hypochloreux, du peroxyde d'hydrogène et des chloramines. Elle se déroule après phagocytose des agents pathogènes. La granulomatose septique chronique est donc bien un déficit de l'immunité innée.

### *c) Cinétique d'une infection traditionnelle*

Lorsqu'une infection se propage dans l'organisme, l'immunité innée intervient comme première ligne de défense puis secondairement une réponse immunitaire acquise se met en place. Persiste au décours de l'infection la mémoire immunologique du système immunitaire acquis.



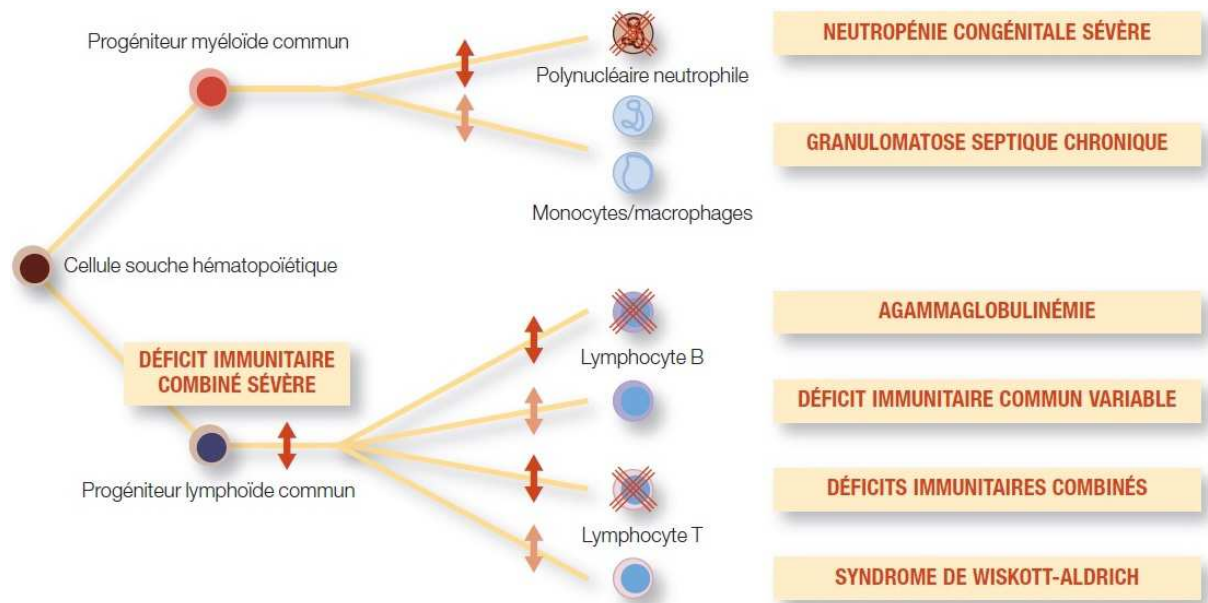
*Cinétique d'une infection en fonction du temps, du niveau de micro-organisme et de l'immunité acquise.*

### ***B - Place de la granulomatose septique chronique au sein des déficits immunitaires***

Les déficits immunitaires sont classiquement organisés en déficit de l'immunité acquise ou de l'immunité innée.

Les déficits de l'immunité acquise comportent les déficits de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. Les déficits de l'immunité humorale (50-60 % des patients) regroupent tout défaut complet ou partiel de la production d'anticorps. Les déficits de l'immunité cellulaire (30-40 % des patients) regroupent toutes anomalies quantitatives et/ou qualitatives des lymphocytes T et toute hypogammaglobulinémie secondaire d'intensité variable selon le type de déficit immunitaire héréditaire.

Les déficits de l'immunité innée (10-20 % des patients) regroupent toutes altérations quantitatives ou qualitatives des composants cellulaires et/ou humoraux de la réponse immunitaire innée (polynucléaires, monocytes/macrophages, complément). C'est la catégorie de la granulomatose septique chronique.



Mécanismes physiopathologiques des déficits immunitaires primitifs (la flèche rouge représente des mutations bloquant le développement d'une lignée et la flèche orange représente des mutations interférant avec la fonction des cellules).

Les données collectées dans le registre national des déficits immunitaires héréditaires par le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH) montrent que la granulomatose septique chronique représente 5,2% de l'ensemble des déficits immunitaires héréditaires et affecte les garçons dans 89% des cas. <sup>[16]</sup>

## C - Physiopathologie de la bactéricidie

### 1°/ La NADPH oxydase

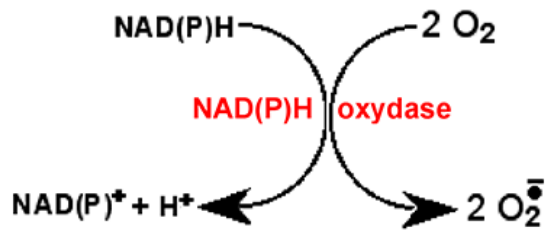
#### a) Introduction

Les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes et macrophages) sont impliquées dans la réponse immunitaire non spécifique de l'hôte contre les agents pathogènes. Ce mécanisme de défense fait intervenir une enzyme : la NADPH oxydase.

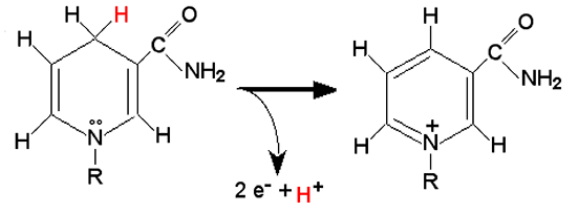
La NADPH oxydase est un complexe multi-protéique présent dans les phagocytes. Elle catalyse le transfert d'électrons du NADPH vers l'oxygène qui est l'accepteur final de l'électron et entraîne la production d'anions superoxydes. Ces anions superoxydes sont les précurseurs des autres espèces oxygénées activées (ou formes réactives de l'oxygène) qui sont toxiques pour les micro-organismes préalablement phagocytés.

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme le couple  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  au cours de la réaction :  $\text{NADPH} \Rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2 \text{e}^-$  Le départ des 2 électrons de N (une molécule d'azote) est provoqué par leur capture par une molécule plus oxydante qui est l'oxygène.





Réduction de l'oxygène par la NADPH oxydase qui capte les 2 électrons disponibles de NADPH pour les transférer à 2 molécules d'oxygène, produisant des molécules d'anion superoxyde.



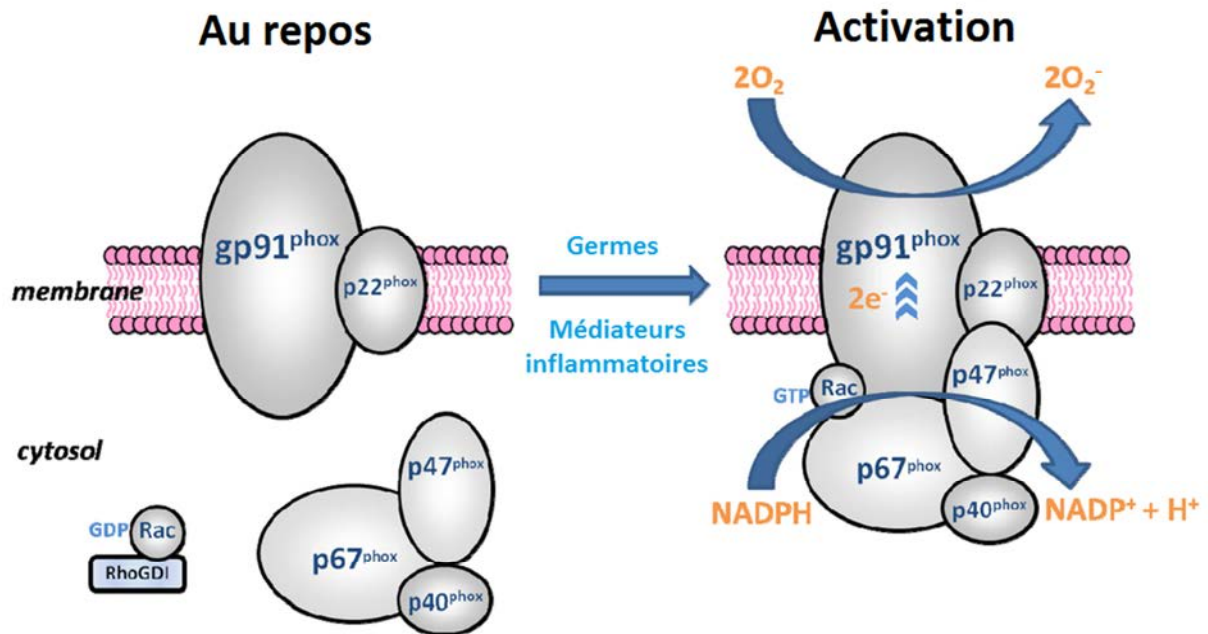
Partie active des NAD(P)H. R représente le reste de la chaîne. L'oxydation porte sur l'atome d'azote qui perd 2 électrons et dont le nombre d'oxydation passe de 3 à 5. Ce changement entraîne un remaniement de la structure et l'élimination d'un cation hydrogène ( $H^+$ ).

La NADPH oxydase comporte :

- Un élément membranaire : le cytochrome b558, formé lui-même de deux sous-unités p22phox et gp91phox (ou Nox2)
- Trois facteurs cytosoliques associés : p47phox, p67phox et p40phox
- Une petite protéine G : Rac1 ou Rac2 (dans les monocytes ou les polynucléaires neutrophiles, respectivement), liée à son inhibiteur Rho-GDI (Rho GDP Dissociation Inhibitor).

La dénomination de ces protéines s'explique ainsi : le nombre est en relation avec leur masse moléculaire, « phox » signifie « phagocytic oxidase », « p » pour « protéine » et « gp » pour « glycoprotéine ». <sup>[19]</sup>

Les composants membranaires (p22phox et gp91phox) se trouvent à la fois dans les membranes des granulations spécifiques et la membrane plasmique. Les composants cytosoliques (p47phox, p67phox et p40phox) forment un complexe dans le cytosol des polynucléaires neutrophiles au repos.



Activation de la NADPH oxydase après reconnaissance d'un agent pathogène.

Lorsque le polynucléaire neutrophile est au repos, le complexe NADPH oxydase dissocié est inactif. La reconnaissance spécifique d'un agent pathogène (bactéries, champignons) par la cellule phagocytaire induit l'assemblage des facteurs cytosoliques p47phox, p67phox et p40phox au niveau du cytochrome b558 membranaire. Cet assemblage forme le complexe NADPH oxydase actif qui devient alors capable de produire des  $O_2^-$ , point de départ de la synthèse des espèces oxygénées activées bactéricides. C'est la stimulation de la protéine kinase C (PKC) qui active la NADPH oxydase. Rac2 subit également une translocation à la membrane, convertie sous sa forme active (c'est-à-dire liée à une molécule de GTP). Dès lors, la NADPH oxydase active est constituée. L'activité oxydase est alors déclenchée par un transfert des électrons du NADPH cytosolique vers l'oxygène, via une molécule de FAD (Flavin Adénine Dinucléotide) et les hèmes du cytochrome b558. <sup>[247]</sup>

### b) Le cytochrome b558

Le cytochrome b558 est le centre catalytique de l'enzyme qui doit son nom à son spectre d'absorption comprenant une bande  $\alpha$  à 558 nm. C'est une flavohémoprotéine, c'est-à-dire qu'elle est :

- un transporteur d'électrons de la chaîne respiratoire
- et qu'elle possède un hème (cofacteur contenant un atome de métal servant à accueillir un gaz, ici l'oxygène).

Ce cytochrome est intégré à la membrane et est constituée de deux sous-unités assemblées entre elles : la sous-unité  $\alpha$  ou p22phox et la sous-unité glycosylée  $\beta$  ou gp91phox (ou Nox2). Il porte un FAD et deux groupements prosthétiques hémiques.

Cette protéine possède un potentiel d'oxydoréduction très bas ce qui lui permet de réduire directement l'oxygène de l'air. La réaction de transfert d'électrons se déroule en deux étapes :

- Transfert d'un électron du NADPH vers le FAD
- Transfert d'un électron du FAD vers l'oxygène, via les groupements hémiques, pour finalement réduire l'oxygène en anion superoxyde ( $O_2^-$ ).

Dans les polynucléaires neutrophiles au repos, une grande partie du cytochrome b558 est concentrée dans les granules spécifiques, et seulement 5 à 20 % sont ancrés à la membrane plasmique. Lors de l'activation du polynucléaire neutrophile, les granules fusionnent à la fois avec la membrane de la vacuole phagocytaire mais aussi avec la membrane plasmique.

### *b1) Sous-unité gp91phox*

La sous-unité gp91phox ou Nox2 est une glycoprotéine qui possède un site de liaison avec p47phox et un deuxième site qui participe au transfert des électrons du FAD aux hèmes.

Le gène CYBB, qui code pour la protéine gp91phox, est localisé sur le bras court du chromosome X. Cette protéine est exprimée essentiellement dans les cellules myéloïdes, mais elle est exprimée faiblement dans d'autres cellules comme les neurones, les cellules endothéliales, les cellules hépatiques... La protéine gp91phox constitue le corps catalytique de l'enzyme, elle catalyse le transfert des électrons du substrat NADPH vers l'oxygène moléculaire  $O_2$ , par l'intermédiaire du FAD et des groupements hémiques, pour générer l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ).

Ce transfert d'électrons est stimulé par les protéines cytosoliques p67phox et par Rac-GTP. La maturation complète de Nox2 requiert la présence de la protéine p22phox qui facilite sa glycosylation et la stabilise.

Le siège de l'activité semble bien localisé dans la protéine gp91<sup>phox</sup> qui semble contenir tous les centres redox connus à ce jour et qui interviennent dans l'explosion respiratoire. Cette protéine membranaire constitue une chaîne de transport d'électrons. Ces électrons, fournis par le NADPH cytosolique, traversent la membrane et aboutissent sur un site hémique plongeant dans la cavité du phagosome. Là, ils réduisent une molécule d'oxygène en anion superoxyde. Simultanément, pour chaque électron transporté dans le phagosome, un proton ( $H^+$ ) traverse la membrane par un canal spécial afin que l'équilibre des charges électriques reste inchangé. Le NADPH est régénéré à partir du shunt des hexoses monophosphates ou du cycle des pentoses.

### *b2) Sous-unité p22phox*

La sous-unité p22phox, issue du gène CYBA, est une protéine indispensable à la maturation du cytochrome b558 et à l'assemblage du complexe NADPH oxydase. Elle n'est pas le centre redox de l'oxydase. Elle participe à la stabilité de la protéine gp91phox ainsi qu'à la formation du complexe NADPH oxydase actif. Elle interagit directement avec les facteurs cytosoliques, notamment avec la protéine p47phox.

### *c) Les facteurs cytosoliques*

#### *c1) Sous-unité p47phox*

La sous-unité p47phox est une protéine cytosolique qui joue un rôle critique dans l'assemblage de la NADPH oxydase en permettant la translocation des sous-unités p67phox et p40phox à la membrane. Ceci est confirmé car la translocation de la sous-unité p47phox se déroule normalement dans les polynucléaires neutrophiles déficients en protéine p67phox alors que la sous-unité p67phox reste cytosolique dans les polynucléaires neutrophiles déficients en protéine p47phox. Le gène qui code pour cette protéine s'appelle NCF1 et le transcrit est un ARN messager exprimé essentiellement dans les cellules phagocytaires.

#### *c2) Sous-unité p67phox*

La protéine p67phox est une protéine dont l'association au cytochrome b558 est essentielle à l'activité oxydase. Elle est considérée comme l'activateur du complexe NADPH oxydase. La quantité de la sous-unité p67phox est inférieure de 2 à 3 fois à celle de la sous-unité p47phox. La majorité des protéines p67phox semble être liée aux sous-unités p47phox et p40phox. Elle est phosphorylée pendant l'activation et migre avec la sous-unité p47phox vers la membrane. Le gène codant pour cette protéine s'appelle NCF2.

#### *c3) Sous-unité p40phox*

La protéine cytosolique p40phox est une protéine dont l'expression est essentiellement restreinte aux cellules myéloïdes. Le gène codant pour la protéine p40phox est localisé sur le chromosome 22. L'expression des ARN messagers est limitée aux cellules hématopoïétiques, à l'exception des cellules érythrocytaires. La sous-unité p40phox a une fonction stimulatrice de la NADPH oxydase.

#### *c4) Sous-unité Rac*

La protéine Rac est un élément essentiel à la régulation d'une grande variété de processus cellulaires importants comme l'orientation et la migration cellulaire. Il existe 3 protéines Rac :

- Rac1 est exprimée de manière ubiquitaire
- Rac2 est spécifique des cellules hématopoïétiques
- Rac3 est trouvée dans le cerveau principalement, le cœur, le placenta et le pancréas

Rac1 et Rac2 jouent un rôle très important dans la formation du complexe NADPH oxydase actif. Dans les polynucléaires neutrophiles, Rac2 est la forme prédominante. Elle a un rôle important dans la génération de l'anion superoxyde par la NADPH oxydase. Pendant son activation, cette enzyme réalise une translocation à la membrane sous sa forme active la Rac-GTP, après sa dissociation de la protéine GDI (GDP-Dissociation-Inhibitor). Sa translocation est indépendante de celle des composants cytosoliques de la NADPH oxydase.

La sous-unité p67phox interagit préférentiellement avec la protéine Rac2 plutôt qu'avec Rac1. L'association de Rac2 à la sous-unité p67phox et au cytochrome b558 va permettre l'activation de la NADPH oxydase.

*d) La protéine kinase C, une enzyme activatrice*

La protéine kinase C (PKC) est une enzyme qui phosphoryle les protéines et qui active la NADPH oxydase. La PKC est une famille de 11 isoformes. Les PKC sont impliquées dans de nombreux processus de signalisation. Quand les polynucléaires neutrophiles sont stimulés par le PMA (acétate de phorbol myristate), celui-ci active directement la PKC et induit une forte production d'O<sub>2</sub><sup>-</sup>, ainsi qu'une forte phosphorylation des protéines p47phox et p67phox.

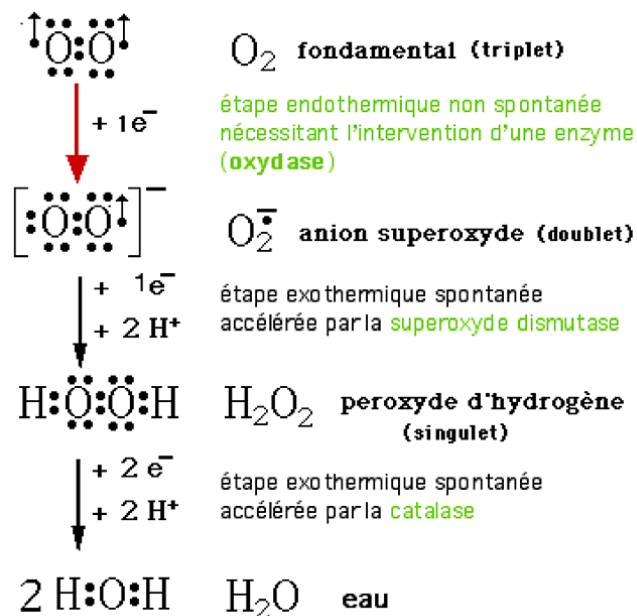
2°/ Les espèces oxygénées activées

*a) Rôle physiologique de l'oxygène*

En dehors de son rôle dans l'explosion oxydative et la bactéricidie, le rôle majeur de l'oxygène au cours de la vie aérobie est d'être l'accepteur final des électrons libérés au cours des divers processus cataboliques, notamment dans la chaîne respiratoire. Il s'agit de la réduction de l'oxygène en eau. Cette réduction peut être quasi-instantanée au cours de la respiration, grâce à une enzyme, la cytochrome-oxydase :  $O_2 + 4 H^+ + 4 e^- \rightarrow 2 H_2O$

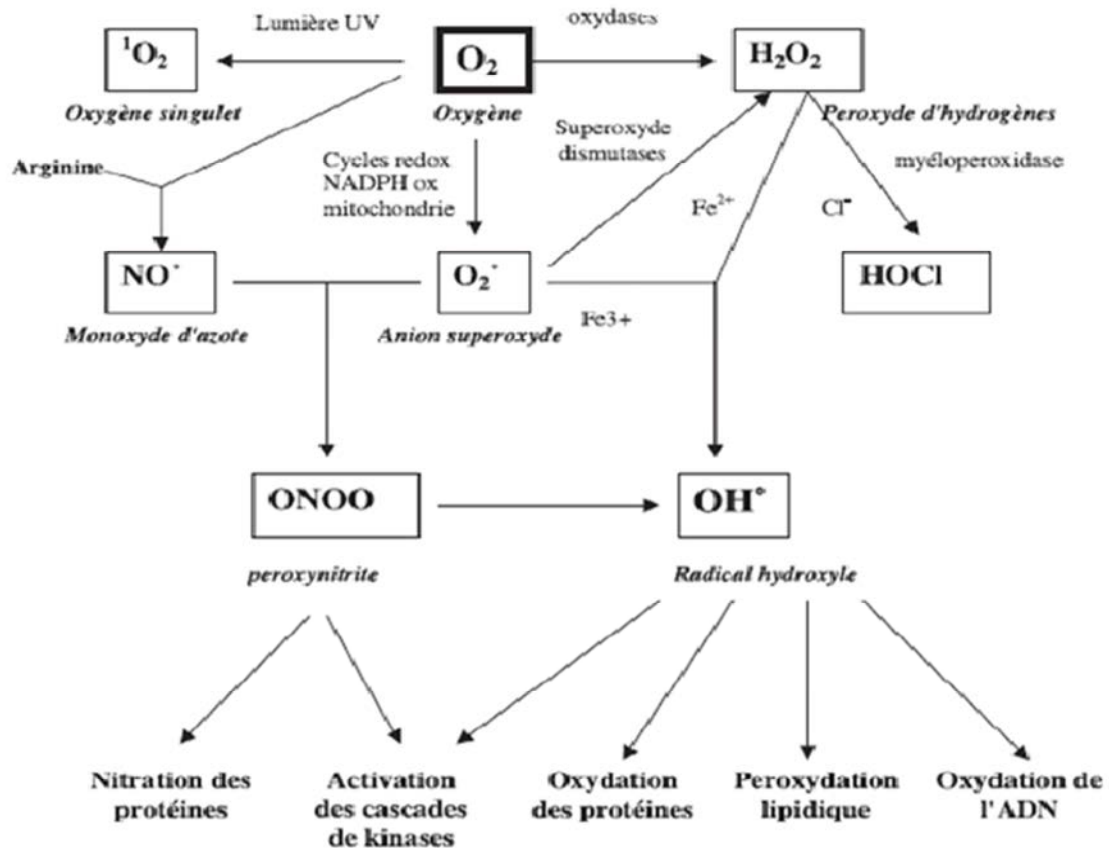
C'est dans la mitochondrie que s'accomplit ce phénomène de respiration cellulaire, principal fournisseur d'énergie de la cellule. Ce mécanisme permet d'éviter la production de formes activées de l'oxygène grâce à la cytochrome-oxydase qui réduit l'oxygène instantanément en eau. Ainsi, l'oxygène ne passe pas par des états réduits intermédiaires (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène), générateurs d'espèces oxygénées activées nuisibles (en dehors de l'explosion respiratoire).

L'origine principale des formes oxygénées activées réside dans la réduction d'O<sub>2</sub>, électron par électron, de manière progressive, par diverses enzymes. Il se dessine alors plusieurs espèces oxygénées activées importantes comme l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) et son dérivé immédiat, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou eau oxygénée).



*Les étapes successives de la réduction de l'oxygène comportent une étape thermodynamiquement interdite (flèche rouge) qui ne peut être effectuée qu'en présence d'un catalyseur (enzyme du type oxydase).*

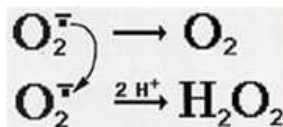
Il existe une importante quantité d'espèces oxygénées activées. Ces espèces, toutes formées à partir d'oxygène, dépendent de différents mécanismes enzymatiques. Elles ont pour fonction de permettre l'explosion respiratoire afin d'éliminer les micro-organismes nuisibles mais elles permettent également, entre autres, l'oxydation de l'ADN et des protéines, la peroxydation lipidique et la nitration des protéines expliquant le stress oxydatif et partiellement le vieillissement humain.



Espèces oxygénées activées : cascade enzymatique issue des molécules d'oxygène.

### b) Propriétés de l'anion superoxyde

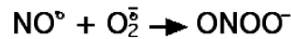
L'anion superoxyde <sup>[21]</sup> se forme par catalyse enzymatique, selon l'équation :  $O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^-$ . Cette étape est dite endergonique (qui exige l'intervention de catalyseurs ou d'oxydases). Il a une durée d'existence très courte car il subit un processus de dismutation aux pH biologiques (c'est-à-dire une réaction dans laquelle une espèce chimique joue à la fois le rôle d'oxydant et de réducteur). Cette dismutation est considérablement accélérée par la présence de superoxydes dismutases. Il est également le précurseur du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et du peroxyde d'hydrogène ( $ONOO^-$ ).



Dismutation de l'anion superoxyde : réactions mettant en jeu des paires de molécules d' $O_2^-$ .  
L'une d'elle réduit l'autre en  $O_2$ , tandis que la molécule réduite, devient  $H_2O_2$ .

On distingue classiquement les espèces oxygénées activées non azotées et les espèces oxygénées activées azotées (comportant le monoxyde d'azote NO<sup>•</sup> et le peroxydinitrite ONOO<sup>-</sup>) :

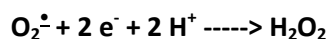
- Le monoxyde d'azote est produit par des enzymes pro-inflammatoires, les NO<sup>•</sup> synthases. Il forme un composé très instable et endothermique (qui consomme de la chaleur) : le peroxydinitrite ONOO<sup>-</sup> par réaction avec l'anion superoxyde. <sup>[46]</sup>



- Le peroxydinitrite possède un coefficient de diffusion (à 37°C) dans l'eau. Il est plus élevé que ceux de l'oxygène, du CO<sub>2</sub> et du CO ; les membranes lui sont perméables. De ces propriétés, il découle que la propagation du NO<sup>•</sup> depuis son lieu d'apparition est rapide. Il possède les qualités d'un messager de courte durée de vie dont l'effet s'arrête très rapidement dès que la source qui l'émet cesse de fonctionner. <sup>[18]</sup>

### c) Propriétés du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés

Le peroxyde d'hydrogène (ou eau oxygénée) est une espèce oxygénée activée qui reste relativement stable (en l'absence de peroxydase ou de métaux de transition). Il se forme selon l'équation :



La réduction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut être spontanée, mais étant plus lente, elle permet à des catalyseurs intracellulaires comme les ions oxo-ferryles d'intervenir en produisant de dangereuses espèces oxygénées activées. Dans les cellules à métabolisme élevé, on trouve la catalase et dans la plupart des cellules la glutathion peroxydase. Ces deux enzymes accélèrent considérablement la décomposition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Il est le précurseur de diverses espèces oxygénées activées comme le radical hydroxyle (<sup>•</sup>OH) et les dérivés halogénés (tel l'acide hypochloreux HOCl) :

- C'est par le biais de la myéloperoxydase <sup>[76]</sup> enzyme hémiqque localisée dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles, que H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut former de l'hypochlorite ClO<sup>-</sup> (eau de Javel). L'hypochlorite est considérée comme l'oxydant le plus énergétique produit par le polynucléaire neutrophile activé, selon la formule : **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Cl<sup>-</sup> ==> ClO<sup>-</sup> + H<sub>2</sub>O**
- HOCl réagit rapidement avec une grande variété de molécules biologiques (protéines, peptides, lipides, cholestérol, ADN et divers acides aminés). Il réagit avec des amines pour produire des chlorures d'amines très oxydants, mais plus sélectifs que HOCl, et de ce fait, ne réagissant pas sur place comme ce dernier : **R-NH<sub>2</sub> + ClO<sup>-</sup> ==> R-NHCl + HO<sup>-</sup>**

Il faut souligner que plus un radical est spécifique (ne réagissant qu'avec un nombre limité d'espèces chimiques), plus sa durée de vie sera longue. Ce radical peut alors atteindre des points relativement éloignés de son lieu de formation.

#### d) Un cas à part, l'oxygène singulet

L'oxygène singlet <sup>[71]</sup> est une forme d'oxygène qui devient très réactionnelle, vis-à-vis notamment des structures non saturées abondantes dans les membranes, et constitue un puissant initiateur de cycles de peroxydation. L'oxygène singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) est très instable. Il peut apparaître durant les cycles de peroxydation lipidique, amplifiant ainsi les processus d'auto-oxydation. Il se forme au cours de l'attaque de l'eau oxygénée par la myéloperoxydase (durant la phagocytose) mais son origine la plus fréquente semble être la voie photochimique.

### 3°/ Les bases de l'inflammation

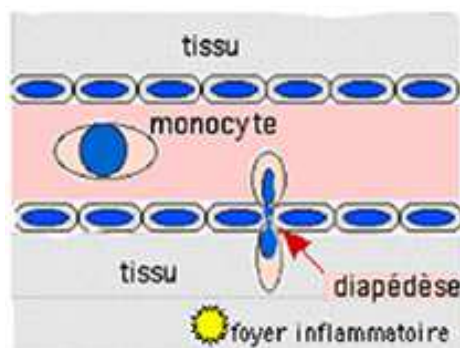
L'inflammation est une réaction de défense contre des agents extérieurs (bactéries), mais parfois intérieurs (processus dégénératifs). On peut résumer le tableau clinique de l'inflammation par les 4 symptômes : *rubor* (rougeur), *tumor* (gonflement), *calor* (échauffement) et *dolor* (douleur).

En réponse à une agression, le processus de l'inflammation est le suivant :

- Rougeur et échauffement : ils sont dus à l'accroissement de la circulation locale par vasodilatation.
- Gonflement : il est dû à l'arrivée des leucocytes et à un œdème. Cet œdème est provoqué par l'augmentation de la perméabilité des capillaires et par une entrée de liquide chargé de protéines (d'albumine plasmatique principalement).
- Douleur : elle est produite par la distension des tissus œdématisés et par la sécrétion de substances algogènes (comme la substance P et certaines prostaglandines).

Les globules blancs, et notamment les polynucléaires neutrophiles, sont le siège le plus important de la production d'espèces oxygénées activées.

Lors d'une inflammation tissulaire d'origine infectieuse, les micro-organismes impliqués ainsi que les macrophages tissulaires et les cellules endothéliales environnantes libèrent des substances chimio-attractantes. Ces substances diffusent vers les vaisseaux sanguins voisins, afin d'attirer les cellules phagocytaires. Après adhésion aux vaisseaux sanguins et passage au travers de l'endothélium vasculaire (diapédèse), les polynucléaires neutrophiles vont alors phagocyter les micro-organismes au niveau du site infectieux.



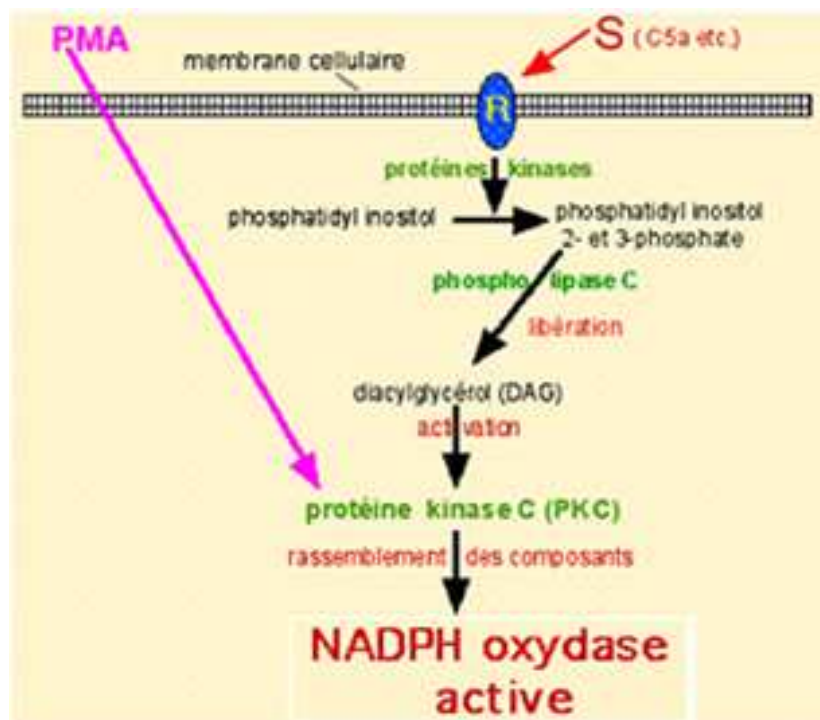
*Un monocyte est attiré vers un foyer inflammatoire émetteur de facteurs leucotaxiques et s'insinue entre deux cellules endothéliales pour gagner la profondeur des tissus (diapédèse)*



En parallèle, les macrophages libèrent des peptides activateurs de diverses fonctions cellulaires, les cytokines. Deux de ces cytokines sont particulièrement importantes dans les phénomènes inflammatoires : l'interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Toutes deux activent les autres cellules phagocytaires, ce qui provoque un effet boule-de-neige qui amplifie le phénomène.

Dans le même temps, le complexe NADPH oxydase de la membrane des cellules phagocytaires est activé et devient capable de produire, à partir de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ), des ions superoxydes ( $O_2^-$ ). Ces derniers sont à l'initiation de la synthèse des espèces oxygénées activées microbicides. Les micro-organismes internalisés par opsonisation sont alors détruits par les espèces oxygénées activées (notamment le peroxyde d'hydrogène et les ions hypochlorites). En parallèle, l'activation du phénomène de dégranulation lysosomiale permet la digestion et la destruction complète des agents pathogènes phagocytés. <sup>[66] [190]</sup>

L'activation des espèces oxygénées lors de l'explosion respiratoire se fait lorsqu'un agent stimulant **S** (un peptide, TNF- $\alpha$ ...) se fixe sur un récepteur transmembranaire adéquat **R**. A partir de là, une cascade d'événements se produit qui permet d'activer un site clé : la protéine kinase C (PKC). Cette enzyme permet le rassemblement des sous-unités de la NADPH oxydase. Il est actuellement possible de stimuler directement la PKC, en court-circuitant toutes les voies intermédiaires. Le déclencheur le plus utilisé pour obtenir ce résultat est le PMA (acétate de phorbol myristate), permettant le diagnostic de la granulomatose septique chronique.



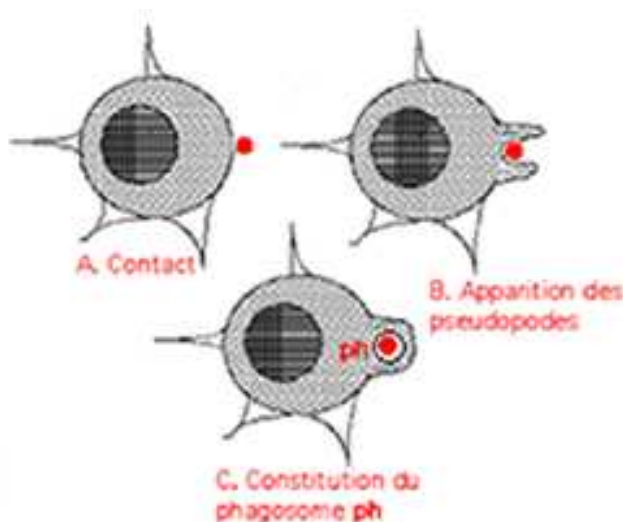
Cascade de l'activation (en noir) de la NADPH oxydase et voie artificielle du PMA (en violet).

#### 4°/ Bases moléculaires de la granulomatose septique chronique

##### a) *Processus inflammatoire et phagocytose*

Comme montré précédemment, lors d'un processus infectieux, des médiateurs de l'inflammation sont produits par les cellules locales. Elles vont modifier localement leurs propriétés adhésives et la perméabilité de l'endothélium. Les polynucléaires neutrophiles qui circulent dans le sang adhèrent à l'endothélium par des mécanismes de margination. Sous l'effet de facteurs chimiotactiques, les polynucléaires neutrophiles traversent la paroi vasculaire (diapédèse) et migrent vers les tissus concernés (par de nombreuses étapes complexes).

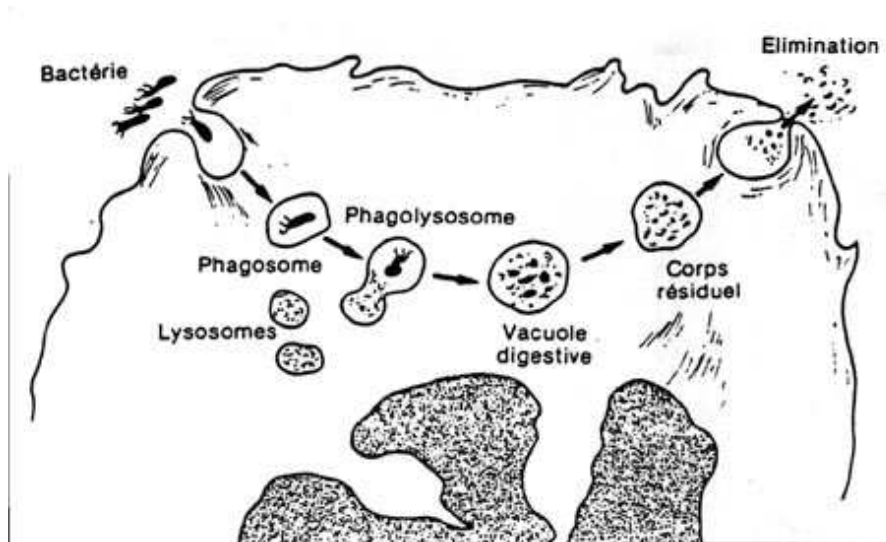
Arrivés au contact de l'agent pathogène, les polynucléaires neutrophiles reconnaissent leurs cibles et y adhèrent. Débute alors la phagocytose. L'ingestion de l'agent pathogène se fait grâce à la formation d'un phagosome (vacuole contenant la particule ingérée). Un phagolysosome est ensuite constitué lorsque diverses granulations contenues dans les polynucléaires neutrophiles ont fusionné avec le phagosome.



*Formation d'un phagosome dans un macrophage : le macrophage s'arrime dans le tissu enflammé et entre en contact avec une bactérie (point rouge). Ce contact provoque l'émission de pseudopodes et une invagination de la paroi du macrophage, qui internalise la bactérie dans une grande vacuole : le phagosome. C'est dans cette cavité digestive que vont se déverser des protéases et des espèces oxygénées activées.*

C'est au sein de ce phagolysosome qu'à lieu l'explosion oxydative et la bactéricidie. Deux grands mécanismes interviennent de façon coopérative et simultanée :

- Les mécanismes de dégranulation indépendants de l'oxygène, conduisant au déversement de substances bactéricides dans le phagosome, notamment d'enzymes lysosomales (dont la myéloperoxydase) qui interviennent dans la digestion des agents pathogènes phagocytés.
- La production d'espèces oxygénées activées via le système enzymatique de la NADPH oxydase. Après phagocytose de l'agent pathogène, la dégranulation va induire le transfert du cytochrome b558 du pool granulaire vers la membrane du phagolysosome permettant (après son couplage aux composants cytosoliques de la NADPH oxydase) de produire l'anion superoxyde, source d'autres espèces oxygénées activées.

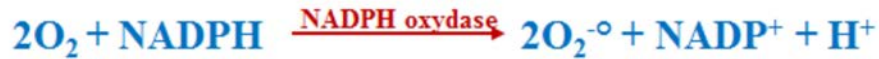


*Phagocytose et dégranulation du polynucléaire neutrophile.*

#### *b) Activation de la NADPH oxydase*

Le cytochrome b558, composé d'une sous-unité gp91phox et d'une sous-unité p22phox, est intégré dans la paroi des granules secondaires. Après activation cellulaire, les granules secondaires fusionnent avec la membrane vacuolaire et orientent le cytochrome à l'intérieur de cette dernière. Dans le cytosol, les protéines p47phox et p67phox se rejoignent et sont phosphorylés. La protéine p47phox se lie alors au complexe cytochrome. L'acide arachidonique appartient également au complexe.

L'assemblage de la NADPH oxydase permet de récolter un électron à partir du NADPH qui crée un anion superoxyde dans la vacuole (ou dans l'espace extracellulaire si la membrane est fusionnée avec la membrane plasmatique). Cet anion superoxyde est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène par l'enzyme superoxyde dismutase. Puis le peroxyde d'hydrogène est transformé en acide hypo-halogéné par une autre enzyme, la myéloperoxydase (qui peut utiliser plusieurs ions halogénés, notamment souvent l'ion chlorure créant ainsi de l'acide hypo-chlorure ou eau de Javel).



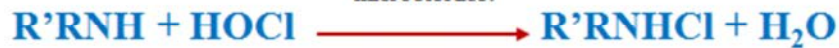
L'anion superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot-}$  formé est instable, à pH acide dans le phagosome, il se transforme en peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), suivant la réaction de dismutation catalysée dans le cytosol par la superoxyde dismutase (SOD):



Le  $\text{H}_2\text{O}_2$  formé peut ensuite donner d'autres molécules à capacité oxydante grâce à la myéloperoxydase (MPO) qui, libérée dans le phagosome à partir des granulations azurophiles catalyse le système peroxyde d'hydrogène/halogénure ( $\text{X}^-$ ):



En présence de chlorure ( $\text{Cl}^-$ ), il se forme de l'acide hypochloreux ( $\text{HOCl}$ ), un puissant agent antimicrobien qui lui-même transforme les amines en N-chloramines qui ont aussi des propriétés microbicides:



La réaction entre l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène en présence de fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ou de cuivre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) génère une molécule très toxique : l' $\text{OH}^\cdot$  (radical hydroxyle).



*Les réactions de production des espèces oxygénées activées par le polynucléaire neutrophile.*

### c) Défect de la granulomatose septique chronique

Les cellules phagocytaires des patients atteints de granulomatose septique chronique sont incapables de produire les métabolites actifs de l'oxygène, nécessaires à la destruction des nombreux agents pathogènes (champignons et certaines bactéries). Elles ne présentent pas d'explosion oxydative, c'est-à-dire qu'elles ne permettent pas l'augmentation du métabolisme oxydatif associée à la phagocytose en situation physiologique.

Les manifestations cliniques de la granulomatose septique chronique découlent principalement du dysfonctionnement de la NADPH oxydase. On parle d'enzymopathie héréditaire. Le défaut d'activation de la NADPH oxydase rend le patient vulnérable aux infections récurrentes mortelles par un spectre de bactéries et de champignons. Les micro-organismes sont phagocytés normalement, mais persistent dans les cellules, ce qui constitue une barrière aux anticorps et aux antibiotiques à action extracellulaire. Les foyers infectieux qui en résultent stimulent la formation de granulomes, en partie par la libération et la persistance des agents chimio-attracteurs qui nécessitent des métabolites de l'oxygène pour leur dégradation. <sup>[42] [91]</sup>

C'est grâce à l'étude de différentes formes rares de granulomatoses septiques chroniques, que les mécanismes moléculaires ont pu être compris (conformation tridimensionnelle des protéines en jeu, rôle de nombreux acides aminés, rôle du proton  $\text{H}^+$ ...). <sup>[231]</sup>

## D - Les différentes formes génétiques de la granulomatose septique chronique

### 1°/ Généralités

Le dysfonctionnement du complexe NADPH oxydase à l'origine de la granulomatose septique chronique peut être dû à des défauts génétiques dans quatre gènes différents CYBB, CYBA, NCF1 et NCF2 codant respectivement les protéines gp91phox, p22phox, p47phox et p67phox. Il existe deux modes de transmission : l'un lié au chromosome X et l'autre de type autosomique récessif. [232]

On connaît trois grands variants de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X selon l'expression de la protéine gp91phox :

- La forme X<sup>0</sup> : les deux sous-unités du cytochrome b558 sont absentes et l'activité NADPH oxydase est complètement abolie (50% des cas).
- La forme X<sup>-</sup> : le cytochrome b558 est présent mais en quantité diminuée et l'activité NADPH oxydase est nulle ou très réduite (5% des cas).
- La forme X<sup>+</sup> : l'expression du cytochrome b558 est normale et l'activité NADPH oxydase est complètement abolie (< 5% des cas).

On connaît également trois variants principaux de la granulomatose septique chronique autosomique récessive (néanmoins selon le modèle de la forme liée au chromosome X, d'autres formes peuvent exister) :

- La forme AR 47<sup>0</sup> : la protéine p47<sup>phox</sup> est absente et l'activité oxydase est nulle (30% des cas).
- La forme AR 67<sup>0</sup> : la protéine p67<sup>phox</sup> est absente et l'activité oxydase est nulle (5% des cas).
- La forme AR 22<sup>0</sup> : la protéine p22<sup>phox</sup> est absente et l'activité oxydase est nulle (5% des cas).

### 2°/ Les quatre gènes impliqués dans la granulomatose septique chronique

#### a) Granulomatose septique chronique autosomique récessive et liée au chromosome X

Dénomination internationale	Gène Impliqué	Protéine affectée	Mode de transmission	Localisation chromosomique	Sous-type	Fréquence (%)
<b>CGD91X</b>	CYBB Taille : 30kb Nb d'exons : 13	gp91phox (Nox2)	Récessive liée à l'X	Xp21.1	X91 <sup>0</sup>	50
					X91 <sup>-</sup>	3
					X91 <sup>+</sup>	3
<b>CGD22AR</b>	CYBA Taille : 8.5kb Nb d'exons : 6	p22phox	Récessive autosomique	16q24	A22 <sup>0</sup>	5
					A22 <sup>+</sup>	1
<b>CGD47AR</b>	NCF1 Taille : 15.2 kb Nb d'exons : 11	P47phox	Récessive autosomique	7q11.23	A47 <sup>0</sup>	33
<b>CGD67AR</b>	NCF2 Taille : 37 kb Nb d'exons : 16	P67phox	Récessive autosomique	1q25	A67 <sup>0</sup>	5
					A67 <sup>-</sup>	

(kb = kilobase)

La granulomatose septique chronique <sup>[230]</sup> de transmission récessive liée au chromosome X est issue de mutations dans le gène CYBB localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.1) codant la grosse sous unité gp91phox du cytochrome b558 membranaire. <sup>[200]</sup> Ce gène a été identifié pour la première fois en 1986. <sup>[206] [236]</sup> La majorité des granulomatoses septiques chroniques diagnostiquées est due à un défaut de ce gène (environ 60% des cas). Dans cette forme, les garçons naissent de mères hétérozygotes dites « porteuses » ayant une activité NADPH oxydase réduite, très souvent, de moitié. Pourtant, dans la plupart des cas, sauf exception, elles ne présentent pas d'augmentation significative des infections par rapport à une population témoin. Il existe néanmoins de rares cas de granulomatose septique chronique symptomatique chez les femmes hétérozygotes en lien avec une inactivation non aléatoire du chromosome X.

Les formes de granulomatose septique chronique à transmission autosomique récessive sont dues à des mutations dans les gènes CYBA <sup>[54] [178]</sup>, NCF1 <sup>[138] [248]</sup> et NCF2 <sup>[119] [131]</sup> codant respectivement pour la protéine p22phox du complexe NADPH oxydase (petite sous-unité du cytochrome b558) et les facteurs cytosoliques p47phox et p67phox. Aucune granulomatose septique chronique liée à un défaut du gène NCF3, situé sur le chromosome 22 en 22q13 et codant p40phox, n'a été identifiée à ce jour. <sup>[93] [265]</sup> Un seul cas sévère d'immunodéficience primaire due à une mutation dominante récessive de la petite protéine G Rac2 a été décrit. <sup>[5] [256]</sup>

#### *b) Localisation des mutations*

Les mutations des quatre gènes à l'origine des différentes formes de granulomatose septique chronique n'ont pas de localisation spécifique, rendant la caractérisation moléculaire de cette maladie difficile. Ces mutations peuvent être situées dans les jonctions intron/exon ou dans les parties codantes et même dans la région promotrice du gène. <sup>[200]</sup> On rencontre également tout type de mutations : des mutations ponctuelles, des délétions et/ou insertions de taille variable, des inversions entraînant dans certains cas des décalages du cadre de lecture. <sup>[108] [179] [189] [227] [228]</sup> Seule la granulomatose septique chronique de forme AR47, qui est la plus fréquente des granulomatoses septiques chroniques autosomiques récessives, est classiquement due à une délétion d'un dinucléotide GT (guanine et tyrosine) localisé au début de l'exon 2 du gène NCF1 codant pour la protéine p47phox. <sup>[32]</sup> Des recombinaisons inter et intra-chromosomiques entre un pseudo-gène très homologue à NCF1 contenant cette délétion, avec le gène NCF1 lui-même, pourrait être à l'origine de ce type de granulomatose septique chronique. <sup>[99] [172] [197]</sup> Il a été également décrit de nouvelles mutations dans le gène NCF1, différentes de la délétion classique dans l'exon 2. <sup>[199]</sup>

#### *c) Expression clinique*

L'expression clinique des granulomatoses septiques chroniques liées au chromosome X est plus sévère que celle des formes de transmission autosomique récessive. <sup>[217] [258]</sup> La mortalité annuelle est de 5% pour les formes liées au chromosome X et de 3% pour les formes autosomiques récessives (forme AR47), mais ces pourcentages tendent à être plus près de 3% et de 1% dans les centres spécialisés. <sup>[143]</sup> Il est à noter que le pronostic des granulomatoses septiques chroniques liées au chromosome X semble plus ou moins sévère selon le sous-type concerné (X91<sup>0</sup>, X91<sup>-</sup>, X91<sup>+</sup>), suggérant une forme plus atténuée des formes X91<sup>-</sup> et X91<sup>+</sup> (qui sont les formes où le cytochrome

b558 est présent mais peu ou non fonctionnel).<sup>[231]</sup> Des études complémentaires sont encore à mener sur le sujet.

### 3°/ Les variants rares de la granulomatose septique chronique

La plupart du temps, les mutations géniques conduisent à l'absence de la protéine correspondante, soit par un défaut de synthèse de l'ARN messager, soit par une instabilité de la protéine mutée (tronquée ou mal conformée) rapidement éliminée (forme X<sup>0</sup> ou AR<sup>0</sup>). La forme dite X<sup>0</sup>, la plus classiquement retrouvée, se traduit par une absence des deux sous-unités du cytochrome b558, bien que seul le gène CYBB soit atteint. Il semble exister une stabilisation mutuelle de ces deux sous-unités, car dans les granulomatoses septiques chroniques autosomiques récessives déficientes en protéine p22phox, la protéine gp91phox est également absente.

Il existe des variants rares caractérisés, soit par une sous-expression (forme X<sup>-</sup>), soit par une expression normale de la protéine gp91phox mutée (forme X<sup>+</sup>).<sup>[227]</sup> Les granulomatoses septiques chroniques de forme X<sup>-</sup> sont dues à des mutations faux-sens à l'origine d'une perte de la conformation spatiale stable de la protéine gp91phox ou, plus rarement, à des mutations dans le promoteur du gène CYBB.<sup>[170] [229] [252]</sup> Les mutations faux-sens dans la partie codante du gène sont principalement la cause des formes X<sup>+</sup>.<sup>[226]</sup> La rareté de ces formes variantes est illustrée par les résultats d'une étude répertoriant les différentes mutations à l'origine des granulomatoses septiques chroniques liées au chromosome X publiées dans la littérature internationale en 2001. Sur 191 mutations, on dénombre 150 cas de forme X<sup>0</sup>, 26 cas de forme X<sup>-</sup> et seulement 17 cas de forme X<sup>+</sup>.<sup>[98]</sup> En ce qui concerne les granulomatoses septiques chroniques autosomiques récessives, seulement deux variants rares AR67<sup>-</sup> et AR22<sup>+</sup> ont été décrits.<sup>[55] [132] [133]</sup>

Ainsi, bien que ces variants soient rarissimes, ils ont permis de découvrir de nouvelles fonctionnalités des protéines composant le complexe NADPH oxydase, grâce à des études de relation « structure-activité ». <sup>[226]</sup>

## V - Diagnostic de la granulomatose septique chronique

### A - Diagnostic clinique

#### 1°/ Généralités

##### a) Suspicion clinique

La clinique de la maladie a été décrite pour la première fois en 1957 par Bridges et Good. La granulomatose septique chronique se révèle habituellement avant l'âge de 5 ans, mais peut être diagnostiquée à l'âge adulte. Dans l'analyse du registre national français du CEREDIH en 2011, l'âge médian au moment du diagnostic est de 1,9 an (Q1-Q3: 0,7-5,4). Certains patients ont pu avoir les premiers symptômes typiques à l'âge adulte seulement.<sup>[16]</sup> Le diagnostic est évoqué sur des signes d'appel cliniques. Il faut toujours rechercher une granulomatose septique chronique devant toute aspergillose pulmonaire en l'absence d'autres causes évidentes.<sup>[162]</sup>

Les patients souffrent d'infections bactériennes et fongiques au niveau des surfaces corporelles (peau, voies aériennes et intestin), ainsi que dans les ganglions lymphatiques situés au niveau des

principaux territoires de drainage. Après une propagation contiguë et hémotogène, d'autres organes peuvent être affectés (notamment le foie et les os). Les principales manifestations cliniques sont donc les pyodermites, les pneumopathies, l'inflammation du tractus gastro-intestinal, les lymphadénites, les abcès hépatiques et les ostéomyélites. <sup>[258]</sup> Une vigilance importante est nécessaire dans la recherche de ces infections qui sont indolentes et à la fois suppuratives et granulomateuses. Leur gravité clinique peut facilement être sous-estimée par l'absence de fièvre ou de signes généraux associés.

La granulomatose septique chronique est donc un déficit immunitaire primitif qui peut être révélé par la fréquence des infections sévères, leurs localisations variées et les types de germes en cause. Elle expose également à des complications inflammatoires pouvant également toucher l'ensemble de l'organisme.

### *b) Principales infections*

Les infections les plus habituellement rencontrées sont pulmonaires, viscérales (abcès hépatiques, spléniques, cérébraux...), ostéo-articulaires (notamment vertébrales), septicémies, mais tous les organes peuvent être atteints. Les germes les plus classiques restent *Aspergillus sp*, les bacilles Gram négatif (*Serratia sp*, *Nocardia sp*, *Burkholderia sp...*), quelques cocci Gram positif (*Staphylococcus aureus...*) mais des germes bien plus rares peuvent être responsables d'infections (*Geosmithia argillacea...*). Parmi l'ensemble des déficits immunitaires héréditaires, la granulomatose septique chronique a la plus forte prévalence en termes d'infections fongiques, estimée entre 20 et 40% par patient tout au long de sa vie voire 46% dans une série française de 2011. <sup>[17] [114] [152]</sup>

La classification diagnostique internationale des infections fongiques invasives EORTC/MSG révisée en 2008 comporte dorénavant les déficits immunitaires héréditaires dont la granulomatose septique chronique comme critère d'hôte. <sup>[50]</sup> Le tableau suivant représente cette classification :



Définition basée sur 3 éléments	Population concernée	Maladie fongique invasive prouvée	Maladie fongique invasive probable	Maladie fongique invasive possible
Critère lié à l'hôte (patients à risque)	Cancer		Neutropénie récente ( $< 0.5 \times 10^9$ PNN/L ou $< 500$ PNN/mm <sup>3</sup> pendant plus de 10 jours) contemporaine d'une infection fongique,	un / des facteur(s) d'hôte
	Greffe de cellules souches		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	
	Transplantation d'organe		Corticoïdes au long cours, sauf aspergillose broncho-pulmonaire allergique ( $\geq 0.3$ mg/kg/j d'équivalent prednisonne pendant $> 3$ semaines)	
	Immunodéficience héréditaire		Traitement immunosuppresseur (ciclosporine, anti-TNF $\alpha$ , anticorps monoclonaux spécifiques, ou analogues nucléosidiques) durant les 90 derniers jours	
	Atteinte des tissus conjonctifs		Déficit immunitaire héréditaire sévère (granulomatose septique chronique ou déficit immunitaire combiné sévère)	
	Traitement par immunosuppresseurs			
Critère clinique lié aux signes et symptômes (pathologie suspectée)			Infection fongique du tractus respiratoire bas Trachéobronchite Infection sino-nasale Infection du système nerveux central Candidose disséminée	Preuve clinique évocatrice
Critère microbiologique		Détection du pathogène par analyse biologique ou par culture d'un prélèvement	Test direct : cytologie, microcopie directe, culture Test indirect : détection d'antigènes ou de constituants de la membrane cellulaire (galactomannane, $\beta$ -D-Glucane)	Aucun critère mycologique disponible

### *c) Manifestations inflammatoires*

La granulomatose septique chronique peut aussi comporter des manifestations inflammatoires, en association ou non aux manifestations infectieuses, au début de la maladie ou au cours de son évolution. La composante inflammatoire (ou granulomateuse) de la réponse immunitaire est de plus en plus étudiée. Elle est essentiellement marquée par une inflammation du tractus digestif (colite inflammatoire Crohn-like), de l'arbre urinaire, des poumons, des yeux... Elle est accompagnée d'une morbidité majeure et les possibilités thérapeutiques ont été élargies par de nouvelles biothérapies anti-inflammatoires, dont les anti-TNF, qui ont pu démontrer un certain succès, notamment chez les adultes présentant une colite inflammatoire majeure (obstruction intestinale majeure, fistules chroniques...). Un retard de croissance staturo-pondéral a été retrouvé chez 75% des patients de la série britannique réalisée en 2008.<sup>[114]</sup> Des lésions chorio-rétiennes, survenant de manière insidieuse, ont été décrites par Martyn et ses associés<sup>[80]</sup> suggérant d'évoquer le diagnostic de granulomatose septique chronique chez des patients aux antécédents d'infections récurrentes et porteurs de lésions choriocapillaires. Un dépistage de ces complications s'impose en conséquence.

Il existe probablement une relation entre infection et inflammation (réaction hyper-inflammatoire dans certaines formes de pneumopathies fongiques)<sup>[223]</sup> mais ce lien n'a pas encore été démontré. En revanche, le lien entre activité résiduelle de la NADPH oxydase et inflammation est corrélé à la survie.<sup>[124]</sup> Une étude américaine réalisée en 2010, portant sur 287 patients, a montré que plus il existe une production résiduelle d'espèces oxygénées activées importante (bien que modeste) et moins la maladie est significativement grave, avec une plus grande probabilité de survie à long terme.

### *d) Syndrome de Mac Leod*

Une forme particulière de granulomatose septique chronique est importante à connaître : il s'agit de l'association granulomatose septique chronique liée au chromosome X et syndrome de Mac Leod. Elle est due à une large délétion dans la localisation Xp21.1 emportant à la fois le gène CYBB et le gène codant pour l'antigène Kx. Quand le tableau est complet, il peut être associé également à une dystrophie musculaire de Duchenne et/ou une rétinite pigmentaire et/ou un déficit en ornithine carbamyl transférase. Le syndrome de Mac Leod est défini par l'absence d'expression de l'antigène érythrocytaire Kx entraînant un affaiblissement de l'expression des antigènes du système Kell à la surface des hématies. Il se manifeste par une hémolyse modérée avec présence d'acanthocytes et le développement tardif de troubles neuromusculaires. L'implication la plus importante est en rapport avec le risque transfusionnel (allo-immunisation contre les antigènes érythrocytaires) qui implique une prise en charge transfusionnelle précautionneuse et surtout une prévention par érythropoïétine.

[8]

## 2°/ Infections au cours de la granulomatose septique chronique

### a) Généralités

La granulomatose septique chronique se caractérise en premier lieu par des infections récurrentes. Celles-ci sont en lien avec un spectre microbien. Aux États-Unis, seulement cinq organismes sont responsables de la plupart des infections : *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, l'espèce *Nocardia* et les *Aspergillus*.

Dans la majorité des cas, les patients souffrent d'épisodes infectieux à répétition depuis l'enfance. Chez l'enfant comme chez l'adulte, la grande variété des organes atteints est frappante mais variable d'un individu à l'autre, démontrant l'hétérogénéité de la maladie. Parmi les micro-organismes responsables d'infections, se trouvent des agents infectieux fongiques et des bactéries ayant pour caractéristique commune d'être « catalase positive ». En effet, les bactéries « catalase négative » fournissent au phagosome le peroxyde d'hydrogène nécessaire à leur propre lyse, court-circuitant partiellement le déficit de la NADPH oxydase caractéristique de la granulomatose septique chronique. <sup>[217]</sup>

Dans les régions du monde où le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est administré en routine, une bécégite locale ou régionale peut être une cause fréquente de présentation initiale de la granulomatose septique chronique. <sup>[28]</sup>

Il est important de souligner que d'autres agents pathogènes sont susceptibles d'être documentés chez les patients atteints de granulomatose septique chronique dans les prochaines années, car les tests microbiologiques, génétiques et moléculaires s'améliorent.

### b) Agents infectieux

#### b1) Agents fongiques

Parmi les agents infectieux fongiques, on retrouve principalement des infections fongiques rarement observées chez d'autres hôtes (*Aspergillus nidulans*, *Paecilomyces variotti*, *Paecilomyces lilacinus* et *Neosartorya udagawae*). Ces organismes sont hautement pathogènes dans la granulomatose septique chronique alors qu'ils ne le sont dans aucun autre groupe de patients, y compris les receveurs de greffe. <sup>[63]</sup>

Le genre *Aspergillus* est largement dominant, responsable de 33% des infections, donnant lieu à des aspergilloses pulmonaires invasives chez un tiers des patients et, plus rarement, des abcès paravertébraux, des ostéites et des abcès cornéens. Dans l'étude de Mouy <sup>[159]</sup>, 40% des patients avaient fait au moins un épisode infectieux impliquant *Aspergillus*. Actuellement, on distingue les infections par *Aspergillus fumigatus* et *nidulans*, dont le pouvoir invasif est plus important. <sup>[218]</sup> Les infections fongiques pulmonaires peuvent être mortelles, même à très faibles doses d'*Aspergillus fumigatus*. <sup>[158]</sup>

Les champignons engendrent une réponse inflammatoire exubérante et durable dans les poumons, avec formation de granulomes et hyper-inflammation. Au moins une partie de l'inflammation incontrôlée dans la granulomatose septique chronique se produit sans infection persistante, cela pourrait en fait être dû à une réponse immunitaire trop agressive. C'est le cas de la pneumopathie au

paillis qui provoque une réponse inflammatoire sévère. Elle est causée par l'inhalation de moisissures trouvées dans le paillis, le foin ou les feuilles mortes (en transformant le compost ou en éliminant des feuilles moisies).<sup>[223]</sup> Typiquement, un à dix jours après l'inhalation, le patient porteur de granulomatose septique chronique développe un syndrome semblable à une pneumonie d'hypersensibilité avec fièvre et dyspnée. Les radiographies thoraciques retrouvent des infiltrats interstitiels diffus, la fibroscopie bronchique n'est souvent pas contributive et la biopsie pulmonaire montre une inflammation aiguë associée à des granulomes et à des champignons nécrotiques.

### *b2) Agents bactériens*

Parmi les agents infectieux bactériens, le staphylocoque doré est le plus fréquemment en cause ainsi que les entérobactéries, dont *Salmonella*. Au fil des années, on a assisté à une modification de l'écologie bactérienne et de nouvelles bactéries hautement virulentes, telles que *Nocardia*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* et, plus récemment *Granulobacter bethesdensis* ont émergé, donnant lieu à des infections généralisées sévères.<sup>[83]</sup><sup>[258]</sup> La tuberculose et les espèces de *Salmonella* peuvent être des causes importantes d'infection.<sup>[28]</sup>

Le complexe *Burkholderia cepacia* est vaste, avec de nombreuses espèces dont un grand nombre se développe sur le terrain de granulomatose septique chronique.<sup>[84]</sup> Il n'existe pas de souche épidémique et les patients ont tendance à développer des infections par différentes souches au fil du temps. *Burkholderia* est également liée à la pourriture des oignons, qui peut infecter les patients porteurs de granulomatose septique chronique.<sup>[204]</sup>

*Granulobacter bethesdensis* est une bactérie Gram négatif découverte chez un patient porteur de ganglions lymphatiques nécrotiques.<sup>[85]</sup> Il peut avoir des phases latentes et actives, semblables à la tuberculose. Le taux de séropositivité pour cet organisme est d'environ 50% chez les patients atteints de granulomatose septique chronique mais la majorité n'a pas eu d'infections reconnues. On note un taux de séropositivité dans la population normale d'environ 25%, ce qui indique une large exposition à cette bactérie. Il y a eu des cas mortels de sepsis à *Granulobacter bethesdensis*.<sup>[139]</sup> En 2013, Chu et associés<sup>[39]</sup> ont montré que cette bactérie peut persister pendant des jours dans les macrophages de patients atteints de granulomatose septique chronique, sans que la viabilité de l'hôte ni de l'agent pathogène ne soit affectée.

Il a été également rapporté un cas de pneumocystose pulmonaire à *Pneumocystis jiroveci* chez un patient porteur de granulomatose septique chronique au Maroc, possiblement favorisé par la corticothérapie.<sup>[92]</sup> Il s'agit d'une infection respiratoire opportuniste et sévère qui s'observe classiquement lors des déficits immunitaires secondaires et plus rarement au cours des déficits immunitaires cellulaires, primitifs ou acquis. Bien que l'association soit rarement rapportée dans la littérature,<sup>[1]</sup><sup>[181]</sup> toute pneumopathie chez un patient porteur de granulomatose septique chronique doit faire rechercher, outre l'aspergillose, une pneumocystose pulmonaire.

L'infection par les espèces d'*Actinomyces* (bactérie catalase-négative) était auparavant jugée peu probable dans la granulomatose septique chronique. Cependant, une série de 10 patients atteints d'une granulomatose septique chronique avec *Actinomyces* chronique a montré qu'il s'agissait d'un agent pathogène important. Les patients atteints de granulomatose septique chronique avec

actinomyose n'ont pas présenté de signes cliniques typiques de l'infection, ce qui rend plus difficile le diagnostic. <sup>[191]</sup>

### c) Localisations infectieuses

#### c1) Infections pulmonaires

Une infection pulmonaire est documentée dans près de 80% des cas <sup>[33] [135] [217] [220] [258]</sup> dans l'histoire de la maladie du patient ou constitue le mode de révélation. Les signes cliniques associent fièvre, toux et dyspnée. L'évolution est souvent torpide avec une discordance radio-clinique, la pauvreté de l'expression clinique contrastant avec l'importance et la variété des signes radiologiques (pneumopathies, abcès pulmonaires, infiltrats réticulonodulaires, miliaires, épanchements pleuraux...). La réalisation d'un scanner thoracique est indispensable, notamment en cas d'aspergillose. <sup>[159]</sup> Il permet de préciser l'extension de l'infection (plèvre, paroi thoracique, rachis, diaphragme, foie) ; en effet l'envahissement pariétal constitue un facteur de gravité.

Le taux de protéine C réactive et la vitesse de sédimentation sont des paramètres utiles pour évaluer les infections et la réponse au traitement. Étant donné que les résultats cliniques et radiologiques (radiographies, scanner et scanner par émission de positons ou TEP-scanner) ne sont pas spécifiques, et que des organismes rares ou des infections mixtes sont possibles, les investigations pour obtenir un diagnostic microbiologique doivent être poursuivies vigoureusement. Cela nécessite un lavage broncho-alvéolaire ou une aspiration à l'aiguille trans-thoracique sous guidage scanographique (meilleur rendement diagnostique). Le diagnostic de pneumonie causée par des champignons ou *Nocardia* nécessite également d'éliminer une éventuelle dissémination (par exemple des métastases osseuses et des abcès cérébraux silencieux), par une scintigraphie osseuse et une imagerie du système nerveux central.

Les germes impliqués dans les infections pulmonaires sont les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte. Le pneumocoque est rarement en cause car il s'agit d'une bactérie catalase négative. Parmi les principaux groupes d'organismes responsables de l'atteinte infectieuse pulmonaire, on retrouve *Staphylococcus aureus*, les entérobactéries (bacilles Gram négatif), les mycobactéries, l'espèce *Aspergillus* (notamment *A. nidulans*, particulièrement virulent), <sup>[218]</sup> l'espèce *Burkholderia* <sup>[225]</sup> et *Nocardia*. <sup>[56] [116]</sup> En période de rémission, il n'est pas rare de constater la persistance d'images radiologiques, notamment d'infiltrats réticulonodulaires. Les infections pulmonaires récidivantes se soldent souvent par une fibrose pulmonaire. <sup>[52]</sup>

En 1975, un syndrome d'infiltrat pulmonaire diffus avec fièvre et hypoxie a été observé chez un patient après avoir fumé de la marijuana moisie. <sup>[40]</sup> Un syndrome similaire a été identifié, plus de 30 ans après, suite à une exposition au paillis. <sup>[223]</sup> Ces entités cliniques sont causées par la réaction des phagocytes défectueux aux champignons, vivants et morts, entraînant une inflammation exubérante, une fièvre et une hypoxie.

### *c2) Infections cutanées*

L'atteinte cutanée est souvent retrouvée dans le passé infectieux et elle est fréquente au moment du diagnostic. Pendant l'enfance, les lésions cutanées correspondent le plus souvent à des lésions eczématiformes suintantes. <sup>[257]</sup> Elles siègent au niveau du visage dans les zones péri-orificielles, au niveau du cuir chevelu, prenant l'aspect d'une dermatite séborrhéique et au niveau des plis, touchant essentiellement les plis axillaires, parfois le périnée et le sillon interfessier. Le staphylocoque doré est le micro-organisme le plus fréquemment rencontré, avant les champignons. <sup>[36]</sup> Chez l'adulte, les affections cutanées les plus fréquemment rencontrées sont l'acné, les folliculites et les pyodermites. L'acné débute à l'adolescence, se prolonge tardivement à l'âge adulte, surtout chez les hommes et est souvent sévère et invalidante.

### *c3) Infections ostéo-articulaires*

Les infections ostéo-articulaires sont retrouvées dans l'enfance ou à l'âge adulte. Leur siège est variable : toutes les articulations du squelette peuvent être touchées mais elles siègent de préférence au niveau des petits os périphériques, des os plats et au niveau du rachis. <sup>[41]</sup> Ces infections sont primaires ou secondaires, associées ou non à une pneumopathie. Les micro-organismes impliqués sont : *Aspergillus fumigatus*, *Serratia marcescens*, les mycobactéries atypiques et *Staphylococcus aureus*. Les ostéomyélites à *Serratia* sont souvent révélatrices avant l'âge d'un an.

### *c4) Infections ganglionnaires*

L'atteinte ganglionnaire est fréquente pendant l'enfance. L'aire cervicale chez l'adulte comme chez l'enfant est touchée avec prédilection. <sup>[52]</sup> L'évolution peut se faire vers l'abcédation et la fistulisation (favorisée par la rupture spontanée ou le drainage des abcès). L'apparition de granulomes sur l'histologie peut entraîner un diagnostic erroné de tuberculose. La lymphadénite est principalement causée par *S. aureus* et par des bactéries Gram négatif, y compris un agent pathogène récemment identifié et sensible à la Ceftriaxone, *Granulobacter bethesdensis*, <sup>[83]</sup> provoquant une « culture négative » de lymphadénite nécrosante.

### *c5) Infections hépatiques*

Le premier épisode d'abcès hépatique survient dans l'enfance ou vers l'adolescence et peut être le mode de révélation de la maladie. Ils sont difficiles à diagnostiquer cliniquement, car la réaction inflammatoire habituellement violente est absente chez les patients porteurs de granulomatose septique chronique. En cas de suspicion d'abcès hépatique, le diagnostic repose sur le scanner. <sup>[75]</sup> La biopsie à l'aiguille peut être utilisée pour l'isolement des micro-organismes (principalement *S. aureus*) et pour réaliser l'antibiogramme.

Ces abcès se produisent chez 35% des patients environ et sont souvent récurrents, comme le montre une étude rétrospective de 2002 portant sur 61 abcès diagnostiqués chez 22 patients atteints de granulomatose septique chronique. <sup>[117]</sup> *Staphylococcus aureus* est le micro-organisme le plus souvent retrouvé. Les signes cliniques sont aspécifiques : fièvre, douleurs abdominales avec irradiation scapulaire, malaise et perte de poids. Les calcifications hépatiques sont plus rares, asymptomatiques et témoignent de l'ancienneté des lésions. Les taux d'abcès hépatiques sont

identiques entre la granulomatose septique chronique liée au chromosome X et la forme autosomique récessive par déficit en p47phox, ce qui suggère que la formation résiduelle de l'anion superoxyde n'est pas le déterminant principal.

#### *c6) Infections digestives*

L'atteinte du tube digestif est ubiquitaire, elle peut aller de la bouche à l'anus.<sup>[134]</sup> Les manifestations comprennent des vomissements, des diarrhées ou des douleurs abdominales. Les infections digestives sont fréquemment retrouvées dans la granulomatose septique chronique, qu'il s'agisse de Salmonelloses ou de shigelloses. Il s'agit d'un mode de découverte de la maladie fréquent. Il peut s'agir de colites ulcéro-hémorragiques d'intensité élevée. L'atteinte péri-rectale dans la granulomatose septique chronique est particulièrement fréquente. Elle est présente à tout âge et consiste principalement en la formation d'abcès de la marge anale, voire de fistules anales. Les abcès qui engendrent des douleurs peuvent bloquer le transit et favoriser l'apparition d'une constipation invalidante.

#### *c7) Septicémies*

Les patients peuvent également présenter des septicémies bien que les infections localisées soient la règle. Les germes les plus fréquemment mis en cause sont *Salmonella*, d'autres bactéries Gram-négatif (*Burkholderia cepacia* et *Serratia marcescens*) et *Staphylococcus aureus*. *Burkholderia cepacia* peut généralement se manifester par une pneumonie nécrosante avec septicémie entraînant un déclin rapide de l'état clinique pouvant aller jusqu'à la mort.<sup>[225]</sup>

#### *c8) Autres infections*

Des sites infectieux moins spécifiques, comme les sinusites, les otites moyennes aiguës ou les abcès dentaires sont également rencontrés dans l'histoire de la maladie. Les infections neuro-méningées sont possibles, mais rares.

Dans tous les cas, compte tenu de la grande variété des micro-organismes en cause et de la spécificité de leur traitement, l'obtention d'une preuve microbiologique s'impose, quel que soit le site de l'infection.

### 3° / Manifestations inflammatoires

#### *a) Hypothèse*

Une inflammation persistante chez les patients atteints de granulomatose septique chronique peut se produire indépendamment de l'infection,<sup>[158]</sup> de sorte que les sites inflammatoires sont fréquemment stériles. Une explication possible à la persistance de l'inflammation est l'incapacité des phagocytes des patients atteints de granulomatose septique chronique à dégrader les facteurs chimiotactiques.<sup>[42] [91]</sup>

### *b) Granulomes inflammatoires*

L'inflammation dans la granulomatose septique chronique a été reconnue dès le début comme étant importante sur les plans gastro-intestinal et génito-urinaire. L'atteinte œsophagienne, jéjunale, iléale, colique, rectale et péri-rectale avec des granulomes imitant la maladie de Crohn a été maintes fois décrite. <sup>[6] [147] [150]</sup>

La granulomatose septique chronique se caractérise histologiquement par des granulomes inflammatoires. A l'examen microscopique, ils montrent la présence des cellules géantes multinucléées, formées par la fusion de macrophages qui ont séquestré des bactéries, mais ne les ont pas détruites, du fait d'un déficit de production en anions superoxydes. Ces granulomes sont généralement de petite taille (quelques millimètres de diamètre), mais ils acquièrent quelquefois des dimensions importantes, pouvant évoquer un tableau pseudo-tumoral. <sup>[217]</sup>

La formation de granulomes peut également entraîner une occlusion de viscères creux (tractus gastro-intestinal supérieur ou urinaire).

### *c) Atteintes digestives*

Au niveau du tube digestif, certaines lésions inflammatoires et granulomateuses peuvent présenter plusieurs types de complications dont des lésions sténosantes. Plus rarement, on retrouve des troubles du péristaltisme œsophagien avec une dysphagie progressive, associée à des douleurs thoraciques spasmodiques. <sup>[81]</sup> On y décrit également des lésions inflammatoires pouvant évoluer vers l'ulcération. Ces atteintes inflammatoires peuvent toucher tout le tractus digestif.

On peut noter une inflammation chronique des muqueuses avec une stomatite ulcéreuse évoquant un pseudo-Behçet, mais aussi des œsophagites et des gastrites. Dans l'estomac, les granulomes peuvent provoquer une obstruction de la vidange gastrique avec des vomissements persistants. <sup>[48]</sup>

Une colite granulomateuse (inflammation aseptique) affecte environ 20% des patients, voire jusqu'à 50% pour ceux qui présentent une forme liée au chromosome X. <sup>[147]</sup> Ces colites inflammatoires sont donc probablement la complication inflammatoire significative la plus fréquente de la granulomatose septique chronique. Leurs caractéristiques histologiques incluent une apparente faible quantité de polynucléaires neutrophiles, une augmentation des infiltrats éosinophiliques au niveau du chorion muqueux et des macrophages pigmentés. <sup>[216]</sup> On peut également observer des érosions péri-orificielles autour de l'appendice et une érosion aphteuse du colon. <sup>[210]</sup> Des granulomes peuvent éventuellement être présents. La réponse thérapeutique est favorable sous traitement par sulfasalazine ou par corticoïdes. <sup>[255]</sup> Néanmoins, il faut se méfier et rechercher toute infection possible avant de démarrer une thérapie immunosuppressive. Avec l'amélioration de l'espérance de vie, on constate que les patients porteurs d'un déficit en protéine p47phox développent plus souvent une maladie inflammatoire de l'intestin avec l'âge. Ces taux se rapprochent même de ceux des patients porteurs d'un déficit en protéine gp91phox. Il est essentiel de savoir qu'une colite associée à la granulomatose septique chronique peut fréquemment être diagnostiquée par erreur comme étant une maladie de Crohn (Crohn-like) où les symptômes (diarrhées, perte de poids, retard de croissance staturo-pondéral et atteinte péri-anale) sont similaires. Cette difficulté est principalement rencontrée lors du diagnostic différentiel de la maladie.



#### *d) Atteintes hépatiques*

Sur le plan hépatique, l'évolution de la maladie pouvant mimer une sarcoïdose (autre maladie granulomateuse) est mal connue. <sup>[33]</sup> Elle est parfois sévère, puisque Liese rapporte deux cas de cirrhose chez 11 patients diagnostiqués à l'âge adulte. <sup>[135]</sup> Malheureusement, l'arsenal thérapeutique, dont nous disposons pour ralentir l'évolution vers la fibrose, semble bien limité. La corticothérapie n'a pas d'effet suspensif face à cette évolution. Des signes d'hépatite cholestatique et d'hypertension portale non cirrhotique sont également possibles. Les traitements hépatoprotecteurs comme l'acide ursodésoxycholique peuvent aider à la prise en charge.

#### *e) Atteintes urinaires*

Dans les voies urinaires, la manifestation la plus commune est la cystite inflammatoire. <sup>[45]</sup> Les granulomes dans la paroi de la vessie peuvent entraîner une obstruction de l'orifice urétral ou des orifices urétéraux et provoquer ensuite une hydronéphrose. <sup>[123]</sup> Dans une étude rétrospective portant sur 25 patients atteints de granulomatose septique chronique présentant des troubles urinaires, six patients avaient une hydronéphrose. <sup>[4]</sup> Un traitement chirurgical s'est avéré nécessaire dans trois cas avec néphrectomie chez deux patients, les trois autres ont bénéficié d'un traitement antibiotique seul.

#### *f) Atteintes pulmonaires*

Une étude récente de 67 adultes atteints de granulomatose septique chronique a montré que les manifestations pulmonaires sont fréquentes dans cette population (67% des patients) et 25% des événements respiratoires étaient inflammatoires plutôt qu'infectieux. <sup>[211]</sup> Ces manifestations pulmonaires inflammatoires étaient cliniquement indistinctes des infections pulmonaires mais ont été traitées avec un traitement immunosuppresseur (par corticoïdes) plutôt que par anti-infectieux. Les événements respiratoires inflammatoires se présentaient radiologiquement sous forme de nodules, de condensations parenchymateuses ou d'infiltrats interstitiels diffus, souvent associés à des opacités en verre dépoli et/ou des bronchectasies. Les biopsies ont révélé des granulomes aseptiques, des micro-abcès à éosinophiles ou des infiltrations granulocytaires diffuses. De plus, 40% des cas ont développé une pathologie inflammatoire associée à des infections fongiques concomitantes. Ces données justifient fortement des procédures telles que la fibroscopie bronchique avec une biopsie endo-bronchique, une biopsie à l'aiguille percutanée ou une biopsie pulmonaire ouverte pour garantir un diagnostic microbiologique et tissulaire lorsque cela est cliniquement possible.

#### *g) Atteintes ostéo-articulaires*

Les phénomènes inflammatoires peuvent aussi concerner l'appareil ostéo-articulaire. Cette complication serait plus volontiers rencontrée chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte. Elle peut toucher le squelette axial réalisant un tableau de spondylarthropathie ou mimer une polyarthrite rhumatoïde. <sup>[127]</sup>

#### *h) Autres atteintes inflammatoires*

On trouve des vitesses de sédimentation élevées et de faibles concentrations d'hémoglobine même chez des patients apparemment non infectés, ce qui reflète probablement une inflammation infra-clinique continue. Le taux de protéine C réactive (CRP) est rarement élevé quand le patient semble sans infection et reste donc un meilleur indicateur de septicémie chez le patient gravement malade.

Cette réponse inflammatoire majorée et persistante, reflétée par une hypergammaglobulinémie, explique que ces patients présentent fréquemment une anémie, du fait de la chronicité de la maladie, mais aussi parfois par malabsorption de la vitamine B12.

L'inflammation persistante sur les sites de drainage et les plaies chirurgicales peut entraîner une déhiscence.

La granulomatose septique chronique peut également se compliquer de pneumopathies interstitielles chroniques et de glomérulonéphrites interstitielles chroniques.

#### 4°/ Autres manifestations de la granulomatose septique chronique

Outre les manifestations inflammatoires, l'association à des pathologies dysimmunes a été régulièrement rapportée : <sup>[80] [202] [217] [220] [258]</sup> lupus systémique et lupus discoïde, purpura thrombopénique auto-immun, myasthénie, arthrite juvénile, chorioretinite. Par ailleurs, les manifestations lupiques sont plus fréquentes chez les apparentés au premier degré du côté maternel dans les formes liées au chromosome X. <sup>[30] [217]</sup>

Certains cancers solides ont été décrits comme des rétinoblastomes, des mélanomes malins, des rhabdomyosarcomes hépatiques, des glioblastomes multifocaux, des acutisations lymphoblastiques de leucémies aiguës (lymphocytes T) et lymphome de Hodgkin (lymphocytes B). <sup>[141]</sup> Strictement aucun lien physiopathologique entre la granulomatose septique chronique et ces cancers n'a pu être mis en évidence. Il s'agit probablement d'associations fortuites.

#### 5°/ Synthèse

La granulomatose septique chronique a pour spécificité de se compliquer d'infections sévères et de manifestations inflammatoires très variées aussi bien en ce qui concerne la localisation des atteintes que de la grande variété de micro-organismes incriminés. Le diagnostic de la maladie peut donc être évoqué à l'âge adulte sur des manifestations cliniques similaires à celles de l'enfant. Les complications infectieuses concernent les mêmes germes. On peut souligner la fréquence des abcès hépatiques révélateurs. <sup>[258]</sup> Les modalités du diagnostic biologique sont les mêmes, mais les formes autosomiques récessives sont moins fréquentes.

## *B - Diagnostic biologique*

### 1°/ Diagnostic fonctionnel

Le diagnostic fonctionnel de la granulomatose septique chronique se fait en démontrant l'inaptitude des phagocytes à produire des anions superoxydes chez les personnes touchées. En cas de suspicion de granulomatose septique chronique, il est essentiel de diriger le patient vers un centre spécialisé et d'effectuer les tests diagnostiques par un laboratoire compétent.

Il repose sur la mesure des espèces oxygénées activées, produites par les granulocytes.<sup>[12][95]</sup> Il existe différents tests à réaliser, selon la spécificité de la réponse désirée, selon la quantité de sang total disponible et selon le délai entre le prélèvement et sa mise à disposition pour le laboratoire.

#### *a) Le test au nitrobleu de tétrazolium (NBT)*

Richard et Johnston<sup>[194]</sup> sont les premiers à réaliser que l'utilisation de la réduction du NBT en tant que test diagnostique est simple et fiable, permettant un diagnostic plus rapide et généralisé de la granulomatose septique chronique. Il reste le dépistage de choix de cette pathologie. Il repose sur l'activation de la NADPH oxydase des granulocytes par des agents solubles, comme le phorbol myristate acétate (PMA), en présence de NBT.<sup>[174][193]</sup>

Ce dernier, préalablement jaune, va être réduit en précipité violet par les espèces oxygénées activées produites par la NADPH oxydase stimulée. Un étalement sur lame et un comptage des polynucléaires neutrophiles ayant réduit le NBT permet immédiatement le diagnostic de granulomatose septique chronique. Il est aussi très utile pour connaître son type de transmission, surtout si l'enfant atteint est un garçon. En effet, une mère porteuse d'une forme de granulomatose septique chronique de transmission liée au chromosome X possède à peu près 50% de polynucléaires neutrophiles normaux et 50% de polynucléaires neutrophiles présentant un déficit en NADPH oxydase. Cependant, les pourcentages respectifs de ces deux populations de cellules peuvent varier, surtout en cas d'inactivation biaisée du chromosome X.<sup>[7]</sup>

Le test au NBT peut être réalisé sur sang total, en cas de quantité très réduite de prélèvements (diagnostic anténatal, nouveau-nés...). Généralement, le test est plus fiable après purification des leucocytes ou des polynucléaires neutrophiles, à partir du sang total (minimum : 2 à 5 ml). Le test peut être amélioré en activant les polynucléaires neutrophiles par des billes de latex « opsonisés » par des immunoglobulines G (IgG), permettant ainsi d'évaluer la fonction de phagocytose de ces cellules.

### *b) La cytométrie de flux*

Le principe est globalement le même que le test au NBT. De nombreuses sondes fluorescentes sont à disposition pour mesurer, plus ou moins spécifiquement, la formation intracellulaire de certaines espèces oxygénées activées à partir de polynucléaires neutrophiles stimulés. <sup>[262]</sup> La plus commune utilise le Dihydrorhodamine (DHR). L'acquisition se fait, soit à partir de sang total, soit à partir de leucocytes purifiés (séparés de la masse sanguine). La contrainte majeure est que le prélèvement doit dater préférentiellement de moins de 24 heures. Cette technique permet également de visualiser les deux populations de cellules phagocytaires pour les mères vectrices d'une granulomatose septique chronique de transmission liée au chromosome X.

### *c) La chimiluminescence ou fluorescence en plaque type Elisa*

Les espèces oxygénées activées produites par la NADPH oxydase des polynucléaires neutrophiles sont activées par des agents solubles ou par des stimuli particuliers (le Zymosan, le latex ou *S. aureus* opsonisés). La sensibilité de la mesure globale de ces espèces oxygénées activées peut être considérablement améliorée grâce à l'utilisation de la chimiluminescence ou de la fluorescence (seulement 10 000 à 20 000 polynucléaires neutrophiles par test). <sup>[262] [266]</sup> Cependant, ces tests sont plus fiables lorsque les leucocytes globaux ou, mieux encore, les polynucléaires neutrophiles, sont purifiés à partir de sang total. Les inconvénients de ces méthodes sont la difficulté d'expression des résultats (unités de lumière ou de fluorescence) et la variabilité des taux mesurés des espèces oxygénées activées.

### *d) La mesure de l'activité de la NADPH oxydase par spectrophotométrie (réduction du cytochrome c)*

Les techniques citées précédemment mesurent la production des  $O_2^-$  par les phagocytes activés mais également les différentes espèces oxygénées activées générées à partir de ces anions superoxydes.

La seule technique évaluant spécifiquement la production de  $O_2^-$  est la mesure de la réduction du cytochrome *c* en fonction du temps par des phagocytes activés (toujours par des agents particuliers ou solubles). Elle implique une purification des cellules phagocytaires au préalable.

La spécificité absolue de la réaction de réduction est apportée par l'arrêt de la cinétique par ajout dans la cuve de l'enzyme superoxyde dismutase qui transforme les  $O_2^-$  en  $H_2O_2$  alors incapables de réduire le cytochrome *c* (potentiel redox incompatible). Cette technique nécessite dix fois plus de granulocytes que les techniques de mesure de fluorescence ou chimiluminescence en plaque type Elisa (100 000 à 200 000 cellules par test), mais un nombre équivalent à ce qui est utilisé dans le test au NBT ou pour une acquisition en cytométrie de flux. <sup>[59]</sup>

### *e) L'oxygraphie*

Elle reste sans doute la méthode de référence quant à la spécificité de la mesure, puisqu'elle permet d'évaluer une consommation d'oxygène par les granulocytes activés en présence de cyanure, qui inhibe totalement la respiration mitochondriale en respectant la respiration des cellules

phagocytaires. Cependant, elle est quasiment abandonnée du fait de la lourdeur de l'appareillage, mais également parce qu'elle est très consommatrice des cellules (dix millions de cellules par test).

*f) Au sujet des mères vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X*

La mesure de la réduction du cytochrome *c* par spectrophotométrie, les méthodes de chimiluminescence et fluorescence en plaque permettent également de montrer une diminution globale de l'activité NADPH oxydase chez les mères vectrices d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X. Cependant, seuls les résultats génétiques apportent la preuve absolue de l'état porteur de la maladie.

## 2°/ Diagnostic biochimique

Le diagnostic biochimique de la granulomatose septique chronique fait appel à des laboratoires spécialisés. Dans la plupart des cas, la mutation dans l'un des quatre gènes impliqués dans la granulomatose septique chronique entraîne l'absence d'expression dans le polynucléaire neutrophile de la protéine mutée correspondante, soit par un défaut de synthèse de l'ARN messager, soit par un manque de stabilité de la protéine mutée (mauvais repliement).

C'est donc la recherche de la protéine manquante du complexe NADPH oxydase (gp91phox, p22phox, p47phox ou p67phox) qui va orienter la recherche de la mutation à l'origine de la granulomatose septique chronique, vers le gène impliqué.

Ainsi à partir d'un extrait de polynucléaires neutrophiles du patient atteint de granulomatose septique chronique, l'immuno-détection (Western blot) effectuée grâce à des anticorps spécifiquement dirigés contre les différentes protéines du complexe NADPH oxydase permet de visualiser la protéine mutée manquante.

Lorsque la protéine gp91phox est absente, on suspecte une granulomatose septique chronique liée au chromosome X. On remarque que p22phox est également absente car il y a une auto-stabilisation de ces deux protéines lors de leur synthèse. L'inverse est également vrai car les granulomatoses septiques chroniques autosomiques récessives 22<sup>0</sup> (forme AR 22<sup>0</sup>) sont caractérisées par l'absence de p22phox, mais également de gp91phox. Seul le sexe de l'enfant atteint (une fille) ainsi que l'activité oxydase normale des polynucléaires neutrophiles de la mère pourront orienter vers le diagnostic d'une forme de granulomatose septique chronique autosomique récessive. Les formes de granulomatose septique chronique autosomique récessive 47<sup>0</sup> (forme AR 47<sup>0</sup>) et 67<sup>0</sup> (forme AR 67<sup>0</sup>) seront caractérisées par une absence des protéines p47phox et p67phox, respectivement. <sup>[230]</sup>

### *C - Recherche et conseil génétique*

Un conseil génétique est indiqué chez les patients porteurs de la maladie ainsi que chez les femmes vectrices de la famille. <sup>[102] [220]</sup> Le diagnostic génétique nécessite des laboratoires spécialisés.

La recherche génétique se base sur des lymphocytes B immortalisés par le virus d'Epstein-Barr (LB-EBV). Les lymphocytes B possèdent un complexe NADPH oxydase structuralement et immunologiquement identique à celui des polynucléaires neutrophiles. Cependant leur production d'anions superoxydes représente moins de 1% de celle des polynucléaires neutrophiles stimulés par le PMA. Dans les lymphocytes B des patients atteints de granulomatose septique chronique, l'activité oxydase est abolie comme dans les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules sont facilement immortalisables grâce au virus Epstein Barr.

Cela constitue un matériel de choix pour :

- Pérenniser les mutations géniques des maladies afin de les identifier
- Analyser les mécanismes moléculaires de fonctionnement ou dysfonctionnement du complexe NADPH oxydase
- Tester les approches de thérapie génique
- Etudier l'interaction entre les composants du complexe NADPH oxydase et de nouveaux partenaires.

Les diagnostics fonctionnel et biochimique permettent la détermination du gène déficient à l'origine de la granulomatose septique chronique. Tout type de mutation et de localisation dans les quatre gènes CYBB, CYBA, NCF1 et NCF2 <sup>[41] [55] [133] [218] [227]</sup> peuvent être à l'origine de la maladie, à l'exception d'une mutation fréquente (délétion GT) au début de l'exon 2 du gène NCF1.

La recherche de la mutation se fait donc dans un premier temps, par transcription inversée (*reverse transcription*) et amplification génique par PCR ou *polymerase chain reaction* (technique qui amplifie le nombre de gènes par réaction enzymatique en chaîne) de la totalité de la région codante de l'ARN messager issu du gène impliqué dans la maladie, puis séquençage direct.

Si la mutation à l'origine de la granulomatose septique chronique a pu être identifiée à partir de l'étude de l'ARN messager du patient, elle doit être impérativement confirmée dans le gène correspondant. Dans certains cas de mutations spécifiques, l'ARN messager est absent, il faut alors amplifier et séquencer directement tous les exons du gène impliqué dans la maladie. <sup>[83] [132]</sup> Le gène entier peut aussi être absent. Dans ce cas, il faut avoir recours à des méthodes indirectes. La localisation du gène CYBB sur le chromosome X a pu être déterminée grâce à l'étude d'un cas de granulomatose septique chronique liée à l'X, associant myopathie de Duchenne, rétinite pigmentaire et syndrome de Mac Leod. <sup>[72]</sup>

La détermination de la mutation génique du cas index permet alors de rechercher l'état porteur chez les parents. Le seul cas pour lequel la détermination de l'état de porteur est délicat est celui de la mutation GT de l'exon 2 du gène NCF1 à l'origine des granulatoses septiques chroniques autosomiques récessives 47<sup>0</sup> (forme AR 47<sup>0</sup>). En effet, plus de 80% de la population possède un pseudo-gène dit pseudo-NCF1, très homologue au gène NCF1 et possédant la délétion GT de l'exon 2. Il est donc difficile de déterminer la présence de la mutation GT sur l'un des allèles du gène NCF1 des parents, en présence du pseudo-gène dit pseudo-NCF1 possédant également cette délétion.

Dekker et associés ont mis au point une méthode quantitative permettant de distinguer les vrais porteurs de la délétion GT, des individus possédant uniquement le pseudo-gène pseudo-NCF1. <sup>[49]</sup>

L'intérêt principal de la détermination de la mutation à l'origine de la granulomatose septique chronique chez un patient est l'étude familiale, à la recherche d'un autre membre potentiellement atteint par la maladie. Elle permet de proposer aux parents dans le cas du conseil génétique, la possibilité d'un diagnostic anténatal lors d'une éventuelle future grossesse.

#### *D - Diagnostic prénatal*

Le diagnostic prénatal relève exclusivement des centres de compétences. Il doit être réalisé en concertation avec le médecin spécialiste référent de la granulomatose septique chronique.

En fonction du type supposé de granulomatose septique chronique, le diagnostic anténatal est effectué sur des tests fonctionnels (réduction du NBT et chimiluminescence) à partir de sang fœtal obtenu par ponction du cordon à 21 semaines d'aménorrhée, du fait de l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles physiologique. <sup>[169]</sup> Le test au NBT peut être réalisé sur sang total, en cas de quantité très réduite de prélèvements (diagnostic anténatal, nouveau-nés...).

En cas de granulomatose septique chronique liée au chromosome X connue dans la fratrie, une échographie anténatale aura préalablement déterminé que le fœtus est de sexe masculin, et par conséquent exposé au risque. Un test de Kleihauer apprécie le degré de présence d'hématies fœtales parmi les hématies adultes maternelles. Si c'est le cas, un test à la quinacrine visualise les cellules masculines. Le fœtus est atteint si ses cellules quinacrine positives ne réduisent pas le NBT. En cas de forme autosomique récessive, il faut recourir à du sang fœtal pur.

Actuellement, ces tests fonctionnels peuvent être remplacés par des techniques d'analyse de gènes réalisées au cours du premier trimestre sur des biopsies trophoblastiques à 11 semaines d'aménorrhée, à condition que la mutation soit préalablement diagnostiquée dans la famille. L'utilisation d'enzymes de restriction permet d'étudier directement les régions contenant le gène codant pour les sous-unités de la NADPH oxydase.

#### *E - Différentiel*

Il existe souvent un retard diagnostique de la maladie, principalement chez les sujets adultes, en raison de la fréquence des infections et par les nombreux diagnostics différentiels possibles. Ainsi lorsque l'atteinte pulmonaire est prédominante, on évoque en premier lieu d'autres types de granulomatose comme la tuberculose ou la sarcoïdose, dont les prévalences sont plus élevées. <sup>[33]</sup> Les symptômes digestifs orientent souvent, à tort, vers une maladie de Crohn. Le nombre de diagnostics différentiels envisageables peut être très conséquent d'où la nécessité de connaître cette maladie et le besoin de développer une information médicale de qualité.

## VI – Focus sur les deux principaux germes responsables d'infections

### A - Introduction

L'un des agents pathogènes bactériens le plus couramment impliqué dans la granulomatose septique chronique est le staphylocoque (tout comme de nombreux bacilles Gram négatif).<sup>[111]</sup> C'est probablement la bactérie la plus responsable d'infections bactériennes, qu'elles soient locales (atteinte cutanée) ou disséminées (septicémie).

La granulomatose septique chronique est l'un des seuls déficits immunitaires héréditaires compliqué d'aspergilloses graves et fréquentes. Les tableaux cliniques sont torpides et pauci-symptomatiques (avec un risque important de sous-estimation de la gravité de l'infection aspergillaire). Les critères de gravité sont l'envahissement de la paroi thoracique et un traitement antifongique de trop courte durée. Le diagnostic de certitude (isolement de l'*Aspergillus* par lavage broncho-alvéolaire et biopsie) est indispensable au vu de la longueur et de la difficulté du traitement (les sérologies et IDR à l'Aspergilline ne permettant pas un diagnostic certain). Après la guérison, l'immunité acquise est solide mais il n'existe aucune immunité croisée entre les différentes souches aspergillaires.<sup>[82]</sup> Le traitement chirurgical n'est jamais proposé d'emblée, il le sera après plusieurs semaines de traitement actif sur une masse résiduelle bien localisée au parenchyme pulmonaire sans extension pariétale articulaire.<sup>[162]</sup>

### B - *Staphylococcus*

#### 1° / Généralités

Les staphylocoques sont des bactéries commensales de l'Homme et des animaux à sang chaud. Au sein du genre *Staphylococcus*, l'espèce *S. aureus* est la plus souvent impliquée en pathologie. Elle est responsable d'infections suppuratives localisées (infections cutanées, de plaies) ou généralisées (septicémies, endocardites infectieuses...). Elle peut également être à l'origine d'infections plus spécifiques (intoxications alimentaires, choc toxique staphylococcique). L'acquisition de ces infections peut être communautaire ou nosocomiale (ces dernières souches étant souvent multi-résistantes aux antibiotiques, notamment à la méticilline).

On oppose *Staphylococcus aureus*, qui possède une coagulase et qui a une forte virulence, aux autres espèces staphylococciques regroupées sous le terme de staphylocoques à coagulase négative, dont la virulence est globalement plus faible.<sup>[244]</sup>

Les staphylocoques sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses. La colonisation se fait rapidement après la naissance et fluctue au cours de la vie. A l'âge adulte, *Staphylococcus aureus*, présent dans les zones cutanées humides, colonise surtout les muqueuses des fosses nasales, de l'oropharynx et le périnée. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* et *Staphylococcus hominis* sont les trois espèces prédominant au niveau cutané (principalement au niveau des aisselles, du périnée et des plis inguinaux).<sup>[70]</sup> Les staphylocoques survivent par ailleurs sur les surfaces inertes en contact avec l'Homme (comme les vêtements ou les poignées de porte).

La transmission des staphylocoques d'un sujet sain colonisé ou d'un sujet infecté à un autre patient se fait principalement par l'intermédiaire des mains du personnel médical. Plus rarement, les staphylocoques sont transmis par voie aéroportée ou par du matériel médical souillé.



## 2°/ *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* est la bactérie pyogène par excellence. Elle est principalement responsable d'infections suppuratives locorégionales, notamment d'infections cutanéomuqueuses telles que les folliculites, furoncles, anthrax et cellulites. Ces infections se compliquent parfois, soit par extension locale de l'infection, soit par le biais de bactériémies. Elles sont alors responsables de localisations infectieuses secondaires à distance telles que des suppurations profondes, des endocardites infectieuses et des septicémies. Ces infections suppuratives impliquent une prolifération bactérienne, une invasion, une destruction des tissus de l'hôte et une réponse inflammatoire locale et systémique.

Les infections à *S. aureus* sont regroupées en fonction de leur pathogénie <sup>[9]</sup> :

- Colonisation ou infection locale : peau, nasopharynx, œil, voies urinaires, vagin
- Infections locorégionales : peau (furoncle, abcès), nasopharynx (sinusite, amygdalite), œil (infection orbitaire profonde), voies urinaires (cystite, prostatite), vagin (cervicite, salpingite, infection pelvienne)
- Infections à distance : os et articulation (ostéo-arthrite, ostéomyélite), poumons (pneumopathie), muscle (abcès), cœur (endocardite), système digestif (abcès), système nerveux central (méningite, abcès cérébral)
- Toxines : toxidermies staphylococciques, toxi-infections alimentaires, chocs toxiques staphylococciques

## 3°/ *Staphylococcus* à coagulase négative

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) ont longtemps été considérés comme des bactéries uniquement commensales. Aujourd'hui, le nombre d'infection documentée à staphylocoques à coagulase négative ne cesse de croître. Ces infections sont principalement liées au développement des techniques de réanimation, d'immunosuppression ou de mise en place de matériel étranger.

Dans ce groupe, *S. epidermidis* est le plus souvent incriminé. Il est responsable de septicémies notamment dans les services d'oncologie et de néonatalogie, d'endocardites sur prothèse valvulaire, d'infections sur valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien et de péritonites chez les patients en dialyse péritonéale. Plus rarement, cette espèce est responsable d'infections sur prothèses orthopédiques, de cystites et de pyélonéphrites.

*S. haemolyticus* est la seconde espèce de staphylocoques à coagulase négative responsable d'infections, en particulier de suppurations, d'infections urinaires et de septicémies. *S. saprophyticus* est principalement responsable d'infections urinaires chez les femmes, surtout au début de la période d'activité sexuelle. Parmi les espèces décrites, *Staphylococcus lugdunensis* est à l'origine d'infections cutanées et d'endocardites infectieuses. <sup>[245]</sup> Enfin *Staphylococcus warneri* a été décrit comme responsable d'ostéites, de suppurations et d'infections sur prothèse vasculaire ou ostéo-articulaire.

#### 4° / Toxi-infections staphylococciques

##### *a) Généralités*

Les staphylocoques peuvent également provoquer des toxi-infections ou toxémies staphylococciques (dus à des toxines produites par la bactérie elle-même ou introduites préformées par les aliments). L'ingestion de toxine en dehors de toute cellule bactérienne suffit à reproduire la maladie.

Les syndromes toxiques staphylococciques sont l'apanage de l'espèce *S. aureus*. Il existe des syndromes staphylococciques cutanés, le choc toxique staphylococcique (symptomatologie provoquée par la diffusion de toxines à partir d'un foyer infectieux ou d'un site de colonisation) et l'intoxication alimentaire staphylococcique (symptomatologie provoquée par l'ingestion d'une toxine préformée dans un aliment contaminé).<sup>[9]</sup>

##### *b) Syndrome de Ritter*

Le syndrome de Ritter (ou syndrome de la peau ébouillantée) est l'un des syndromes staphylococciques cutanés. Il provoque une érythrodermie douloureuse et est rapidement suivi d'un décollement bulleux généralisé, régressant en deux à quatre jours. L'évolution est globalement bénigne sous traitement antibiotique. Il existe cependant un risque d'évolution mortelle estimé à 4% environ, en particulier en cas de retard du traitement antibiotique chez l'adulte.

##### *c) Choc toxique staphylococcique*

Le choc toxique staphylococcique se définit par<sup>[35]</sup> une hypotension systolique ( $\leq 90$  mmHg), une fièvre supérieure ou égale à 38,9°C, un rash cutané diffus maculo-érythodermique, suivi de desquamation et d'au moins trois atteintes systémiques :

- Digestive : vomissements ou diarrhées
- Musculaire : myalgies et élévation des créatines-phosphokinases sériques
- Muqueuse : hyperhémie vaginale, oropharyngée ou conjonctivale
- Rénale : élévation de l'urée et de la créatinine sériques ou leucocyturie
- Hépatique : élévation des transaminases
- Hématologique : thrombopénie
- Neurologique : altération de la conscience en dehors des épisodes de fièvre ou d'hypotension

L'évolution de ces chocs est le plus souvent favorable. Le risque de décès reste néanmoins de 10%.

##### *d) Intoxication alimentaire*

Dans l'intoxication alimentaire, les manifestations cliniques surviennent deux à six heures après l'ingestion d'entérotoxines préformées dans les aliments contaminés par *S. aureus*. Elles se traduisent par des nausées, des vomissements, des crampes abdominales douloureuses et une diarrhée, en l'absence de fièvre. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable sans traitement.<sup>[9]</sup>

Plus rarement, les entérotoxines sont responsables d'entérocolite aiguë pseudomembraneuse. Elle survient essentiellement au décours d'une antibiothérapie. Cette dernière est à l'origine de la sélection de souches intestinales résistantes de *S. aureus* sécrétrices d'entérotoxines. Les signes cliniques sont une diarrhée intense sanglante avec déshydratation.

#### 5°/ Infections nosocomiales

Les staphylocoques sont fréquemment impliqués dans les infections acquises à l'hôpital. Quel que soit le type de staphylocoques, le pourcentage d'infections nosocomiales se majore ces dernières années. Les infections les plus communes sont les infections de plaies chirurgicales, les pneumopathies sous ventilation assistée, les septicémies sur cathéter, les infections péritonéales lors de dialyse, les infections sur prothèses / corps étrangers et toute infection chez les personnes immunodéprimées, comme dans le cas de la granulomatose septique chronique.

La transmission est essentiellement manuportée (par les mains du personnel soignant) mais des sources secondaires peuvent se trouver dans l'environnement du malade (vêtements du personnel, draps, murs, matériels médicaux). *S. aureus* reste viable plusieurs jours et parfois au-delà d'une semaine (service des brûlés, service de soins intensifs). Le mode de transmission peut être peropératoire par les mains gantées (les gants pouvant être percés de façon microscopique). Les mesures de prévention et de contrôle, préconisées par les Comités de lutte contre les infections nosocomiales, doivent être rigoureusement appliquées, notamment en cas d'isolement d'une souche de *S. aureus* méticilline-résistante. <sup>[10]</sup>

#### 6°/ Réponse immunitaire

La réponse immunitaire induite par l'infection passe par une immunité non spécifique et une immunité spécifique dirigée contre les staphylocoques. Avant même l'interaction entre l'hôte et la bactérie, la colonisation par une nouvelle souche doit faire face à des phénomènes de compétition écologique, y compris entre les différentes espèces de staphylocoques. Certaines souches bactériennes inhibent la colonisation et la croissance d'autres souches. Si la barrière cutanéomuqueuse est lésée (scarification, injection sous-cutanée, brûlure...), il suffit d'une dose infectante plus faible pour générer une infection. <sup>[151]</sup>

Une fois cette barrière traversée par les staphylocoques, le déclenchement du processus inflammatoire intervient pour contrer cette invasion. L'activation du complément permet le recrutement local des cellules phagocytaires, favorise la fixation des bactéries à ces cellules par opsonisation et va permettre l'élimination des bactéries par phagocytose (mécanisme défaillant dans la granulomatose septique chronique). <sup>[246]</sup>

Pour lutter contre la réponse inflammatoire, les staphylocoques possèdent de nombreux facteurs de virulence capables de contrer l'action des cellules phagocytaires par différents mécanismes :

- Masquage : par développement d'un réseau de fibrine empêchant l'accès des phagocytes
- Résistance : à l'action lytique du complément et neutralisation de ses composants
- Neutralisation : des composants des cellules phagocytaires

On dit des staphylocoques qu'ils sont des Cocci Gram positif et « catalase positive », c'est-à-dire possédant une enzyme, la catalase, qui intervient dans les mécanismes de résistance à la bactéricidie par le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).<sup>[187]</sup>

## 7° / Traitement des staphylococcies

### a) Résistance aux antibiotiques

En clinique, la proportion de souches de *S. aureus* sensibles à tous les antibiotiques ou pénicilline G-résistantes semble peu évolutive. Les antibiotiques restant actifs sans évolution marquée vers la résistance sont la pristinamycine, l'acide fusidique, la fosfomycine, la rifampicine et le cotrimoxazole. La résistance aux macrolides, aminosides et quinolones est associée à la résistance aux pénicillines M (oxacilline, cloxacilline, méticilline...).<sup>[86]</sup> Il existe également des souches de staphylocoques résistantes à la vancomycine posant un grave problème de santé publique. Il convient de limiter l'usage des glycopeptides aux infections graves bien caractérisées et d'appliquer des mesures strictes d'isolement. L'utilisation de glycopeptides dans l'alimentation animale est actuellement interdite.<sup>[100]</sup>

### b) Antibiothérapie

Le traitement de choix des infections staphylococciques sévères dues à une souche sensible à la méticilline repose sur l'association d'une β-lactamine (oxacilline ou cloxacilline) et d'un aminoside qui reste la référence en termes de bactéricidie.

D'autres associations sont bactéricides, comme la vancomycine associée à la gentamicine chez les patients allergiques aux β-lactamines. Les propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique administré doivent être prises en compte pour traiter les infections neuro-méningées (chloramphénicol, fluoroquinolones, fosfomycine, association céfotaxime-vancomycine...), les infections cutanées et osseuses (acide fusidique, fluoroquinolones, rifampicine, synergistines...) ou les endocardites (association pénicilline M - gentamicine). L'association amoxicilline-acide clavulanique, efficace sur les souches sécrétrices de pénicillinases est utilisable chez l'homme pour le traitement des infections urinaires non compliquées.

Le choix de l'antibiothérapie est plus restreint en cas de souches résistantes à la méticilline qui sont très souvent résistantes aux fluoroquinolones, aux macrolides et parfois aux aminosides. La vancomycine prescrite de façon isolée est peu bactéricide et ne convient pas au traitement des infections nosocomiales. Les endocardites à SARM répondent lentement au traitement.<sup>[100]</sup> De plus, il a été isolé des souches sensibles à la vancomycine au cours d'échecs thérapeutiques avec les glycopeptides.<sup>[154]</sup> Il faut donc tenir compte des taux tissulaires de glycopeptides, en particulier dans les sécrétions bronchiques et les abcès.

Parmi les antibiotiques récents, une des molécules les plus actives sur les souches de staphylocoques est le linézolide. Il s'agit d'une classe d'antibiotiques entièrement synthétiques, les oxazolidinones, proches des glycopeptides et actifs sur des bactéries résistantes aux glycopeptides. Le linézolide agit par inhibition précoce de la synthèse protéique bactérienne. Il n'existe pas de résistance croisée en théorie avec d'autres antibiotiques en raison de son mode d'action unique.<sup>[67]</sup> Il se concentre dans

les tissus, en particulier pulmonaire, sous-cutané, cutané, musculaire et osseux. Ses indications sont les infections staphylococciques graves. La résistance est possible par mutation et bien que rare, peut survenir en cas de traitement prolongé. <sup>[241]</sup> L'action du linézolide est bactériostatique. Il est disponible sous formes injectable et orale (biodisponibilité de 100%).

Une autre molécule active sur les souches résistantes est la quinupristine/dalfopriline. Il s'agit d'une synergistine injectable proche de la pristinamycine. Sa bactéricidie est diminuée en cas de résistance à la quinupristine, détectable sur l'antibiogramme par la résistance à la clindamycine. Il existe également la daptomycine qui est un lipopeptide cyclique, actif sur les bactéries Gram positif. Son activité s'étend aux entérocoques résistants à la vancomycine. Ces récents antibiotiques viennent renforcer les quelques molécules encore actives. <sup>[101] [115] [171]</sup>

## C - *Aspergillus*

### 1°/ Généralités

L'*Aspergillus* <sup>[242]</sup> est un champignon responsable d'infections appelées aspergilloses. Ces aspergilloses constituent un ensemble nosologique très large et de pronostic variable. Les atteintes chroniques et immuno-allergiques sont connues de longue date. Les infections fongiques invasives sont d'apparition plus récente et constituent une préoccupation majeure dans les services hébergeant des patients immunodéprimés, comme ceux porteurs d'une granulomatose septique chronique. Ces atteintes invasives sont de très mauvais pronostic et peuvent être d'origine nosocomiale.

Ces affections sont provoquées par des champignons filamenteux cosmopolites, ubiquitaires, et pathogènes opportunistes. Ils profitent d'une défaillance naturelle ou iatrogénique des systèmes de défense de l'hôte pour l'infecter. L'intensité des facteurs favorisants et le niveau d'exposition à une source environnementale sont déterminants dans la sévérité de l'infection. Cela s'étend des formes localisées, aux atteintes invasives multi-viscérales gravissimes. On trouve également des manifestations immuno-allergiques. Le diagnostic est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

### 2/ Agents pathogènes

Les *Aspergillus* sont des moisissures à filaments cloisonnés hyalins. Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée.

Parmi les éléments qui participent au pouvoir pathogène de ces champignons, on retrouve des éléments liés à sa composition :

- la petite taille des spores (2 à 3 µm de diamètre) expliquant l'atteinte des alvéoles pulmonaires
- la thermo-tolérance (jusqu'à 55°C) qui permet le développement chez les hôtes à 37°C
- la capacité d'adhérence et la capacité d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires par le biais de toxines nécrosantes
- le tropisme vasculaire
- la production de mycotoxines responsables de manifestations allergiques

Ce sont les conditions locales et/ou générales qui contribuent le plus au développement du champignon. Parmi les principaux facteurs favorisants, on retrouve :

- Des facteurs locaux : cavités préformées, perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux
- Des facteurs généraux : par neutropénie ou par diminution de la phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles
  - o Primitives : cas de la granulomatose septique chronique
  - o Secondaires (immunosuppression iatrogène) : greffe de moelle osseuse, greffe d'organes solides, immunosuppresseurs, agranulocytose médicamenteuse (antibiotiques)...
- Des facteurs environnementaux: toute source de poussière dissémine les spores

### 3°/ Réservoirs et modes de contamination

Les moisissures sont omniprésentes dans l'environnement. La plupart sont phytopathogènes et se développent de manière saprophyte dans la terre, sur les plantes ou les débris végétaux en voie de putréfaction. L'humidité favorise leur survie et leur développement. Elles sont retrouvées dans l'air, sur le sol, dans l'alimentation et parfois dans l'eau. Elles sont présentes dans l'air ou sur les surfaces à l'hôpital, notamment lors de remises en suspension en cas de travaux, et sont véhiculées par les systèmes de ventilation. Les travaux au sein d'un hôpital ou à proximité des services à risque non protégés peuvent être à l'origine de cas groupés d'aspergilloses graves.

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures. La contamination directe par dépôt de spores sur des plaies, des brûlures cutanées ou un site opératoire, peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination. Des infections localisées peuvent également résulter d'une contamination directe et atteindre la peau, le conduit auditif externe (otomycose) ou la cornée (kératite). Plus rarement, la contamination est d'origine digestive.

### 4°/ Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses

Les aspergilloses respiratoires comportent l'aspergillome, les formes localisées, l'aspergillose pulmonaire invasive et les aspergilloses immuno-allergiques. Il existe des formes extra-respiratoires.

#### a) Aspergillome

L'aspergillome résulte de la colonisation d'une cavité préformée (souvent secondaire à une tuberculose ou à une sarcoïdose) communiquant avec les bronches et ayant perdu ses défenses phagocytaires. Une balle fongique (ou truffe aspergillaire) envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du « grelot »).

*A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent incriminée. Toux, expectoration, fièvre résistant aux antibiotiques, asthénie et amaigrissement sont fréquents. La sécrétion d'une toxine nécrosante est responsable d'hémoptysies récidivantes (60% des cas), parfois cataclysmiques, menaçant le pronostic

vital. L'évolution n'est que très rarement spontanément résolutive (7 à 10% des cas) ou stabilisée sans complication (25% des cas).

### *b) Formes localisées d'aspergillose*

Hormis l'aspergillome, les autres formes localisées d'aspergillose respiratoire sont de pronostic favorable. Le développement fongique peut se produire à différents niveaux :

- Sinusien : à l'origine d'un aspergillome sinusien, souvent unilatéral et maxillaire
  - o Tableau de sinusite chronique, souvent d'origine dentaire
  - o Evolution possible et rare en aspergillose invasive (sinus para-nasaux, orbites, cerveau) chez le patient fragilisé
- Bronchique : à l'origine de troubles ventilatoires, surtout chez l'enfant atteint de mucoviscidose
- Pleural : à l'origine d'une pleurésie purulente
  - o Soit endogène, par contiguïté à point de départ pulmonaire
  - o Soit exogène, secondaire à un drainage ou à un acte chirurgical

Sur certains terrains, la surinfection broncho-pulmonaire chronique peut évoluer vers une nécrose parenchymateuse locale. On parle d'aspergillose chronique nécrosante (ou aspergillose semi-invasive). Les conditions favorisantes sont l'atteinte de l'épuration broncho-pulmonaire (BPCO, asthme ou mucoviscidose) et l'immunosuppression partielle mais chronique. L'immunosuppression peut faire suite à la maladie sous-jacente (éthylisme, diabète, maladies de système, dénutrition...) ou être liée à un traitement immunosuppresseur au long cours.

Le diagnostic associe des signes cliniques locaux (toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie), des signes cliniques généraux (fièvre, altération de l'état général), des signes radiologiques, et des arguments biologiques (mycologie et sérologie anticorps positives). Le pronostic peut être péjoratif selon le terrain. L'évolution est chronique (sur plusieurs mois) et généralement sans invasion vasculaire ni dissémination à distance.

### *c) Aspergillose pulmonaire invasive*

L'aspergillose pulmonaire invasive est la maladie aspergillaire la plus grave et la plus redoutée. De très mauvais pronostic, elle touche surtout des patients sévèrement immunodéprimés. La mortalité sous traitement dépasse souvent 50%, parfois du fait de la pathologie sous-jacente.

Le principal facteur favorisant est la neutropénie profonde et prolongée (<0,5G/L pendant plus de 10 jours). D'autres immunosuppressions profondes thérapeutiques comme une corticothérapie prolongée à forte dose (>0,3mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines) ou l'utilisation d'anti-TNF peuvent favoriser une aspergillose pulmonaire invasive. Les patients à haut risque sont ceux atteints d'hémopathie maligne, les transplantés de cellules souches hématopoïétiques et d'organes solides, les patients sous corticothérapie et/ou chimiothérapie prolongées et les porteurs de déficit immunitaire congénital (granulomatose septique chronique).

Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient immunodéprimé devant une fièvre résistante depuis plus de 48 heures à une antibiothérapie à large spectre. La documentation de l'infection doit être

précoce par la réalisation d'un scanner thoracique et par des prélèvements mycologiques (cultures et recherche d'antigènes spécifiques). Aucun de ces éléments ne permet néanmoins à lui seul le diagnostic. Outre les signes cliniques de pneumopathie fébrile, l'examen clinique peut retrouver toux, dyspnée, hypoxie, hémoptysies et douleurs thoraciques.

Le scanner thoracique permet l'observation :

- Précoce d'un infiltrat pulmonaire associé au « signe du halo » qui est un liseré hémorragique entourant le foyer rond d'infarctus (cette image reste fugace et visible quelques jours pendant la phase d'aplasie) ou à des nodules pulmonaires.
- Plus tardivement, du « signe du croissant gazeux » qui est une excavation traduisant une nécrose centrale au sein d'une aire de consolidation. Il correspond à la remontée du taux des polynucléaires.

L'aspergillose pulmonaire invasive est caractérisée par une évolution rapidement péjorative, du fait de l'envahissement nécrotique local et de l'invasion des capillaires (permettant une diffusion hématogène de l'infection). L'évolution est gravissime avec une mortalité entre 70 et 90% des cas. Seuls le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic. Le bilan d'extension doit faire rechercher des localisations cérébrales, sinusiennes, hépatiques, rénales, cardiaques et cutanées.

L'aspergillose pulmonaire invasive reste un diagnostic difficile et communément classé comme "possible", "probable" ou "certain" en fonction des arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques que l'on dispose.

#### *d) Aspergilloses immuno-allergiques*

Les aspergilloses immuno-allergiques consistent en ce que le champignon filamenteux se comporte comme tout autre allergène. Il peut entraîner quatre tableaux principaux.

**L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique** survient sur un terrain propice (asthme, atopie, ou mucoviscidose). Il s'agit d'une réponse immunitaire locale à une colonisation trachéo-bronchique aspergillaire chronique. Le diagnostic repose sur l'association d'une dyspnée fébrile avec infiltrats pulmonaires et des signes biologiques de réaction d'hypersensibilité immédiate (hyper-éosinophilie sanguine, augmentation des IgE totales) et semi-retardée (synthèse d'anticorps précipitants anti-aspergillaires, augmentation des IgE, IgA et IgG spécifiques).

**L'asthme aspergillaire** se traduit par un asthme (sans infection) qui survient et s'aggrave lors de fortes expositions aux spores aspergillaires. Il s'accompagne d'une hyper-éosinophilie sanguine et d'une augmentation des IgE spécifiques anti-aspergillaires, mais sans précipitines (sans anticorps).

**L'alvéolite allergique extrinsèque** est une alvéolite lymphocytaire provoquée par l'inhalation massive et répétée de spores fongiques chez des sujets non atopiques. L'exposition est liée à des risques professionnels (manipulation de grain ou foin moisi). L'affection du « poumon de fermier » en est l'exemple type. Cette atteinte évolue avec des épisodes de toux, dyspnée, fièvre, et râles crépitants pulmonaires à chaque exposition à l'allergène. La répétition des accès conduit à la



chronicité avec un tableau de bronchite chronique ou d'insuffisance respiratoire chronique par fibrose interstitielle. La détection de précipitines en l'absence de terrain atopique aide au diagnostic.

**La sinusite fongique allergique** survient chez des sujets jeunes et associe sinusite persistante, obstruction nasale, polype nasal et hyper-éosinophilie sanguine. Hormis l'*Aspergillus*, d'autres moisissures peuvent être en cause.

#### *e) Aspergilloses extra-respiratoires*

Les aspergilloses extra-respiratoires, plus rares, comportent des formes superficielles et des formes profondes.

Les formes superficielles sont composées :

- Des otomycoses : l'aspergillose du conduit auditif externe est favorisée par des lésions préexistantes (eczéma, otorrhée chronique, malformation anatomique) et par l'usage des corticoïdes locaux.
- Des aspergilloses oculaires : souvent primaires post-traumatiques (projectiles ou végétaux souillés). Il s'agit de kératite ou de chorioretinite. Elles peuvent parfois être liées à une extension locorégionale d'aspergillose naso-sinusienne.
- Des aspergilloses cutanées : en rapport avec des infections multiples (les grands brûlés présentant des zones nécrosées). La peau peut être le siège de métastases septiques au cours de l'aspergillose invasive.
- D'onyxis aspergillaire : le diagnostic est affirmé par la présence répétée d'*Aspergillus*, à l'examen direct et en culture. L'atteinte est sous-unguéale distale (95%) ou représentée par des leuconychies superficielles.

Les formes profondes d'aspergilloses extra-respiratoires peuvent être localisées ou disséminées, d'origine exogène (post-chirurgicale surtout) ou endogène (après diffusion hématogène lors d'une aspergillose pulmonaire invasive). Les différentes atteintes sont cérébrales, sinusiennes, hépatiques, péritonéales, rénales, cardiaques (endocardites), osseuses et cutanées.

## 5°/ Diagnostic biologique

### *a) Généralités*

Les prélèvements doivent être ciblés en fonction des points d'appel cliniques ou sanguins (pour la mise en évidence d'une dissémination hématogène).

L'isolement d'*Aspergillus* (issu de biopsies d'organes à l'aiguille ou chirurgicales, LCR, urines) affirme le diagnostic. S'il est issu de sites possiblement colonisés (arbre respiratoire ou sites superficiels), l'interprétation devient difficile. Elle doit prendre en compte le contexte clinique et l'ensemble des arguments diagnostiques. Les prélèvements respiratoires protégés (liquide de lavages broncho-alvéolaires, prélèvement trans-trachéal protégé...) ont une valeur supérieure à l'examen des expectorations. Les hémocultures sont souvent négatives dans les aspergilloses invasives.

### *b) Diagnostic mycologique*

Le diagnostic mycologique doit être effectué par un laboratoire expérimenté. Il associe un examen direct et une culture sur milieu spécifique.

L'examen direct permet la mise en évidence de filaments mycéliens de "type aspergillaire", en faveur d'une infection plutôt qu'une colonisation. Rarement, des têtes aspergillaires peuvent être observées. La seule présence de filaments « de type aspergillaire » est présomptive d'aspergillose.

La culture se fait sur milieu fongique spécifique et permet l'identification précise du genre et de l'espèce du champignon. L'*Aspergillus* pousse en 3 à 5 jours à 37°C. L'analyse microscopique met en évidence la tête aspergillaire et le conidiophore qui est l'organe porteur de la conidie (spore aspergillaire), dont les caractéristiques affineront l'identification.



Image et schéma d'*Aspergillus* en microscopie optique

### *c) Diagnostic anatomopathologique*

L'examen anatomopathologique met en évidence des filaments mycéliens et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire. Il fait appel à des colorations qui colorent la paroi fongique.

### *d) Diagnostic moléculaire*

La biologie moléculaire et ses techniques d'amplification génique sont à la fois très rapides et très sensibles. Néanmoins, deux aspects limitent leur utilisation en routine : la nécessité d'un équipement spécifique et la distinction délicate entre colonisation (portage asymptotique) et infection réelle. L'optimisation des techniques d'amplification (notamment la PCR en temps réel) et des méthodes de typage moléculaire devraient permettre un usage plus fréquent de ces méthodes.

### *e) Diagnostic immunologique*

La détection d'anticorps (examen diagnostique indirect) et d'antigènes (examen diagnostique direct) est également réalisable.

La détection d'anticorps circulants traduit la réponse immunitaire humorale d'un hôte immunocompétent au contact du champignon et constitue un argument majeur pour le diagnostic de l'aspergillome et des aspergilloses localisées et immuno-allergiques. La technique de référence est la mise en évidence d'anticorps précipitants (précipitines) par immunoélectrophorèse ou par électro-synérèse. Des techniques de dépistage rapides (moins spécifiques), sont utilisables (ELISA ou hémagglutination...). La recherche d'IgE spécifiques est un argument biologique supplémentaire au cours des aspergilloses immuno-allergiques.

Au sujet de la détection d'antigènes circulants, une recherche sanguine positive est un argument biologique majeur pour le diagnostic d'aspergillose invasive, surtout chez le patient neutropénique. Il est recommandé d'utiliser une technique ELISA pour détecter l'antigène galactomannane présent dans la paroi d'*Aspergillus fumigatus*. La technique est rapide et plus sensible que le test d'agglutination latex. Il subsiste des limites : une sensibilité de 70 à 80% dans la population des greffés de cellules souches hématopoïétiques et l'existence de faux positifs induits par certains médicaments et aliments (ce qui impose la confirmation de toute détection douteuse ou positive par un second prélèvement).

#### f) Autres examens biologiques

L'hyper-éosinophilie sanguine et l'augmentation des IgE totales sont des marqueurs non spécifiques qui doivent être recherchés au cours des aspergilloses immuno-allergiques.

#### g) Principales indications des tests diagnostiques

Les principales indications des différents tests diagnostiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Mise en évidence du champignon (mycologie, histologie, biologie moléculaire)	Détection d'anticorps circulants	Détection d'antigènes circulants	Marqueurs non spécifiques (éosinophilie, et IgE totales)
<b>Aspergillome</b>	+	++		
<b>Aspergillose localisée</b>	+	+		
<b>Aspergillose invasive</b>	+	+/-	+	
<b>Aspergilloses immuno-allergiques</b>	ABPA	+/-	+	+
	Asthme			+
	Alvéolite allergique extrinsèque	+		

## 6°/ Traitement curatif

### a) *L'aspergillome*

L'aspergillome nécessite un traitement chirurgical. En cas de contre-indication ou en complément, l'amphotéricine B intra cavitaire, l'itraconazole en cure prolongée ou le voriconazole sont proposés.

### b) *Les aspergilloses localisées*

L'objectif du traitement est de supprimer la masse fongique, que ce soit par chirurgie, curetage ou drainage. Il s'y associe un traitement antifongique par voie orale (itraconazole ou voriconazole).

### c) *L'aspergillose pulmonaire invasive*

La mise sous traitement efficace est une urgence. Le traitement de première intention est le voriconazole par voie intraveineuse. Il est fongicide vis-à-vis des *Aspergillus*, notamment d'*A. fumigatus*. Il diffuse dans le tissu cérébral, ce qui en fait une molécule de choix en cas d'atteinte cérébrale. La durée du traitement est fonction du terrain et de l'évolution clinique et biologique de l'infection. Une formulation orale permet un relais rapide au traitement intraveineux.

L'amphotéricine B liposomale par voie intraveineuse est indiquée en seconde intention en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique du traitement de référence. La chirurgie est principalement posée dans la prévention de complications hémorragiques.

L'acétate de caspofungine est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques ayant comme cible la paroi fongique des *Candida* et des *Aspergillus*. Cette molécule intraveineuse est fongistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus* et est indiquée dans le traitement de seconde intention des aspergilloses invasives réfractaires. La tolérance de cette molécule est particulièrement satisfaisante. La caspofungine comme le posaconazole sont indiqués en seconde ligne.

### d) *Les aspergilloses immuno-allergiques*

La prise en charge des aspergilloses immuno-allergiques associe un traitement anti-inflammatoire, des soins locaux (bronchodilatateurs et mucolytiques) et une éviction de l'exposition à l'allergène.

Dans le cas d'une alvéolite extrinsèque, une corticothérapie est indiquée, ainsi que la cessation d'activités favorisant la contamination (y compris professionnelle).

Dans le cas d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique où le patient est colonisé, la corticothérapie est associée à un traitement antifongique oral (itraconazole ou voriconazole).

## 7°/ Traitement empirique

Il est réservé aux suspicions d'aspergillose invasive sans preuve mycologique. L'amphotéricine B liposomale et la caspofungine sont indiqués dans le traitement empirique des neutropénies fébriles résistantes à une antibiothérapie à large spectre. L'objectif principal dans cette situation est de

documenter mycologiquement et radiologiquement l'infection au plus vite, afin d'administrer un traitement curatif adapté.

#### 8°/ Prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire recommandée dans le cadre de la granulomatose septique chronique est l'itraconazole. Deux autres molécules sont indiquées dans la chimioprophylaxie primaire de l'aspergillose invasive : le posaconazole et la micafungine.

#### 9°/ Prévention et mesures associées

La prévention consiste à préserver le patient à risque d'une source environnementale de spores fongiques. Deux situations peuvent se présenter : la prévention de l'aspergillose invasive chez le patient neutropénique ou immunodéprimé et la prévention de la colonisation massive chez des patients porteurs de pathologies pulmonaires chroniques ou d'hypersensibilité aux moisissures.

##### *a) La prévention de l'aspergillose invasive chez le patient neutropénique ou immunodéprimé*

Elle consiste en un isolement protecteur du patient hospitalisé. En cas de neutropénie profonde (<0,5G/L) et de longue durée (>1mois), l'objectif est d'obtenir un environnement exempt de spores fongiques. Des secteurs dits « protégés » sont implantés à l'hôpital pour permettre un isolement protecteur du patient. Ils comprennent un système de filtration de l'air de haute efficacité associé à un important renouvellement d'air. Ces installations nécessitent des locaux spécifiques avec des systèmes de sas à l'entrée du service et des chambres et une cascade de pression positive.

En parallèle, il est indispensable de réaliser certaines mesures d'accompagnement :

- Contrôle strict de l'eau et de l'alimentation distribuées aux patients à haut risque.
- Règles rigoureuses de circulation des personnes (habillement, masques) et des biens (plantes, fleurs, matériels cartonnés ou empoussiérés).
- Mise en place de protocoles de bio-nettoyage : désinfectants de surface fongicides, procédures d'isolement des zones de travaux et prévention de l'environnement (arrosage et bâchage des gravats).
- Surveillance de la bio-contamination fongique environnementale : prélèvements d'air et de surfaces.
- Mise en place de protocoles de décontamination de l'alimentation, des produits emballés, des ustensiles de vaisselle et des plateaux repas.
- Interdiction des fleurs et plantes en pot dans les services (pourvoyeuses de spores), ainsi que des plantes artificielles (riches en poussière).
- Maintien à l'extérieur de la zone bénéficiant d'un air contrôlé des dossiers papiers, des cartons et des emballages (pourvoyeurs de poussière, donc de spores).

*b) La prévention de la colonisation massive chez des patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques ou une hypersensibilité aux moisissures*

C'est une prévention à long terme qui a pour objectif de diminuer drastiquement l'exposition à un réservoir environnemental. Il faut contre-indiquer les professions à risque (l'alvéolite allergique extrinsèque est une maladie professionnelle) et éviter les attitudes à risque (vie dans des locaux humides, travaux de réfection, travaux de jardinage, rempotage de plantes...).

***D - Au sujet des agents non pathogènes***

Dans la granulomatose septique chronique, les agents infectieux fongiques et bactériens responsables des infections sont dits « catalase positive ». En effet, les bactéries « catalase négative » ne sont pas concernées car elles fournissent au phagosome le peroxyde d'hydrogène que la NADPH oxydase ne peut produire. Cela permet leur propre lyse.<sup>[217]</sup> Ceci explique que les patients atteints de granulomatose septique chronique, qui présentent une très grande sensibilité envers la plupart des bactéries, ne sont pas sensibles aux bactéries catalase négative, riches en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme les pneumocoques, les streptocoques et les lactobacilles.

La production de peroxyde d'hydrogène par ces bactéries compense le défaut de production du peroxyde d'hydrogène des leucocytes des patients porteurs de granulomatose septique chronique. Il agit de concert avec la myéloperoxydase au sein des phagocytes, ce qui explique la capacité des leucocytes des patients atteints de granulomatose septique chronique à tuer certaines bactéries.<sup>[146]</sup>

**VII - Les femmes vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X**

***A - L'inactivation du chromosome X***

L'inactivation du chromosome X, aussi appelée lyonisation, est un processus à partir duquel un des deux chromosomes X de la femme est inactivé. Elle se manifeste par l'absence de transcription du chromosome X inactif. C'est en 1961 que Mary Lyon émet pour la première fois l'hypothèse de l'inactivation du chromosome X.

Il existe un centre d'inactivation du chromosome X (Xic). Ce centre est porteur du gène Xist qui est un effecteur majeur de l'inactivation. Il s'exprime, soit sur le chromosome X paternel (Xp), soit sur le chromosome X maternel (Xm), de façon aléatoire, au cours de l'embryogénèse. Il permet la synthèse d'un ARN-Xist (X inhibitory specific transcript) non codant (non traduit en protéine). Cet ARN est produit en grande quantité, au point qu'il finit par tapisser entièrement le chromosome Xp ou Xm dont il est lui-même issu, le rendant ainsi presque entièrement inactif. Cet ARN-Xist agit en empêchant la transcription du chromosome X qu'il recouvre. Le chromosome compagnon, Xm ou Xp, n'exprime pas cet ARN-Xist inhibiteur et devient ainsi le chromosome X actif de la cellule.<sup>[37]</sup>

De plus, un facteur autosomique, en quantité limitante, méthyle au hasard le promoteur du gène Xist pour l'éteindre. Son expression cesse sur le chromosome inactivé n'alimentant plus la production d'ARN recouvreur. Il n'intervient donc qu'un temps dans l'inactivation du chromosome X. Son action est alors prolongée par des modifications épigénétiques qui se produisent sur le chromosome X inactivé. Ces modifications ne touchent pas à la séquence ADN, mais ajoutent un groupement méthyle à certaines de ses bases. C'est cela qui inhibe le promoteur du gène Xist du chromosome X,

levant son inactivation. L'inactivation du chromosome X est donc maintenue dans le temps par des phénomènes épigénétiques. Ces modifications épigénétiques sont transmises au fil des divisions cellulaires et concernent également les chromosomes autosomaux. Elles s'additionnent au cours de la vie d'un individu ce qui explique en partie que de vrais jumeaux finissent par moins se ressembler au fur et à mesure qu'ils vieillissent. Ces modifications épigénétiques peuvent aussi donner naissance à des maladies.

Dans ce processus d'inactivation/activation du chromosome X, des facteurs à la fois génétiques et épigénétiques sont à l'œuvre. Ainsi, hommes et femmes disposent d'un seul X actif. Cette inactivation du chromosome X et son expression mosaïque (Xp ou Xm) explique la moins grande sévérité des atteintes chez les femmes hétérozygotes que chez les hommes porteurs de la version délétère d'un gène. Elles possèdent toujours dans leurs tissus une fraction de cellules exprimant la version fonctionnelle du gène.

### ***B - Phénotype des femmes vectrices***

Les femmes vectrices de la granulomatose septique chronique liées au chromosome X ont deux populations de cellules phagocytaires : une qui produit des anions superoxydes et une autre qui n'en produit pas. Elles ont donc un motif de mosaïque caractéristique sur les tests d'oxydation. Une mère vectrice possède à peu près 50% de polynucléaires neutrophiles normaux et 50% de polynucléaires neutrophiles présentant un déficit en NADPH oxydase. Les pourcentages respectifs de ces deux populations de cellules peuvent varier en cas d'inactivation non aléatoire (ou biaisée) du chromosome X. <sup>[7]</sup>

Ces femmes ont des taux variables de polynucléaires neutrophiles normaux et que les épisodes infectieux apparaissent lorsque ces taux sont bas. Ainsi une femme vectrice en bonne santé jusque-là a présenté des lésions granulomateuses des poumons à 66 ans et elle est décédée à 68 ans d'une infection à *Burkholderia cepacia* et à *Trichosporon beigeli*. Le taux de polynucléaires neutrophiles normaux était passé chez elle de 20 à 9%. <sup>[118]</sup>

Les femmes vectrices sont souvent phénotypiquement normales mais près de la moitié signalent divers symptômes. Il peut survenir des mutations hétérozygotes provoquant ainsi le phénotype de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X en raison d'une inactivation non aléatoire du chromosome X. Il n'est pas nécessaire d'avoir l'intégralité des polynucléaires neutrophiles normaux pour bénéficier d'une bonne fonction immunitaire, mais lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles capables de réaliser une explosion oxydative normale tombe sous les 10%, on peut observer les symptômes classiques de la granulomatose septique chronique. <sup>[129]</sup> L'équilibre, entre cellules saines et cellules affectées, peut varier dans le temps pour une même femme, sans savoir s'il évoluera ou non vers une maladie apparentée à la granulomatose septique chronique. <sup>[201]</sup>

### *C - Symptômes possibles des femmes vectrices*

Les femmes vectrices ne développeront probablement jamais la maladie mais on peut observer des atteintes cliniques. Les signes retrouvés sont une aphtose buccale, des arthralgies, une photosensibilité et des lésions cutanées ressemblant histologiquement et cliniquement au lupus discoïde.<sup>[217]</sup> Certaines présentent des infections récurrentes typiques de la granulomatose septique chronique. Il est recommandé à ces patientes de consulter un médecin spécialiste afin d'initier un suivi médical le cas échéant.

En 1990, le Dr Jean François Cuny et ses collaborateurs du centre hospitalo-universitaire de Nancy ont relevé qu'il existait une vingtaine d'observations dans la Littérature de femmes, mères d'enfants atteints de granulomatose septique chronique liée au chromosome X, qui présentaient des manifestations cutanées évoquant un tableau de lupus subaigu. Leur conclusion était qu'on ne pouvait pas assimiler ces manifestations « pseudo-lupiques » à celles du lupus érythémateux puisqu'aucune des patientes n'avaient présenté d'atteinte viscérale profonde ni aucun signe biologique évoquant un lupus. Chez les patientes présentant un lupus érythémateux ou discoïde, il peut être intéressant de réaliser une étude de bactéricidie.<sup>[47]</sup>

Les taux de patientes vectrices asymptomatiques et non diagnostiquées semblent élevés chez les patientes atteintes de lupus érythémateux discoïde.<sup>[24] [208] [215]</sup> Un changement sévère de l'état de santé d'une femme vectrice peut se produire suite à une mutation somatique dans une copie du gène CYBB, ce qui entraînera une apparition tardive de la maladie.<sup>[260]</sup>

## **VIII - Prise en charge médicale**

### *A - Hygiène de vie*

Les mesures hygiéno-diététiques, pour réduire l'exposition aux agents potentiellement infectieux, sont parfois négligées et doivent être répétées aux patients et aux familles. Il faut privilégier des aliments cuits pour diminuer le risque infectieux. Les plaies doivent être bien lavées et rincées avec des solutions antiseptiques (par de l'eau oxygénée à 2% ou par Bétadine).

Les gingivites peuvent être prévenues par un suivi dentaire régulier, du fil dentaire et des lavages buccaux antibactériens. Les soins dentaires intensifs et chirurgicaux, associés à une bactériémie, doivent être couverts d'un antibiotique supplémentaire (par exemple Amoxicilline/acide clavulanique).

Les infections pulmonaires peuvent être évitées en s'abstenant de fumer, en n'utilisant pas d'humidificateurs en chambre et en évitant les sources de spores d'*Aspergillus* (les écuries animales, le foin, la paille, les plantes pourries, les tas de compost, les copeaux de bois et les chantiers).

Le risque d'abcès péri-rectal peut être diminué en évitant la constipation et les manipulations rectales (les suppositoires ou la prise de température par voie rectale).

Le suivi médical ambulatoire est indispensable pour expliquer la gravité des risques liés à une exposition continue à des pathogènes et la prophylaxie antimicrobienne. Il permet aussi de détecter plus précocement des infections potentiellement graves malgré des symptômes pauvres.<sup>[198]</sup> Dans ce dernier cas, une protéine C réactive élevée est souvent présente.



Dans le cas d'une fièvre ou d'une toux persistante, il faut impérativement exclure en priorité un abcès hépatique, une septicémie à *Salmonella* ou *Burkholderia* et surtout l'aspergillose pulmonaire. Si aucune focalisation infectieuse n'est trouvée, une analyse combinée du scanner et du PET-scanner peut être très utile pour localiser des infections occultes.<sup>[87]</sup>

### ***B - Traitement prophylactique***

La prophylaxie antifongique et antibactérienne doit être poursuivie chez tous les patients diagnostiqués dans l'enfance et suivis à l'âge adulte, malgré une éventuelle rareté des épisodes infectieux. Ces traitements peuvent être abandonnés, à tort par les patients diagnostiqués à l'âge adulte en raison d'effets secondaires.

Le meilleur traitement préventif consiste en une bonne hygiène de vie et en la prévention des infections bactériennes et fongiques invasives par antibiotiques (triméthoprim-sulfaméthoxazole ou cotrimoxazole) et par antifongiques (itraconazole avec dosage résiduel) respectivement, à poursuivre durant toute la vie du patient. Un suivi clinique, biologique et radiologique est actuellement recommandé.<sup>[102] [220]</sup>

#### **1°/ L'antibioprophylaxie**

Elle est primordiale et doit être permanente avec des agents microbicides actifs sur les germes intracellulaires. L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), aussi appelée cotrimoxazole, est l'antibioprophylaxie la plus courante. Elle a un bon spectre d'activité sur les micro-organismes rencontrés dans la granulomatose septique chronique notamment sur les bactéries Gram négatif (dont *Serratia marcescens* et *Burkholderia cepacia*) et sur les staphylocoques. Cet antibiotique est lipophile, il pénètre l'intérieur des cellules hôtes et est actif sur les germes intracellulaires.<sup>[77]</sup> Le cotrimoxazole est bien toléré et il laisse la flore intestinale anaérobie non pathogène intacte (ce qui empêche la colonisation par des souches résistantes).<sup>[249]</sup>

Aucun essai randomisé et contrôlé n'a été effectué, mais plusieurs études rétrospectives justifient une prophylaxie au long cours par cotrimoxazole de tous les patients atteints de granulomatose septique chronique.<sup>[253]</sup> Sous antibioprophylaxie régulière, on a constaté une réduction marquée des infections bactériennes graves et des interventions chirurgicales (drainages d'abcès) ainsi qu'une forte diminution du nombre de jours d'hospitalisation, que ce soit dans la forme liée au chromosome X ou dans la forme autosomique récessive. La dose recommandée pour la prophylaxie bactérienne est de 6 mg/kg/j de triméthoprim et de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en deux doses fractionnées. En cas d'allergie, la ciprofloxacine ou une céphalosporine orale à spectre étendu sont des alternatives appropriées.<sup>[78]</sup>

Mouy et ses collaborateurs<sup>[159]</sup> ont réalisé une étude rétrospective sur 48 patients atteints de granulomatose septique chronique et ont pu comparer le taux d'infection avant et après traitement prophylactique. L'incidence des abcès hépatiques, des infections à salmonelle et des lymphadénites a baissé après traitement prophylactique par triméthoprim-sulfaméthoxazole. Margolis et son équipe<sup>[149]</sup> ont, quant à eux, mené une étude rétrospective sur une cohorte de 43 patients atteints de granulomatose septique chronique dont la plupart ont bénéficié d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole à partir de 1980. Le taux d'infection est passé de 7,1 à 2,4 pour 100 patients par mois

chez les patients qui avaient une forme autosomique récessive et de 15,8 à 6,9 pour 100 patients par mois dans les formes liées au chromosome X ; l'incidence des infections fongiques restant logiquement inchangée. Dans une étude plus récente, Liese et son équipe <sup>[136]</sup> notent que l'antibioprophylaxie au long cours réduit l'incidence des infections bactériennes sévères de 4,8 à 1,6 pour 100 patients par mois.

Bien que le syndrome de Stevens-Johnson soit associé à la prise de cotrimoxazole, il entraîne rarement des effets secondaires. Les toxicités potentielles sont d'ordre hématologique (agranulocytose, hémolyse et thrombocytopenie), néphrologique (néphrite, hyperkaliémie), gastro-intestinal (douleurs abdominales, diarrhées et pancréatite) et dermatologiques (photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson). La surveillance par NFS, kaliémie et créatinine est indiquée après l'initiation du traitement.

Un tableau de défaillance multi-viscérale faisant suite à l'arrêt intempestif d'une antibioprophylaxie a été rapporté en 2002. <sup>[207]</sup>

## 2° / La prophylaxie antifongique

Après l'introduction de l'antibioprophylaxie, les infections fongiques ont persisté avec une incidence de 0 à 15 épisodes par année de patient. <sup>[258]</sup> Les infections fongiques, en particulier les infections par *Aspergillus* sont responsables d'un fort taux de mortalité, de 30 à 40%. <sup>[161] [168] [218]</sup> La prophylaxie des infections fongiques est donc un point capital dans la prise en charge de la granulomatose septique chronique dès le plus jeune âge puisqu'une aspergillose peut survenir avant l'âge de un an en l'absence de traitement. <sup>[160]</sup>

L'itraconazole est le traitement recommandé dans la prophylaxie antifongique des patients atteints de granulomatose septique chronique. C'est un antifongique hautement lipophile, disponible sous forme orale et actif sur *Aspergillus*. La molécule est absorbée par les polynucléaires neutrophiles et exerce une activité intracellulaire. <sup>[182]</sup> L'absorption du traitement ne nécessite pas l'apport concomitant d'aliments et n'est pas affectée par une acidité gastrique réduite. Le niveau plasmatique adéquat est atteint au bout de deux semaines de traitement oral à la dose prophylactique de 5mg/kg/j. <sup>[192]</sup> Sa tolérance au long cours paraît très bonne. Les effets secondaires connus incluent une hépatite (à contrôler avant le début du traitement puis tous les 6 mois), des neuropathies périphériques et le syndrome de Stevens-Johnson. Il faut également être prudent vis-à-vis des interactions médicamenteuses, en raison de l'inhibition du cytochrome CYP3A4.

Neijens et son équipe <sup>[168]</sup> ont rapporté l'intérêt de l'itraconazole dans les aspergilloses résistantes au traitement conventionnel par amphotéricine B et flucytosine. En 1994, une étude prospective entreprise par Mouy, <sup>[161]</sup> portant sur 32 patients atteints de granulomatose septique chronique recrutés entre 1989 et 1991, a montré la supériorité de la chimioprophylaxie par itraconazole sur le kétoconazole (traitement historique) avec une réduction de deux tiers des infections à *Aspergillus*. L'intérêt de l'itraconazole en prophylaxie a été clairement démontré par une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en 2003. <sup>[73]</sup>

Le voriconazole est un agent alternatif pour la prophylaxie antifongique. Bien que n'étant pas considéré comme agent prophylactique de première ligne par la plupart des experts, le voriconazole

possède un profil d'effets secondaires qui peut représenter une option appropriée chez les patients ne tolérant pas l'itraconazole. <sup>[239]</sup>

L'efficacité du posaconazole a été rapportée en traitement de rattrapage d'infections fongiques après échec ou intolérance aux antifongiques habituels. <sup>[219]</sup>

### 3° / Le traitement renforteur par interféron gamma

L'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) est une cytokine immuno-modulatrice pouvant restaurer partiellement l'activité de la NADPH oxydase par augmentation de l'épissage des gènes in vitro. <sup>[62]</sup>

En 1991, une étude multicentrique contrôlée portant sur 128 patients atteints de granulomatose septique chronique <sup>[74]</sup> a montré une nette diminution des épisodes infectieux sévères après l'utilisation d'un traitement prophylactique par IFN- $\gamma$  à la dose de 50 $\mu$ g/m<sup>2</sup>, trois fois par semaine pendant un an (14 infections sévères dans le groupe IFN et 30 dans le groupe placebo). Néanmoins, l'étude a présenté plusieurs facteurs de confusion : aucune augmentation du métabolisme oxydatif n'a été mise en évidence, <sup>[164] [261]</sup> une efficacité significative dans la prévention des infections aspergillaires n'a pu être démontrée et, enfin, le bénéfice du traitement chez des patients atteints de granulomatose septique chronique sans complications majeures n'avait pas été étudié séparément. Par ailleurs, ce traitement coûte cher, nécessite des injections répétées (3 fois par semaine) et a des effets indésirables (céphalées et fièvre quelques heures après l'injection). L'étude européenne ouverte portant sur 28 patients a amené des résultats concordants sur une durée moyenne de traitement de 880 jours. <sup>[254]</sup>

L'utilisation de l'IFN- $\gamma$  en prophylaxie est variable puisqu'il existe une controverse. La prescription a tendance à être systématique aux Etats-Unis alors qu'elle est faible en Europe. Le traitement doit être proposé chez les patients qui, malgré une prophylaxie par TMP-SMX, développent des infections sévères. <sup>[69]</sup>

Les mutations génétiques de la granulomatose septique chronique conduisant à une absence totale de protéine ont une production résiduelle nulle d'anion superoxyde. Ainsi, l'utilisation d'interféron chez ces patients ne semble pas être une bonne option.

### 4° / Optimisation de la prévention des soins

Les médicaments impliqués dans l'approche prophylactique des patients atteints de granulomatose septique chronique ne sont efficaces que dans la mesure où l'observance est bonne. La non-adhésion au traitement constitue un obstacle majeur à la prévention optimale des infections chez les patients. Cela est lié à différents facteurs : les inquiétudes concernant les effets secondaires des médicaments, les difficultés logistiques d'administration de multiples médicaments sur des horaires différents et (en particulier chez les adolescents) le déni de l'importance des mesures prophylactiques.

Le point essentiel pour améliorer l'adhésion au traitement est l'éducation du patient à sa maladie. La granulomatose septique chronique est une maladie rare et complexe, et il est peu probable que les patients et leurs familles connaissent un autre individu atteint de la même maladie, en dehors

d'éventuels cas familiaux antérieurs. L'éducation concernant la gravité de cette maladie repose sur le médecin spécialiste référent. <sup>[239]</sup>

### *C - Prise en charge des évènements intercurrents*

Compte tenu de la rareté de la maladie dans la population générale, les approches thérapeutiques habituelles basées sur les preuves et les données de la Littérature sont limitées pour un bon nombre des complications mortelles de la granulomatose septique chronique.

#### *1°/ Traitement des infections aiguës*

Le traitement des infections aiguës au cours de la granulomatose septique chronique repose sur l'antibiothérapie et les antifongiques. Les complications infectieuses nécessitent une documentation microbiologique indispensable. La chirurgie et les transfusions de concentrés globulaires blancs peuvent parfois être indiquées. Le traitement doit présenter une bonne diffusion intra-tissulaire et être prolongé. <sup>[102] [220]</sup>

##### *a) Infections bactériennes*

Les infections bactériennes dans la granulomatose septique chronique doivent être prises en charge rapidement avec une antibiothérapie agressive, synergique et prolongée. Elle doit aussi être adaptée aux micro-organismes fréquemment rencontrés dans la maladie et ne sera réalisée qu'après les prélèvements infectieux <sup>[69] [78]</sup> L'antibiothérapie est initialement probabiliste et secondairement adaptée à l'antibiogramme lorsqu'un germe est isolé. Elle doit couvrir un large éventail de bactéries Gram négatif, *Staphylococcus aureus* et *Nocardia*.

La ciprofloxacine est souvent utilisée en première ligne, à cause de son spectre d'activité large et de sa lipophilie qui permet d'obtenir une concentration sérique élevée. Par ailleurs, associée à la vancomycine ou à la téicoplanine, elle assure une couverture des Cocci à Gram positif, notamment des staphylocoques. La téicoplanine est fortement concentrée dans les polynucléaires neutrophiles et a une bonne activité intracellulaire contre *Staphylococcus aureus*. <sup>[31]</sup>

En l'absence de réponse dans les 24 à 48 heures, des modifications empiriques de la couverture antibiotique peuvent être nécessaires avant l'identification définitive des agents pathogènes, y compris l'administration d'un traitement antifongique, s'il n'est pas administré dès le début.

Comme la régression de l'infection est souvent lente, une antibiothérapie initiale intraveineuse doit être suivie d'un traitement prolongé par voie orale, parfois continué pendant des mois. La thérapie doit être étendue davantage si les marqueurs inflammatoires (protéine C réactive) suggèrent une infection persistante ou si des micro-organismes comme *Aspergillus* et *Nocardia* sont isolés. Un antibiotique récent, le linézolide, s'est révélé efficace comme médicament de deuxième ligne dans la nocardiose avec une excellente pénétration dans le liquide céphalo-rachidien après administration intraveineuse toutes les 12 heures et 100% de biodisponibilité orale. <sup>[163]</sup>

### *b) Infections fongiques*

L'amphotéricine B par voie intraveineuse (1 à 2mg/kg/jour) a longtemps été le traitement antifongique de référence. Sa forme liposomale pouvait être requise pour traiter les infections aspergillaires. Néanmoins, les traitements prolongés et répétés d'infections fongiques avec l'amphotéricine B, néphrotoxique, ont conduit certains patients atteints de granulomatose septique chronique à une insuffisance rénale progressive. La transplantation rénale, réalisée chez plusieurs patients, a eu un succès à long terme et a été combinée avec une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.<sup>[23]</sup>

Par la suite, de nouveaux antifongiques azolés sont arrivés. Actuellement, l'itraconazole est utilisé en prophylaxie, mais aussi en traitement curatif (10 à 15mg/kg/jour), après échec du traitement conventionnel, dans les ostéomyélites, l'aspergillose pulmonaire invasive et les infections fongiques du système nerveux central.<sup>[32]</sup>

Ces dernières années ont vu apparaître le développement de nouvelles thérapies antifongiques. Les nouveaux antifongiques potentiellement utiles dans la granulomatose septique chronique incluent le voriconazole, le posaconazole et la caspofungine. Le voriconazole s'est révélée supérieure à l'amphotéricine B conventionnelle comme traitement initial de l'aspergillose invasive dans une étude ouverte et randomisée (taux de succès de 53% contre 32%).<sup>[97]</sup>

Le voriconazole est un traitement de choix dans cette pathologie, comme l'a prouvé Walsh et son équipe.<sup>[251]</sup> En effet, dans une étude réalisée chez 69 patients âgés de moins de 16 ans et ayant une infection fongique invasive réfractaire ou étant intolérants au traitement de référence, 13 patients étaient porteurs d'une granulomatose septique chronique. Les meilleurs résultats étaient obtenus dans ce groupe (62% de réponse complète ou partielle). Cette efficacité a également été montrée chez un patient adulte porteur de granulomatose septique chronique, diagnostiquée tardivement, ayant développé une fusariose disséminée. Le taux de réponse dans les infections fongiques du système nerveux central était aussi élevé, à 55%. Sur la base de ces données, le voriconazole est recommandé dans la granulomatose septique chronique comme nouveau traitement de référence pour l'aspergillose invasive (y compris les infections à *Aspergillus Terreus*, résistantes à l'amphotéricine B) et pour de nombreuses infections à *Scedosporidium*. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la forme intraveineuse du voriconazole doit être utilisée avec prudence, en raison du risque de néphrotoxicité.<sup>[110]</sup> La forme orale peut être utilisée à la place, elle a une excellente biodisponibilité et est moins cher que la forme intraveineuse.

Le posaconazole a prouvé son efficacité en tant que traitement de seconde intention contre un large spectre d'infections fongiques invasives. Dans une étude pilote (phase II) menée auprès de huit patients atteints d'infections fongiques réfractaires au voriconazole, le posaconazole était sûr et efficace.<sup>[219]</sup>

Les échinocandines (la caspofungine) n'ont pas encore été évaluées comme traitement initial pour l'aspergillose invasive dans les essais cliniques. De même, le bénéfice de traitements antifongiques combinés (échinocandine et azolé) n'a pas été définitivement évalué.

En plus du traitement antifongique systémique, un débridement chirurgical ou une excision d'une infection fongique focale dominante est souhaitable, en particulier lorsque la paroi thoracique et des vertèbres sont impliquées.<sup>[184]</sup> Un traitement adjuvant par transfusions de cellules blanches dans le

cas d'infections réfractaires au traitement (par exemple provoquées par *Aspergillus Nidulans*) peut se discuter. Les infections fongiques nécessitent un traitement prolongé (pendant 4 à 6 mois). Une fois la rémission obtenue, les patients doivent continuer la prophylaxie par itraconazole ou voriconazole par voie orale indéfiniment pour prévenir la récurrence ou la réactivation de l'infection.

### *c) Transfusion de concentrés globulaires blancs*

Des transfusions de globules blancs ont été utilisées chez certains patients pour le traitement d'infections bactériennes et fongiques engageant le pronostic vital.<sup>[183]</sup> Leur valeur n'a pas été évaluée dans un essai prospectif contrôlé, d'où la controverse sur leur intérêt clinique.

Dans certaines infections sévères, suppuratives au long cours et résistantes au traitement antibiotique, la transfusion de concentrés granulocytaires associée au geste chirurgical a permis d'obtenir des résultats positifs.<sup>[64]</sup> Cette méthode controversée peut donner lieu à des effets indésirables importants avec risque d'allo-immunisation et de réaction de type maladie du greffon contre l'hôte. L'instillation de concentrés granulocytaires *in situ*, chez une patiente de 16 ans atteinte de granulomatose septique chronique, compliquée d'abcès hépatiques multiples et dont l'évolution était défavorable malgré un traitement chirurgical, a montré un excellent résultat.<sup>[130]</sup>

Des progrès ont été réalisés dans la mobilisation des polynucléaires neutrophiles chez les donneurs sains par l'administration du facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF). Cela a permis d'améliorer :

- les rendements en leucaphérèse<sup>[26]</sup>
- les fonctions des polynucléaires neutrophiles<sup>[126]</sup>
- et le temps de survie après la transfusion<sup>[177]</sup>

Les transfusions de globules blancs sont généralement bien tolérées, mais les événements indésirables comprennent le développement de leuco-agglutinines avec une consommation rapide de polynucléaires neutrophiles et, rarement, le développement d'un syndrome de leucostase pulmonaire (accumulation anormale de globules blancs dans les vaisseaux sanguins capillaires).<sup>[234]</sup>

Le risque d'allo-immunisation aux antigènes HLA peut compliquer la transplantation de cellules souches allogéniques ultérieure. Le phénotypage de l'antigène érythrocytaire devrait toujours être effectué avant la première transfusion d'un patient atteint de granulomatose septique chronique. En effet, certains patients porteurs d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X présente un phénotype McLeod (absence de la protéine Kx et d'autres antigènes Kell). Ils peuvent devenir rapidement sensibilisés aux antigènes Kell des globules rouges normaux.<sup>[27]</sup>

## 2° / Traitement des atteintes inflammatoires

### *a) La corticothérapie*

Le traitement des complications inflammatoires comporte les anti-inflammatoires généraux (stéroïdiens et non stéroïdiens), locaux (stéroïdiens lors des atteintes digestives basses) et les biothérapies.<sup>[102] [220]</sup> Le recours à la corticothérapie<sup>[38]</sup> est fréquent dans les atteintes inflammatoires sévères (lésions granulomateuses sténosantes, colites...), mais la poursuite de ce

traitement au long cours ne semble pas justifiée. La corticothérapie au long cours est pourvoyeuse de nombreux effets indésirables et ne prévient ni ne ralentit l'évolution vers des lésions fibrosantes. <sup>[202]</sup> Par ailleurs, les différentes sténoses (digestives ou urinaires) peuvent répondre rapidement à une corticothérapie mais il est essentiel de s'assurer qu'il n'y a aucune cause infectieuse avant de débiter ce traitement.

L'inflammation chronique de l'intestin et les exacerbations granulomateuses aiguës de l'intestin (obstacle à la vidange gastrique...), du tractus urinaire (obstruction urétérale et urétrale) ou du poumon (pneumonie par inhalation...) nécessitent une utilisation prudente du traitement immunosuppresseur. Bien que les corticoïdes soient généralement évités dans la granulomatose septique chronique, une faible dose de prednisolone reste le pilier du traitement des complications obstructives.

### *b) Traitement selon les différentes localisations*

#### *b1) La cystite granulomateuse*

La cystite granulomateuse répond rapidement aux corticoïdes (0,5-1mg/kg/jour de prednisolone la première semaine, à diminuer progressivement en 6 semaines). Elle peut rechuter après l'arrêt des stéroïdes, nécessitant un traitement d'entretien à long terme par prednisolone orale à très faible dose (0,1-0,2 mg/kg tous les deux jours). <sup>[45]</sup>

#### *b2) La pneumonie aiguë par inhalation*

La pneumonie aiguë par inhalation est souvent due à l'inhalation d'Aspergillus. Cette inhalation fait suite à leur exposition après « mulshing » répété lors du jardin. Les premiers symptômes peuvent apparaître 10 jours après. C'est une urgence médicale menaçant le pronostic vital par le développement d'une hypoxie en raison de l'augmentation rapide des infiltrats. Il nécessite un traitement antifongique et stéroïdien combiné immédiat (voriconazole et méthyl-prednisolone IV à plus de 1mg/kg pendant une semaine, suivi d'une diminution graduelle). <sup>[223]</sup>

#### *b3) La colite granulomateuse Crohn-like*

Déterminer le meilleur traitement de la colite granulomateuse secondaire à la granulomatose septique chronique est un besoin urgent. Cette colite ressemble à la maladie de Crohn, de sorte que les traitements actuels suivent les recommandations pour cette maladie. Le traitement de première intention des colites est la sulfasalazine (agent 5-ASA) ou la prednisone (1mg/kg/j) avec une diminution progressive sur plusieurs mois pour finir par la prise d'un traitement un jour sur deux (0,25 mg/kg tous les deux jours). <sup>[6]</sup> <sup>[147]</sup> La période de rémission est variable. Si les agents 5-ASA sont utilisés en conjonction avec le cotrimoxazole, un bilan sanguin complet doit être effectué mensuellement pendant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois, en raison du risque potentiel de dyscrasie sanguine.

Chez les patients cortico-dépendants, l'azathioprine est utilisée pour limiter l'usage des corticoïdes. [264] Dans les colites réfractaires au traitement conventionnel, la ciclosporine [203] ou le thalidomide [173] [224] semblent être bénéfiques. Les anti-TNF- $\alpha$  (Infliximab) peuvent aussi être administrés pour aider à induire la rémission. [213] Ils sont très efficaces et suppriment rapidement les maladies inflammatoires de l'intestin, mais ils présentent un risque très élevé d'infections sévères, potentiellement mortelles dans le cadre d'une granulomatose septique chronique. [243]

Les colites cortico-dépendantes ou réfractaires aux corticoïdes peuvent aussi guérir par transplantation de cellules souches hématopoïétiques, qui peut induire une rémission rapide, complète et stable. [221] Si un donneur de cellules souches HLA-compatible est disponible, la transplantation doit être envisagée pour éviter une immunosuppression conventionnelle à long terme chez un patient déjà immuno-déficient.

### *c) La pioglitazone*

La pioglitazone, un agoniste du PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma*), a montré son intérêt dans la production d'espèces oxygénées activées mitochondriales chez la souris porteuse d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X. Migliavacca et son équipe [155] ont utilisé pour la première fois ce traitement comme nouvelle approche thérapeutique dans la granulomatose septique chronique en 2016. Les résultats, obtenus chez un garçon de 5 mois qui avait présenté de multiples infections sévères, se sont avérés bons. La pioglitazone a permis une majoration modeste mais suffisante des espèces oxygénées activées pour permettre une amélioration clinique significative autorisant secondairement l'indication d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, sans effet indésirable.

Ainsi la pioglitazone pourrait être utilisée comme un traitement d'attente chez les patients sans donneurs compatibles ou pour lesquels les complications ne permettraient pas de réaliser une transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans l'immédiat. [155] Des études complémentaires sur les mécanismes d'action et sur le bénéfice de ce traitement doivent encore être réalisées.

### *d) L'isotrétinoïne*

L'isotrétinoïne, dérivé de la vitamine A, peut aider à traiter certaines atteintes cutanées, notamment lors des poussées d'acné à l'adolescence qui associent des atteintes granulomateuses et qui peuvent se prolonger tardivement à l'âge adulte. Les résultats sont parfois impressionnants. Cette approche reste encore à valider par des études complémentaires.

## 3°/ Interventions chirurgicales

La chirurgie joue un rôle important dans la prise en charge de la granulomatose septique chronique. Les procédures comprennent le drainage d'abcès (cutanés, ganglionnaires, rectaux...), le soulagement d'une obstruction (comme une hydronéphrose) et l'excision de lésions suppurées et granulomateuses consolidées (comme au niveau du poumon et du foie). Les sites opératoires de la granulomatose septique chronique sont invariablement infectés, guérissent très lentement et



forment souvent des fistules. Les sutures ne doivent pas être retirées rapidement et les drains doivent rester en place pendant une période prolongée. <sup>[58]</sup>

L'hydronéphrose secondaire aux granulomes urétéraux peut être décomprimée avec succès par une néphrostomie percutanée sous guidage par ultrasons jusqu'à ce que le traitement parentéral de prednisolone fasse effet, ce qui évite le besoin d'une chirurgie plus étendue. <sup>[123]</sup>

Le drainage d'abcès rectaux récidivant ne semble pas forcément pertinent. Un traitement antibiotique oral et local peut aider à passer un cap et à éviter des chirurgies à répétition possiblement délétères à long terme.

Les abcès hépatiques les plus importants (>5cm) nécessitent une excision et un drainage chirurgicaux en plus d'un traitement antibiotique de 1 à 2 mois, car les abcès hépatiques dans la granulomatose septique chronique ne sont pas simplement une collection encapsulée de pus, mais plutôt une masse semi-solide et multi-loculée composée de micro-abcès et de granulomes. <sup>[75]</sup> La guérison par drainage percutané est rare et le taux de rechute est élevé. <sup>[140]</sup> Lorsque la chirurgie a été contre-indiquée, plusieurs approches expérimentales ont été essayées avec succès : l'instillation intramusculaire de granulocytes, <sup>[130]</sup> l'alcoolisation trans-hépatique percutanée <sup>[3]</sup> et l'ablation thermique percutanée par radiofréquence utilisée dans le traitement du cancer du foie. <sup>[90]</sup>

La chirurgie peut également être nécessaire à l'excision (lobectomie) d'une infection pulmonaire sévère et focale qui ne peut être éradiquée par des agents antimicrobiens seuls. Les risques incluent les saignements, la formation de la fistule broncho-pleurale et la contamination pleurale par un empyème. La prise en charge post-opératoire de ces patients est exigeante, nécessitant une utilisation prolongée d'antibiotiques et parfois des transfusions de globules blancs. <sup>[184]</sup>

Néanmoins, aborder l'inflammation semble être très utile (comme pour la pneumopathie au paillis). En 2006, Yamazaki-Nakashimada et ses associés <sup>[263]</sup> ont réussi à traiter deux abcès hépatiques réfractaires avec des stéroïdes en plus des antibiotiques. En 2012, Leiding et ses collaborateurs ont suivi la même voie dans le traitement de neuf patients atteints de granulomatose septique chronique porteurs d'abcès hépatiques en utilisant uniquement des stéroïdes en plus de leurs antibiotiques et en évitant la chirurgie. <sup>[128]</sup> Par conséquent, l'atteinte inflammatoire exubérante et l'étiologie infectieuse immédiate peuvent être importantes dans la granulomatose septique chronique, ce qui justifie le fait de ne pas se précipiter vers un acte chirurgical pourvoyeur de séquelles ou de complications.

## ***D - Traitement curatif, l'allogreffe de moelle osseuse***

### **1°/ Principe d'une allogreffe de moelle osseuse**

Le seul traitement potentiellement curatif de la granulomatose septique chronique repose sur l'allogreffe de moelle osseuse, c'est-à-dire sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Les cellules souches peuvent être prélevées sur une autre personne et sont greffées à un patient atteint d'une maladie sanguine grave (comme la granulomatose septique chronique ou un cancer), pour garantir à vie une source de cellules fonctionnant normalement. Cette allogreffe de moelle

osseuse n'est envisageable que s'il existe un donneur HLA compatible (c'est à dire avec une bonne compatibilité des tissus) et que les autres traitements ne permettent pas d'obtenir une bonne qualité de vie.

Au cours des dernières années, les résultats de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques se sont considérablement améliorés. Elle peut permettre aux patients présentant un retard de croissance, mais qui ont toujours un potentiel de croissance, d'atteindre une taille normale. Pour la majorité des patients, le traitement prophylactique peut être arrêté après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La survie et la guérison sont équivalentes entre les allogreffes géno-identiques (avec un frère ou une sœur compatible et non malade) ou phéno-identiques (avec un donneur identifié sur le fichier des donneurs volontaires de moelle osseuse). Elles atteignent même 85-90% dans les centres spécialisés. <sup>[220]</sup>

### 2°/ Indication à l'allogreffe de moelle osseuse

La décision à l'égard ou à l'encontre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques devrait être faite au début de la vie, lorsque cette transplantation est la mieux supportée et quand il y a encore peu de séquelles liées à la maladie. Mais, comme il n'existe aucun paramètre de laboratoire prédictif de l'évolution, cette décision ne peut être basée que sur l'évolution clinique personnelle de chaque patient, ce qui prend du temps.

Une transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'est pas indiquée dans la granulomatose septique chronique non compliquée. En revanche, elle peut être très utile, s'il existe un donneur approprié, chez les patients présentant :

- des infections graves et récurrentes malgré une bonne chimioprophylaxie
- des complications inflammatoires
- des complications iatrogéniques en rapport avec la corticothérapie ou présentant une cortico-résistance

### 3°/ Bénéfices et risques d'une greffe de moelle osseuse

Une étude rétrospective européenne réalisée par Seger rapporte les complications et la survie de 27 patients atteints de granulomatose septique chronique ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. <sup>[221]</sup> La plupart des transplantés sont des enfants. Les patients avaient reçu un traitement à base de busulfan (dose totale de 16mg/kg), suivi d'une allogreffe de moelle osseuse géno-identique. Les effets secondaires graves comme la maladie du greffon contre l'hôte et les éruptions inflammatoires ont été presque exclusivement observés dans le sous-groupe de 9 patients présentant une infection préexistante en cours (principalement une aspergillose). La survie globale des 27 patients était de 85% (soit 23 patients), avec 81% des patients guéris. La survie chez les patients sans infection au moment de la transplantation était excellente. Les meilleurs résultats à long terme étaient observés chez les patients présentant plus de 95% de cellules myéloïdes circulantes issues du donneur, ce que l'on appelle, en hématologie, le chimérisme. Les infections préexistantes et les lésions inflammatoires chroniques ont disparu chez tous les survivants greffés. Il est important de noter que même les enfants souffrant d'une atteinte pulmonaire restrictive sévère suite à une atteinte pulmonaire chronique granulomateuse en ont profité (normalisation lente de la

saturation en oxygène, disparition de l'hippocratisme digital et apparition d'une poussée de croissance).

De plus, l'étude rétrospective réalisée par Salami montre que les colites associées à la granulomatose septique chronique sont résolutes après transplantation de moelle osseuse, appuyant l'intérêt de la transplantation pour contrôler l'inflammation intestinale chronique. <sup>[210]</sup>

#### 4°/ Evolution du conditionnement myéloablatif

Idéalement, les infections doivent être sous contrôle avant de commencer le conditionnement. Chez les patients infectés de manière chronique, la transplantation reste tout de même possible. La morbidité peut être réduite en employant un conditionnement moins toxique par rapport au conditionnement myéloablatif conventionnel.

En 2001, un premier essai de conditionnement non myéloablatif, ou conditionnement atténué (par cyclophosphamide 120mg/kg, fludarabine 125mg/m<sup>2</sup> et globuline anti-thymocyte 40mg/kg), suivie d'une allogreffe de cellules souches HLA-compatible appauvries en cellules T (pour éviter la maladie du greffon contre l'hôte) a été réalisé chez 10 patients atteints de granulomatose septique chronique. Cet essai s'est conclu par une faible prise de greffe et le besoin d'administrer des lymphocytes du donneur afin de favoriser l'obtention d'un bon chimérisme. <sup>[105]</sup>

En 2005, un essai de conditionnement myéloablatif atténué (busulfan 8mg/kg, fludarabine 180mg/m<sup>2</sup> et globuline anti-thymocyte 40mg/kg) chez trois patients à risque élevé atteints de granulomatose septique chronique à l'âge adulte a entraîné un chimérisme et une guérison complète de tous les patients. <sup>[88]</sup>

En 2007, il a été réalisé un autre type de conditionnement myéloablatif atténué (4 Gy de l'irradiation corporelle totale, cyclophosphamide 50mg/kg et fludarabine 200mg/m<sup>2</sup>) suivi d'une double transplantation de sang de cordon. Il s'agissait du seul phénotype MacLeod connu, atteint de granulomatose septique chronique à l'âge adulte, et qui présentait une aspergillose invasive. Ce traitement a entraîné la guérison du patient. <sup>[235]</sup>

L'introduction récente de l'anti-CD52 (Campath 1H à 1 mg/kg) dans le protocole myéloablatif a permis des transplantations issues de donneurs non apparentés avec des résultats similaires aux transplantations issues d'une même fratrie. <sup>[220]</sup>

Le conditionnement myéloablatif atténué suivi d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques est donc une modalité de traitement prometteuse pour les patients porteurs de granulomatose septique chronique les plus fragiles, atteints d'une infection ou d'une inflammation non maîtrisée par les autres traitements. En l'absence d'une fratrie ou d'un donneur non apparenté HLA-compatible, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques est considérée comme à risque en raison de la reconstitution immunitaire retardée et de l'échec de greffe.

## 5°/ Résultats de l'allogreffe de moelle osseuse

En 2016, une étude rétrospective entre 2003 et 2015, a montré que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques avait permis d'obtenir de bons résultats à long terme, même en cas de maladie pulmonaire sévère avant la greffe.<sup>[29]</sup>

Aujourd'hui, ce traitement donne de très bons résultats s'il y a une bonne compatibilité du donneur de moelle osseuse, qu'il fasse partie de la famille ou non. Ces progrès vont améliorer les taux de survie ainsi que la morbidité de la maladie. Toutefois, la transplantation n'étant pas accessible à tous les patients, la prise en charge médicale globale reste essentielle.

## *E - Perspectives d'avenir, la thérapie génique*

### 1°/ Introduction

L'allogreffe de moelle osseuse, seul traitement curatif de la granulomatose septique chronique, n'est envisageable que lorsqu'il existe un donneur HLA compatible. Ainsi, la thérapie génique, qui utilise des vecteurs viraux (rétrovirus ou adénovirus), semble être un traitement d'avenir,<sup>[14] [145] [175] [176] [185] [237] [238]</sup> comme cela avait été montré dans le traitement des déficits immunitaires combinés sévères.<sup>[34]</sup> Son objectif est de corriger la moelle osseuse du patient en utilisant des virus altérés pour emmener des gènes fonctionnels au cœur des cellules souches. Ceci permet à la moelle osseuse de produire des cellules, comme des polynucléaires neutrophiles, capables de fonctionner correctement.

La granulomatose septique chronique semble être un bon candidat pour la thérapie génique, puisque les gènes codant pour les sous-unités du complexe NADPH oxydase sont des gènes métaboliques qui ne sont pas impliqués dans la prolifération cellulaire. De plus, la correction fonctionnelle d'environ 10% des polynucléaires neutrophiles devrait être suffisante pour atténuer les symptômes de la maladie. Ces données se basent sur les expériences acquises chez les femmes vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X<sup>[156]</sup> et sur des études de thérapie génique réalisées dans la granulomatose septique chronique murine.<sup>[53]</sup> L'expression de petites quantités de gp91phox peut conduire à une reconstitution considérable de la génération d'anions superoxydes.<sup>[22]</sup> Un obstacle majeur existe néanmoins, à savoir la difficulté de maintenir le développement d'une croissance sélective des cellules transduites (capacité des cellules corrigées à survivre et à remplacer les cellules non corrigées).<sup>[233]</sup>

### 2°/ Evolution des stratégies

Dans les premiers essais, on avait démontré une correction partielle et transitoire de l'activité NADPH oxydase après transfert génique, mais sans bénéfice clinique durable.<sup>[14] [145]</sup>

En 2006, une équipe allemande a démontré l'efficacité d'une transfection *ex vivo* de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement myéloablatif atténué des patients et réadministration des cellules souches transfectées.<sup>[175]</sup> La transfection du gène CYBB fonctionnel a utilisé un vecteur rétroviral. Il est apparu, dans la circulation, des phagocytes circulants exprimant le gène corrigé après conditionnement et, de façon un peu inattendue, leur pourcentage a continué à augmenter progressivement. Ce traitement a permis la régression totale des infections sévères dont souffraient

ces patients. Cependant, les patients ont retrouvé leur phénotype initial deux ans après le traitement et l'un des patients est décédé d'un sepsis sévère avec insuffisance multi-viscérale. <sup>[61]</sup> Le risque proto-oncogène et leucémogène des rétrovirus, observé dans le traitement des déficits immunitaires combinés sévères, a paru moindre, mais ne peut évidemment pas être écarté. <sup>[167]</sup> Il existe un risque de mutagénèse par insertion, en rapport avec la transactivation de proto-oncogènes, lors d'une thérapie génique à rétrovirus. Il fallait donc développer de nouveaux vecteurs avec une plus grande sécurité.

Les recherches sont toujours en cours, incluant le travail sur de nouveaux vecteurs viraux, afin de permettre une prolongation de l'effet bénéfique d'une telle approche thérapeutique. <sup>[176]</sup> Les vecteurs dits auto-inactivant, dépourvus de certains éléments activateurs des vecteurs rétroviraux, présentent beaucoup moins de risque de transactivation que les vecteurs conventionnels. <sup>[157]</sup> L'expression du transgène dans les vecteurs dits auto-inactivant est conduite par un promoteur cellulaire interne spécifique, réduisant encore la probabilité d'activation d'oncogène au niveau des cellules souches.

Les vecteurs lentiviraux pourraient offrir une sécurité supplémentaire en s'intégrant dans des unités de transcription, par opposition aux vecteurs rétroviraux qui s'intègrent à proximité des régions promotrices. Les vecteurs lentiviraux permettent le transfert de gènes dans des cellules quiescentes et ne nécessitent pas de pré-culture extensive comme pour les vecteurs rétroviraux. Depuis 2002, des essais précliniques de thérapie génique utilisant ces vecteurs lentiviraux dans la granulomatose septique chronique ont été réalisés. <sup>[196]</sup>

### 3°/ Dernières approches de thérapie génique dans la granulomatose septique chronique

Depuis 2013, Généthon (laboratoire français financé par l'AFM-Téléthon) est devenu le promoteur d'un essai clinique multicentrique international :

- En France, à l'hôpital Necker-Enfants Malades de Paris
- En Angleterre, au Great Ormond Street Institute of Child Health de Londres
- En Allemagne, à l'Institut Georg-Speyer Haus et à l'hôpital universitaire de Francfort
- En Suisse au Children's hospital de Zurich

Les patients inclus dans cet essai clinique sont porteurs de granulomatose septique chronique avec des mutations dans le gène CYBB codant pour la protéine gp91phox. L'approche par thérapie génique consiste à exprimer le gène CYBB dans les cellules phagocytaires du patient grâce à un nouveau vecteur lentiviral.

L'étude devait se terminer pour la fin de l'année 2017 mais elle est poursuivie en 2018. Au 15 décembre 2017, les investigateurs principaux de l'essai clinique commentaient : « Les résultats que nous avons observés chez les premiers patients de l'essai sont très encourageants. Pour la première fois, nous observons une persistance des neutrophiles modifiés génétiquement à de très bons niveaux thérapeutiques permettant la résolution d'infections en cours sans événements clonaux. C'est un résultat très prometteur. ».

Ainsi, le traitement par thérapie génique dans la granulomatose septique chronique fait espérer une guérison de la maladie et de ses complications infectieuses et inflammatoires. Ce traitement est l'objectif à atteindre ces prochaines années.

## **IX - Suivi et surveillance recommandés**

### ***A - Clinique***

Tous les patients doivent être suivis par un médecin généraliste ou un pédiatre attitré (rôle du médecin traitant). Ils doivent avoir accès aux conseils d'un médecin spécialiste (réfèrent) de la granulomatose septique chronique. On recommande un examen clinique ambulatoire régulier tous les 6 mois en l'absence de complication. Cet examen peut être effectué en partage par des centres spécialisés et par la médecine de ville.

### ***B - Biologique***

On recommande d'effectuer régulièrement tous les 6 mois un bilan sanguin complet, incluant notamment un hémogramme, une fonction rénale et un bilan hépatique. Une VS et une CRP doivent également être réalisées de manière régulière et, *a fortiori*, dès que le patient s'infecte. Une antigénémie aspergillaire et une itraconazolémie sont également souhaitables. L'objectif est de contrôler la tolérance du traitement prophylactique et de rechercher d'une infection occulte.

### ***C - Radiologique***

Il a été montré en 1971, l'intérêt des scanners dans le diagnostic et le suivi des atteintes hépatiques en rapport avec des abcès bactériens ou des granulomes inflammatoires.<sup>[212]</sup> Un scanner thoracique associé à une échographie abdominale est recommandée tous les deux ans. Des épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent compléter le bilan pulmonaire si besoin.

### ***D - Ophtalmologique***

Les patients porteurs de granulomatose septique chronique peuvent présenter des lésions chorioretiniennes qui doivent être évaluées lors du diagnostic. Ces lésions, rarement révélatrices de la maladie, ne semblent pas interférer avec la vision de la majorité des patients.<sup>[137]</sup> Il est recommandé d'évaluer l'atteinte ophtalmique tous les ans voire tous les deux ans afin d'en documenter la progression. Ceux qui ne présentent pas de lésion lors du diagnostic devraient être suivis tous les deux ou trois ans par un examen du fond d'œil.

### ***E - Dentaire***

Une bonne hygiène bucco-dentaire chez les patients atteints de granulomatose septique chronique est essentielle, devant le risque répété de gingivites, d'aphtoses et de leurs complications potentielles. On conseille un brossage des dents deux fois par jour au minimum et un suivi dentaire régulier.

Une prophylaxie antibiotique est préconisée pour tout traitement dentaire susceptible d'entraîner des saignements. La ciprofloxacine orale (7,5mg/kg chez l'enfant et 500mg chez l'adulte) est à privilégier. Une dose doit être prise avant l'intervention, et deux doses dans les 24H suivant l'intervention, à 12H d'intervalle.

### ***F - Nutrition, croissance et développement***

Certains enfants ont un développement et une croissance compromis. Cela est principalement dû aux traitements prolongés de corticoïdes, aux infections bactériennes répétées ou aux infections fongiques majeures. La taille et le poids doivent être relevés et présentés graphiquement à chaque visite chez le médecin. Un développement compromis est souvent associé à une faible prise nutritionnelle, et des besoins nutritionnels augmentés en raison de symptômes inflammatoires et de colites sub-cliniques. Les enfants qui ne parviennent pas à maintenir leur poids doivent être orientés vers un médecin nutritionniste pour bénéficier de conseils et d'apport nutritionnels complémentaires.

Les adultes peuvent avoir des difficultés à maintenir leur poids, pour les mêmes raisons. On retrouve parfois une réduction de leur appétit et de leur intérêt pour la nourriture. Les conseils d'un diététicien sur la façon d'augmenter l'apport calorique est bénéfique. Il faut toujours suspecter une infection en cas de perte de poids brutale et orienter le patient vers le spécialiste référent.

### ***G - Impact émotionnel***

#### ***1°/ Prise en charge du patient et de son entourage***

La granulomatose septique chronique est source de nombreuses difficultés pour les patients et leurs familles. Ces défis incluent la prise en charge de l'atteinte physique de la maladie, ainsi que des difficultés psychologiques qui sont inévitables pour faire face à une maladie complexe, tout en essayant de garder une vie de famille la plus normale possible. Les proches parlent difficilement de ces aspects émotionnels, pour diverses raisons (stigmatisation, crainte d'être jugé, peur de gérer ses propres émotions...).

Il est important de donner du temps aux familles et de les encourager à parler de leurs inquiétudes (par rapport à eux-mêmes, à leur enfant ou à d'autres membres de la famille). Cela renforce l'alliance thérapeutique avec la famille, permet de parler de sujets difficiles et de prendre en considération les sources appropriées de soutien. L'observance thérapeutique n'en sera que meilleure. L'adolescence est, et restera toujours, une période difficile de la maladie avec un rejet du traitement prophylactique habituel mais souvent temporaire.

Il faut rappeler que, d'une maladie mortelle il y a 60 ans, la granulomatose septique chronique est devenue une maladie chronique avec laquelle on peut vivre presque normalement, à condition d'accepter la prise en charge médicale globale. Néanmoins, cette prise en charge de la maladie peut parfois être ressentie comme plus lourde ou plus délétère pour le patient, que la maladie elle-même. Ceci est particulièrement vrai dans les formes les moins sévères. Il faut parfois savoir s'adapter aux plaintes du patient, même si cela peut nécessiter transitoirement une baisse de la vigilance médicale pour privilégier un certain confort de vie et une alliance thérapeutique à long terme (notamment sur

la réalisation d'examens complémentaires, plus ou moins invasifs, à répétition). La chimioprophylaxie est, en revanche, indispensable tout au long de la vie, ce qui ne peut être négociable, même à l'adolescence.

La décision de parler ou non de la maladie à ses proches, à l'école ou au travail est une question personnelle. Il faut en parler avec le médecin généraliste ou le pédiatre qui connaissent bien l'environnement du patient et avec le médecin référent qui connaît le mieux la maladie. Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être organisé entre l'école et le monde médical.

## *2°/ Prise en charge de la douleur*

La douleur est également un élément présent tout au long de la maladie, qu'elle soit physique ou psychologique. Au moment du diagnostic de granulomatose septique chronique, la souffrance psychologique est au premier plan. Le patient s'il est âgé et l'entourage se posent de nombreuses questions sur la maladie, la prise en charge et le pronostic de la maladie. L'angoisse initiale se transforme progressivement en anxiété tout au long de sa vie. Que ce soit le patient ou l'entourage, ce stress sera plus ou moins bien géré selon les ressources propres de chaque individu. Certains patients voient se développer, au fil du temps, un véritable syndrome anxio-dépressif et nécessitent un recours aux traitements antidépresseurs et anxiolytiques.

La douleur physique est également présente toute au long de la vie du patient, de par la maladie et de par la prise en charge médicale. Les infections, plus ou moins sévères, les abcès à répétition et les complications inflammatoires peuvent engendrer différentes douleurs, selon leurs intensités ou leurs localisations. De même, il existe de nombreux examens médicaux douloureux. Il peut s'agir d'une simple prise de sang chez l'enfant voire chez certains adultes devenus phobiques de ces examens. D'autres examens complémentaires font ressentir une vraie douleur (et non une simple gêne, comme l'évoquent souvent de nombreux médecins assis derrière leurs bureaux), comme un lavage broncho-alvéolaire ou une ponction lombaire. La répétition des actes douloureux peut entraîner une vraie intolérance de ces patients à la douleur et à ces examens.

Il paraît donc indispensable d'avoir pour priorité, en parallèle de la chimioprophylaxie et du suivi de la maladie, de prendre en charge la douleur dans la durée des patients porteurs de granulomatose septique chronique. Parmi les moyens existants, on peut citer les crèmes anesthésiantes (sans patch, dont l'ablation est finalement aussi douloureuse qu'un soin) avant chaque prise de sang, et ce dès le plus jeune âge, une anxiolyse plus ou moins douce avant un examen angoissant, une anesthésie générale quand cela est possible pour des actes invasifs et un soutien sans faille des personnels médicaux et paramédicaux.

## *H - Démarches administratives*

Une demande de prise en charge médicale à 100% par la Sécurité Sociale est à réaliser par le médecin traitant au titre de la 7<sup>ème</sup> affection de longue durée (ALD n°7) « Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé ; infection par le virus de l'immunodéficiência humaine ». Cette ALD est à renouveler tous les 5 ans.



Des aides complémentaires peuvent exister comme l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) ou comme l'allocation de l'adulte handicapé (AAH). Ces aides peuvent être perçues sous différentes conditions imposées par la maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Néanmoins, il faut garder à l'esprit que la demande de ces aides complémentaires peut être un handicap pour un éventuel futur crédit (notamment immobilier). Bon nombre d'assurances peuvent ajouter une surprime ou des clauses d'exclusion à leurs contrats. Pour aider les patients, notamment ceux porteurs d'une granulomatose septique chronique, il faut savoir qu'il existe une convention AERAS, «s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé». Cette convention permet d'aider le patient à mieux s'assurer lors de la demande d'un crédit.

## X - Les vaccinations

### A - Vaccins recommandés

On recommande <sup>[94]</sup> le vaccin anti grippal inactivé annuel (dès 6 mois), pour prévenir le risque de surinfections bactériennes potentiellement mortelles, notamment à *S. aureus*.

La vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué 13-valent est recommandée chez les patients présentant une atteinte pulmonaire chronique.

### B - Vaccins contre-indiqués

Il est préconisé de contre-indiquer la vaccination contre le Bacille Calmette-Guérin (BCG) chez les patients enfants et adultes porteurs de granulomatose septique chronique en raison du risque de bécégite locale ou plus rarement de bécégite généralisée (bécégite de dissémination). <sup>[28]</sup>

Par ailleurs, les vaccins antibactériens vivants sont également contre-indiqués.

### C - Autres vaccinations

Les patients atteints de granulomatose septique chronique devraient tous recevoir l'ensemble des vaccins recommandés selon le calendrier vaccinal en vigueur, y compris le vaccin vivant contre la varicelle. Elles comprennent : la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'haemophilus influenzae de type b, l'hépatite B, le méningocoque C conjugué, le papillomavirus, la rougeole, les oreillons, la rubéole et la fièvre jaune pour les patients vivant en Guyane.

## XI - Les interventions invasives

Une couverture antibiotique est recommandée pour toute intervention invasive. Cela inclut les recto-sigmoïdoscopies, les coloscopies, les fibroscopies œsogastroduodénales, les fibroscopies bronchiques et les biopsies hépatiques ou pulmonaires.

La prophylaxie doit être réalisée par ciprofloxacine (7,5mg/kg chez l'enfant et 500mg chez l'adulte), doit débuter avant la procédure (une dose) et se poursuivre au moins 24H après (2 doses à 12H d'intervalle). Elle peut être associée au métronidazole en cas d'investigations sous-

diaphragmatiques. Les interventions chirurgicales peuvent nécessiter des traitements plus longs ou des combinaisons d'antibiotiques différentes qui doivent être discutées avec un centre spécialisé.

## XII - Pronostic de la granulomatose septique chronique

### A - Historique

Les causes et les âges des décès dans la granulomatose septique chronique ont changé au fil des années. En 1957, la granulomatose septique chronique était considérée comme un syndrome fatal avant l'âge de 10 ans. En 1967, dans l'étude rétrospective de Johnston et McMurray,<sup>[113]</sup> l'âge de décès variait entre 2 et 16 ans, mais survenait habituellement avant 7 ans.

Finn<sup>[68]</sup> a rapporté une étude rétrospective portant sur 28 patients nés sur une période de 32 ans, entre 1955 et 1987. Cette période de recul importante leur a permis de montrer que plus de 70% des patients survivaient après 14 ans et plus de 50% après 20 ans, avec un meilleur pronostic pour les patients dont les symptômes se révélaient après la première année.

Les décès sont le plus souvent dus aux infections aspergillaires pulmonaires ou aux infections à *Burkholderia cepacia*.<sup>[135] [136] [222]</sup>

Les données prospectives de survie du registre de la granulomatose septique chronique aux États-Unis créées en 1992 indiquent que les patients atteints d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X ont un taux d'infection plus élevé et une mortalité plus élevée (5% par an) que les patients atteints d'une forme autosomique récessive, déficients en p47phox (2% par an).<sup>[258]</sup> Les infections causées par *Aspergillus* représentaient plus d'un tiers des décès.

Liese et ses associés,<sup>[136]</sup> dans une étude portant sur 39 patients suivis sur une période de 22 ans, ont rapporté en l'an 2000, une survie de 50% dans la quatrième décennie de vie et ont montré que les patients ayant un déficit complet en cytochrome b<sub>558</sub> (X91<sup>0</sup>) avaient un pronostic plus défavorable que ceux ayant un déficit incomplet (X91<sup>1</sup>) ou une forme autosomique récessive, ce qui a également été montré par d'autres études.<sup>[68] [132] [135]</sup>

En 2016, avec le développement des thérapies préventives et la reconnaissance précoce des complications infectieuses, 90% des enfants atteints de granulomatose septique chronique survivent à l'âge adulte.<sup>[239]</sup> Une morbidité significative reste fréquente, en raison des complications infectieuses et inflammatoires importantes.<sup>[102]</sup>

### B - Production résiduelle d'anion superoxyde

C'est le niveau de production résiduelle de l'anion superoxyde qui détermine la survie dans la granulomatose septique chronique liée au chromosome X.<sup>[259]</sup> Chez ces derniers, plus la production résiduelle d'anion superoxyde est élevée et plus la survie à long terme est grande. Les mutations génétiques conduisant à une absence totale de protéine ont une production résiduelle nulle d'anion superoxyde, donc un taux de survie plus faible. Il existe une corrélation entre la production résiduelle d'anion superoxyde et la survie globale, cela implique que le déficit en anion superoxyde est le déterminant principal de la mortalité dans la granulomatose septique chronique, principalement après l'âge de 20 ans.<sup>[124]</sup>

### *C - Pronostic à l'âge adulte*

Avec l'introduction des différentes prophylaxies anti-infectieuses, les âges et les causes de décès ont changé. Il a été constaté que les atteintes hépatiques étaient fréquentes, comme les granulomes (75%) et l'hépatite lobulaire (90%).<sup>[107]</sup> Il a également été noté une atteinte de la veine porte et des veines centrales hépatiques, ce qui suggère que la splénomégalie dans la granulomatose septique chronique est secondaire à l'atteinte hépatique et à l'hypertension portale.

Heller a remarqué que la maladie hépatique était un facteur prédictif fort de mortalité. Les autres variables comme l'élévation des phosphatases alcalines, la thrombopénie (marqueur de splénomégalie et d'hypertension portale) et les abcès hépatiques contribuent à la mortalité globale dans la granulomatose septique chronique.<sup>[65]</sup> L'élévation des phosphatases alcalines, les abcès hépatiques et la faible production résiduelle d'anion superoxyde sont des variables indépendantes, alors que la thrombopénie est le reflet de l'hypertension portale (plus fréquente avec une faible production résiduelle d'anion superoxyde).<sup>[124]</sup>

La colite, très fréquente dans la granulomatose septique chronique, n'a pas de corrélation avec la production résiduelle d'anion superoxyde. Elle est sans incidence sur la mortalité et sans incidence sur la fréquence ou la gravité de la maladie hépatique. Par conséquent, l'atteinte digestive n'est pas liée à l'atteinte hépatique, ne dépend pas de la production résiduelle d'ion superoxyde et, bien qu'engendrant une certaine morbidité, n'est pas mortelle.

Les problèmes préoccupants à l'âge adulte sont, en fait moins souvent d'ordre infectieux qu'inflammatoire (séquelles ou manifestations à distance des infections). Ces lésions inflammatoires imposent un suivi régulier sur le plan pulmonaire, rénal et hépatique.

### *D - En résumé*

Grâce à l'évolution naturelle de la maladie (la réduction des épisodes infectieux avec l'âge) et grâce aux progrès thérapeutiques (la prophylaxie anti-infectieuse), les patients diagnostiqués dans l'enfance parviennent à l'âge adulte et peuvent mener une vie familiale et professionnelle normale.<sup>[136]</sup> Néanmoins, la morbidité demeure significative.

La maladie, qui est sévère et invalidante, nécessite des traitements constants pour limiter les infections avec parfois de longues hospitalisations, et l'espérance de vie sans traitement curatif est actuellement de 30 à 40 ans. Grâce aux différents progrès réalisés, les taux de survie et de morbidité vont probablement s'améliorer d'année en année. La Littérature retrouve même un patient âgé de 69 ans porteur d'une granulomatose septique chronique.<sup>[222]</sup>

En effet, de nouveaux traitements offrent l'espoir d'une meilleure survie dans un avenir proche. L'expérience des centres spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de granulomatose septique chronique par thérapie génique suggère que la mortalité actuelle est tombée à moins de 3%.<sup>[144]</sup>

Une meilleure diffusion des protocoles de soins et l'implication systématique des médecins spécialistes de la granulomatose septique chronique dans les décisions thérapeutiques importantes devraient être fortement encouragées pour améliorer les résultats des prises en charge de sites (hôpitaux périphériques, cliniques...) ne traitant que de façon occasionnelle ces patients.

## XIII - Approche pratique de la granulomatose septique chronique

### A - Généralités

#### 1°/ Complications

C'est l'ensemble des infections bactériennes ou fongiques et l'ensemble des atteintes inflammatoires que le patient rencontrera tout au long de sa vie. Une étude rétrospective multicentrique nationale française composée de 80 patients a révélé que les caractéristiques et les taux d'infection étaient comparables aux deux âges, dans l'enfance et à l'âge adulte. <sup>[57]</sup>

Les manifestations granulomateuses apparaissent plus tardivement et influencent davantage le devenir des patients. A l'âge adulte, les principales complications inflammatoires sont une hypotrophie pondérale, et parfois staturale, liée à l'inflammation chronique du tube digestif et une insuffisance respiratoire restrictive modérée. <sup>[57]</sup>

#### 2°/ Agir sur les symptômes significatifs

Les patients atteints de granulomatose septique chronique opposent des défenses immunitaires normales aux virus. Ils continuent à être touchés par ces infections avec la même fréquence que la population générale. Il peut être difficile pour les familles de distinguer les infections banales de celles causées par le déficit immunitaire de la granulomatose septique chronique.

Les familles doivent être éduquées aux symptômes significatifs afin qu'elles puissent détecter et agir sur les symptômes importants en consultant rapidement. Ces symptômes comportent notamment :

- Fièvre prolongée supérieure ou égale à 38°C
- Zones corporelles chaudes, sensibles ou enflées
- Nodosités dures
- Plaies purulentes ou de cicatrisation difficile
- Diarrhée persistante, douleurs anales
- Toux ou douleurs thoraciques
- Sueurs nocturnes
- Céphalées fréquentes ou persistantes
- Anorexie ou perte de poids
- Douleurs ou difficultés à la miction
- Dysphagie aux solides ou vomissements post-prandiaux

## ***B - Prise en charge des complications***

### 1°/ Une infection aiguë

#### *a) Diagnostic microbiologique*

Un patient atteint de granulomatose septique chronique qui développe une fièvre ou tout symptôme aigu est un défi. <sup>[239]</sup> Souvent, les symptômes sont vagues (malaise, fatigue et atteintes musculo-squelettiques non spécifiques), et même un interrogatoire approfondi associé à un examen physique complet ne révèlent pas de diagnostic spécifique. Des symptômes tels que des céphalées, une toux ou des douleurs abdominales sont généralement observés dans des circonstances bénignes, mais la granulomatose septique chronique peut présenter des processus bactériens, fongiques ou inflammatoires indolents.

**Pour ces raisons, assurer un diagnostic microbiologique est la principale priorité pour tout nouveau processus qui ne semble pas être une entité à part entière (comme un syndrome viral des voies respiratoires supérieures).**

#### *b) Signes d'appel clinique et biologique*

La première étape consiste à déterminer si la présentation infectieuse est liée à une infection banale ou à une complication de la granulomatose septique chronique. La présence de congestion nasale, de rhinorrhée ou de maux de gorge est souvent rassurante et ne justifie généralement que d'une surveillance attentive.

D'autres symptômes communs tels que la toux, les douleurs abdominales ou la diarrhée, souvent associés à des syndromes viraux, sont plus problématiques. Le seuil pour obtenir une imagerie thoracique ou abdominale doit être sensiblement abaissé par rapport à celui des patients non porteurs de granulomatose septique chronique. Des symptômes apparemment bénins, tels que des myalgies ou une sensibilité musculo-squelettique peuvent être le précurseur d'une infection profonde, comme un abcès ou une ostéomyélite, et l'évaluation des symptômes nécessitent une grande vigilance. De même, les symptômes gastro-intestinaux tels qu'une diarrhée persistante, un ténesme ou une défécation douloureuse justifient des explorations et un traitement ciblé compte tenu de l'augmentation de la prévalence des abcès péri-anaux et de la maladie inflammatoire de l'intestin chez ces patients.

Les marqueurs d'inflammation tels que la VS et la CRP peuvent être très utiles dans l'évaluation de nouveaux symptômes. Bien que de nombreux patients maintiennent des taux élevés de VS et de CRP, une augmentation significative et soutenue est souvent la caractéristique d'une infection occulte qui peut nécessiter une imagerie même en l'absence de symptomatologie.

#### *c) Imagerie*

Compte tenu de la grande diversité inter-individuelle et du risque élevé de maladie indolente chez les enfants et les adultes atteints de granulomatose septique chronique, les modalités d'imagerie telles que le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont souvent déterminantes dans l'évaluation de symptômes nouveaux ou persistants.

Une toux persistante sans étiologie clairement identifiée justifie généralement un scanner thoracique, à la fois pour définir le processus de la maladie et pour déterminer si une lésion est susceptible de biopsie. Une douleur articulaire ou osseuse persistante est souvent une bonne indication pour la réalisation d'une IRM de la région concernée, en raison de son excellente valeur prédictive positive et négative pour l'ostéomyélite. Les espèces *Nocardia* et *Aspergillus* ont tendance à toucher le système nerveux central chez les patients atteints de granulomatose septique chronique. Par conséquent, il faut privilégier une imagerie du système nerveux central (de préférence avec l'IRM) au début du traitement d'une Nocardiose disséminée ou d'une Aspergillose. Une légère atteinte nodulaire pulmonaire (qu'elle soit diffuse ou limitée à une adénopathie hilare), chez un patient qui se sent en bonne, forme est habituelle.

En fonction de la gravité du tableau clinique et radiologique, l'examen tissulaire d'un nodule est l'évaluation de première intention si la lésion est susceptible d'être biopsiée. Si une biopsie ne peut être facilement obtenue sans intervention chirurgicale ouverte, l'imagerie en série (scanner tous les 3 ou 6 mois) peut être utile et suffisante.

L'exposition cumulative aux rayonnements est une préoccupation importante chez les sujets atteints de granulomatose septique chronique. Les scanners à faible rayonnement sont à privilégier. Les avantages du diagnostic et des traitements ciblés liés à la réalisation du scanner l'emportent sur le risque de cancer induit par les rayonnements. Il faut veiller à suivre la guérison de la maladie avec les techniques de radiation les plus faibles telles que l'échographie, l'IRM ou la simple radiographie lorsque cela est possible.

#### *d) Prescription probabiliste d'anti-infectieux*

L'une des difficultés de la prise en charge des patients atteints de granulomatose septique chronique est que les agents pathogènes les plus courants sont des micro-organismes très différents. Ainsi, il faut impérativement assurer un diagnostic microbiologique lorsque cela est possible (ce qui peut nécessiter une biopsie chirurgicale).

L'histoire de la maladie infectieuse peut aider à orienter le choix du traitement empirique. Si l'on soupçonne une exposition par inhalation à la moisissure (paillis, jardinage ou construction) associée à une fièvre, une dyspnée et/ou une hypoxie, alors le voriconazole ou le posaconazole devraient être utilisés empiriquement après réalisations des procédures diagnostiques (fibroscopie bronchique). Les infections fongiques invasives demeurent la cause la plus fréquente de mortalité dans la granulomatose septique chronique.<sup>[148]</sup>

La co-infection avec des bactéries est fréquente suite à ce genre d'exposition, ce qui justifie une antibiothérapie empirique dirigée contre les bactéries Gram négatif (*Burkholderia*, *Serratia*) et *Nocardia*.

Les abcès hépatiques se produisent chez environ un tiers des patients et sont le plus souvent causés par *S aureus*. Une couverture des bacilles Gram négatif doit être réalisée jusqu'à obtention de résultats des cultures (généralement par aspiration à l'aiguille).

Les carbapénèmes sont les antibiotiques les plus fiables pour réaliser une antibiothérapie probabiliste chez les patients atteints de granulomatose septique chronique car ils couvrent toutes

les espèces bactériennes pertinentes, y compris *Nocardia*. Dans les zones à forte prévalence de *S aureus* résistant à la méticilline (SAMR), les agents ayant une activité contre le SAMR, tels que la clindamycine ou la vancomycine, sont conseillés jusqu'à ce que l'antibiogramme soit réalisé.

La compliance au traitement prophylactique de la granulomatose septique chronique étant rarement optimale, d'autant plus à l'adolescence, les infections par des germes sensibles au triméthoprime-sulfaméthoxazole ou à l'itraconazole sont donc fréquentes. Les traitements probabilistes doivent tenir compte de la gravité de la maladie, de la localisation et des étiologies probables. Ainsi, une pneumopathie sévère localisée est bien couverte de manière empirique par le méropénème et le voriconazole ou le posaconazole, alors qu'un abcès hépatique aigu n'a généralement pas besoin d'une couverture antifongique probabiliste. À l'inverse, une lymphadénite est le plus souvent due à *S aureus*, bien que d'autres agents pathogènes puissent être présents. L'importance d'un diagnostic microbiologique fiable est primordiale.

## 2°/ Complications inflammatoires

L'association paradoxale entre les déficits immunitaires primitifs et les maladies auto-immunes est bien décrite.<sup>[60]</sup> La granulomatose septique chronique est l'archétype de cette relation.<sup>[51]</sup>

La colite granulomateuse semble être la complication inflammatoire la plus fréquente de la granulomatose septique chronique et plus de 40% des patients atteints de la forme liée au chromosome X développent une forme de maladie inflammatoire de l'intestin.<sup>[216]</sup> Les lésions granulomateuses et les sténoses du tractus génito-urinaire sont également beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de granulomatose septique chronique que dans la population générale.<sup>[250]</sup> De nombreuses autres atteintes inflammatoires ont été signalées (polyarthrite, granulomes aseptiques et ulcères aphteux imitant la maladie de Behçet).<sup>[240]</sup>

Le traitement des maladies inflammatoires repose sur un équilibre difficile entre l'immunosuppression thérapeutique et le risque majoré d'infection sévère. La prise en charge des colites ou des entérites nécessite souvent la combinaison d'un traitement anti-inflammatoire intraluminal (Mésalazine) et de corticoïdes à faible dose. Les anti-métabolites comme le méthotrexate ou l'azathioprine sont également utiles pour les cas récidivants. Les anti-TNF ont été associés à des infections graves et à des décès.<sup>[243]</sup>

Une étroite collaboration avec les services de gastro-entérologie est idéale pour réaliser la surveillance digestive, pour aider à minimiser le risque de perforation digestive tout en maintenant une immunosuppression.

### 3°/ Traitements curatifs

Malgré les avancées en termes de prévention et de traitement des complications infectieuses, certaines d'entre elles peuvent être réfractaires aux traitements classiques. Les infections fongiques, les infections bactériennes chroniques et les organismes multi-résistants peuvent nécessiter un traitement curatif visant à restaurer les capacités immunitaires et permettre le contrôle des infections.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être curative dans la granulomatose septique chronique. La survie globale semble être équivalente entre la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et les traitements conventionnels.<sup>[89] [220]</sup> Bien que certaines complications, comme le retard de croissance et les maladies inflammatoires de l'intestin, soient contrôlées par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les données de survie à très long terme ne sont pas encore disponibles. Cependant, en extrapolant les quelques cas de granulomatose septique chronique qui ont subi une transplantation il y a plusieurs décennies, à partir de cas de transplantation pour d'autres immunodéficiences, il est probable que ses effets bénéfiques soient durables. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'est révélée efficace avec contrôle de l'infection en cas de maladies fongiques invasives réfractaires,<sup>[89]</sup> mais dans le cadre d'une maladie fongique active, elle nécessite une équipe très expérimentée.

La transplantation précoce de cellules souches hématopoïétiques, au cours des premières années de vie, est recommandée en cas de fratrie HLA-compatible et non malade.<sup>[2]</sup> Elle permet, en effet, de prévenir les infections et les complications inflammatoires, et de réduire l'exposition aux traitements prophylactiques. Une série récente a comparé 30 enfants porteurs de granulomatose septique chronique ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques à 32 patients traités avec une prophylaxie standard. Ils ont trouvé une survie équivalente à l'âge de 15 ans (90%), avec moins d'hospitalisations par an dans le groupe des patients transplantés.<sup>[44]</sup>

La granulomatose septique chronique est théoriquement une maladie accessible à la thérapie génique, car l'anomalie génique est une mutation unique du gène, et une restauration partielle de la fonction NADPH oxydase suffit à entraîner une guérison clinique complète (comme en témoigne le phénotype normal des femmes vectrices d'un chromosome X inactivé).<sup>[79]</sup> Environ 15% à 20% du fonctionnement normal d'une explosion oxydative au sein des polynucléaires neutrophiles semble être suffisante pour éviter le phénotype de la granulomatose septique chronique. Cependant, la thérapie génique a été compliquée par de faibles niveaux de correction persistante des gènes et par plusieurs cas de myélo-prolifération par insertion rétrovirale.<sup>[195]</sup> De nouveaux essais avec des vecteurs améliorés sont en cours.



## *C - Prise en charge globale de la granulomatose septique chronique chez l'adulte*

### *1°/ La transition des soins pédiatriques vers les soins adultes*

Au fur et à mesure des progrès réalisés au cours des dernières décennies, la granulomatose septique chronique est devenue rarement fatale pendant l'enfance. Les patients atteints de cette maladie survivent régulièrement jusqu'à l'âge adulte et nécessitent donc une transition du monde pédiatrique vers des praticiens de médecine adulte. <sup>[239]</sup>

Les principes fondamentaux de la prophylaxie restent les mêmes chez les adultes. Les manifestations de la maladie peuvent néanmoins différer considérablement. Les complications inflammatoires peuvent être plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants, comme c'est le cas dans la population générale. L'incapacité à isoler un micro-organisme n'élimine pas une étiologie infectieuse. Les agents faiblement pathogènes peuvent provoquer des infections qui peuvent passer inaperçues avec la modulation immunitaire. Cela conduit à des états inflammatoires suite à un possible facteur déclenchant infectieux. Ainsi, un facteur déclenchant infectieux peut conduire à distance à des états inflammatoires, localement stériles.

Une communication étroite, entre le médecin spécialiste et le médecin traitant, facilite la prise en charge des événements intercurrents et le maintien d'un bon état de santé général chez les adultes atteints de granulomatose septique chronique.

Le praticien spécialiste est référent car il maîtrise les traitements complexes et les éventuels pièges diagnostiques que pourrait rencontrer le médecin traitant. Ce dernier est, quant à lui, plus vigilant dans l'identification des maladies habituelles de l'adulte (hypertension, infarctus du myocarde, BPCO...) ainsi que dans l'apparition d'événements indésirables qui pourraient être associés ou non à la granulomatose septique chronique. Ces événements peuvent devenir plus fréquents avec l'âge (étiologies d'une hyperkaliémie associée au triméthoprime-sulfaméthoxazole, interactions médicamenteuses avec l'itraconazole...).

Le conseil génétique devient également plus pertinent car les patients et leurs frères et sœurs atteignent l'âge adulte. Le renvoi vers un généticien peut être approprié (discussions sur la probabilité que les enfants héritent ou non de la mutation génique...).

### *2°/ L'importance d'une approche pluridisciplinaire*

La prise en charge des enfants, des adolescents et des adultes porteurs de granulomatose septique chronique dépend d'une équipe multidisciplinaire. <sup>[239]</sup> Dans les différents centres de références, différents types de spécialistes peuvent coordonner les soins. Les infectiologues, les allergo-immunologistes, les internistes, les hématologues et les oncologues jouent tous un rôle essentiel dans la prise en charge hospitalière des patients, avec un soutien clé par les gastro-entérologues, les pneumologues, les chirurgiens généraux, les dermatologues et les médecins de soins primaires (généralistes et pédiatres).

L'infectiologue peut aider au diagnostic microbiologique approprié. Il peut aider à gérer les doses, l'administration et les effets indésirables potentiels des traitements nécessaires pour traiter une infection complexe.

Les allergeo-immunologistes assurent souvent le diagnostic de la granulomatose septique chronique et coordonnent la prise en charge, lorsque les médecins de soins primaires (médecins généralistes et pédiatres) adressent leurs patients suite à une présentation infectieuse inhabituelle. Ils peuvent assurer la recherche d'une intolérance ou d'une allergie à différents traitements par des tests d'hypersensibilités (et même réaliser une désensibilisation). L'intolérance aux antibiotiques est un problème important chez ces patients chez qui la classe des bêta-lactamines et les sulfamides sont une part importante du traitement.

Dans de nombreux centres, les hématologues/oncologues ou les médecins internistes coordonnent les soins aux patients atteints de granulomatose septique chronique. Même dans les centres où les soins sont dirigés par des infectiologues ou des immunologistes, une coordination entre ces spécialités est très importante. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques, y compris phéno-identique, peut représenter la seule méthode de traitement curatif en cas de complications infectieuses ou inflammatoires à l'âge adulte. La sélection adéquate du patient et le calendrier de cette procédure nécessitent une approche pluridisciplinaire.

Une étroite collaboration avec les gastro-entérologues et les pneumologues est également nécessaire pour la prise en charge des cas difficiles. Les complications inflammatoires être difficiles à gérer. De plus, des infections répétées entraînent souvent des lésions organiques significatives (maladie pulmonaire chronique faisant suite à des épisodes fréquents de pneumopathies, nécessité de lobectomies pulmonaires ou hépatiques pour traiter une maladie réfractaire...).

Un suivi auprès d'un dermatologue est précieux, notamment devant l'existence de manifestations dermatologiques atypiques. Les lésions cutanées inflammatoires chroniques et les infections superficielles cutanées sont fréquentes.

Les syndromes dépressifs sont fréquents et souvent secondaires à des problèmes liés à la maladie chronique, y compris des hospitalisations fréquentes, des traitements antibiotiques à long terme nécessitant des cathéters individuels... En outre, la non-adhésion au traitement est très fréquente à l'adolescence. La participation d'un psychologue ou d'un psychiatre qualifié à la prise en charge à long terme de ces patients est souvent bénéfique.

Enfin, le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre est essentiel. Les patients atteints de granulomatose septique chronique développent également d'autres maladies non liées à leur déficit immunitaire. Le praticien, qui connaît bien son patient et les autres pathologies rencontrées doit maintenir une communication étroite avec les spécialistes de la maladie pour optimiser la prise en charge multidisciplinaire du patient.

## XIV - Conclusion

La granulomatose septique chronique a été l'un des premiers déficits immunitaires identifié. C'était le premier défini par son atteinte fonctionnelle et non par une atteinte organique. Elle a été à l'avant-garde de ce que nous avons appris sur la prophylaxie antibactérienne, la prophylaxie antifongique, l'immunothérapie par cytokines, la transplantation de moelle osseuse et la thérapie génique.

En plus de ses contributions majeures à l'immunologie, la granulomatose septique chronique a aidé à définir certains aspects des maladies infectieuses, telles que la susceptibilité aux champignons invasifs et aux infections bactériennes invasives très sélectionnées, ainsi qu'à mieux connaître la régulation de l'inflammation. L'histoire de la découverte de la granulomatose septique chronique est un rappel important du fait que, bien que toutes les recherches cliniques ne révèlent pas ce qu'elles recherchaient initialement, le chercheur attentif trouvera ce qui est à trouver à un moment donné.

[103]

L'enzyme défectueuse de la granulomatose septique chronique, la NADPH oxydase, est également présente à l'extérieur des cellules phagocytaires. Elle est impliquée dans l'activation de signaux hépatiques, [122] [209] dans l'activité enzymatique des vaisseaux sanguins (coronaires et aorte) [15] [106] et au niveau de l'hippocampe (siège de la mémoire). [120] Par conséquent, l'apprentissage des mécanismes de la granulomatose septique chronique et sa prise en charge pourront probablement servir d'enseignements pour de nombreuses autres pathologies.

La granulomatose septique chronique est une pathologie chronique dont la compréhension, la connaissance et la prise en charge se sont grandement améliorées au cours des 20 dernières années. Actuellement, les problèmes posés par cette pathologie nécessitent une prise en charge multidisciplinaire hautement spécialisée. Les patients qui en sont atteints ont une espérance de vie et une qualité de vie qui se sont grandement améliorées mais qui restent encore menacées par les complications infectieuses sévères et les complications inflammatoires. [142]

Au cours des 60 années qui ont suivi sa découverte, la granulomatose septique chronique a évolué de façon spectaculaire. Les progrès dans la physiopathologie, la génétique, les différents traitements et la recherche médicale ont été très rapides. Même si pour les patients le temps qui passe est toujours trop long, c'est une chance que la maladie intéresse autant les médecins cliniciens que les chercheurs depuis des années. Avec un pronostic vital incertain, en rapport avec la brève histoire de la découverte de la maladie, les adultes peuvent prétendre à une espérance de vie plus longue que celle estimée actuellement. Dans ce contexte, pouvoir se projeter paraît difficile pour les patients.

## Partie II : Granulomatose septique chronique, une approche simplifiée pour les non-initiés

### I - Définitions de termes médicaux

**Bactéricidie** : nom désignant le fait de détruire les bactéries. Ce mécanisme manque partiellement dans la granulomatose septique chronique.

**Cellules somatiques** : cellules regroupant l'ensemble des cellules de l'organisme, excepté les cellules sexuelles (gonades).

**Cellules souches hématopoïétiques** : cellules à l'origine de l'ensemble des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes...). Elles se situent dans la moelle osseuse.

**Chromosome** : structure microscopique qui porte les gènes (composés entre autres d'ADN).

**Déficit immunitaire primitif / héréditaire** : atteinte génétique du système immunitaire le rendant moins protecteur.

**Enzyme** : protéine accélérant les réactions chimiques à l'intérieur de l'organisme.

**Espèces oxygénées activées (ou formes réactives de l'oxygène)** : espèces chimiques dérivées de l'oxygène capables de réagir avec un grand nombre d'éléments (oxydation de l'ADN et des protéines responsables du vieillissement) mais aussi avec des bactéries / champignons afin de les détruire.

**Globules blancs (ou leucocytes)** : cellules sanguines du système immunitaire jouant un rôle dans la défense de l'organisme contre des agents étrangers (bactéries, virus...).

**Globules rouges (hématies)** : cellules sanguines les plus nombreuses permettant de transporter l'oxygène des poumons vers l'ensemble des organes.

**Granulome** : lésion de nature inflammatoire provoquée par des agents infectieux (bactéries principalement dans le cadre de la granulomatose septique chronique).

**Greffe allogénique (ou allogreffe)** : greffe provenant d'un autre organisme humain (donneur et receveur sont deux personnes différentes), par opposition à la greffe autogénique.

**Iatrogénie** : état lié aux effets secondaires des traitements médicamenteux ou non médicamenteux.

**Incidence** : nombre de nouveaux cas d'une maladie pendant une période donnée.

**Infection bactérienne** : maladie provoquée par une bactérie.

**Infection fongique** : maladie provoquée par un champignon.

**Infection virale** : maladie provoquée par un virus (ne concerne pas spécifiquement la granulomatose septique chronique).

**Inflammation** : réaction de défense immunitaire de l'organisme face à une agression. Elle est caractérisée par une rougeur, un gonflement, une sensation de chaleur et une douleur pulsatile.

**Maladie génétique** : maladie provoquée par l'altération d'un gène porté par un chromosome pouvant se transmettre de génération en génération. Les maladies et les signes cliniques qui en découlent sont très variés.

**Maladie orpheline** : maladie rare dont le nombre de personnes atteintes est inférieur à 0,05% de la population (soit moins d'une personne sur 2000).

**Métabolisme oxydatif** : ensemble de mécanismes complexes et permanents qui permettent de réaliser des transformations de matière et d'énergie par l'organisme, grâce à l'oxygène.

**Morbidité** : caractéristique qui laisse apparaître des signes de maladie.

**NADPH oxydase** : enzyme défaillante dans la granulomatose septique chronique ne permettant plus de détruire les champignons et certaines bactéries.

**Phagocytose** : processus qui permet à une cellule d'envelopper puis de détruire une substance étrangère.

**Plaquettes (ou thrombocytes)** : cellules sanguines jouant un rôle dans la coagulation, c'est-à-dire dans la formation de caillots servant à stopper une hémorragie suite à une brèche dans un vaisseau sanguin.

**Prévalence** : nombre de cas d'une maladie à un instant donné ou sur une période donnée.

**Prophylaxie antibiotique** : processus ayant pour but de prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie bactérienne.

**Prophylaxie antifongique** : processus ayant pour but de prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie fongique.

**Protéines** : grosses molécules biologiques formées d'acides aminés présentes dans l'organisme, responsables de nombreuses fonctions au sein des cellules vivantes et des tissus.

**Thérapie génique** : forme de médecine moléculaire ciblée, basée sur l'introduction d'un gène thérapeutique dans une cellule somatique d'un individu malade pour soigner une maladie donnée.

**Transmission génétique (hérédité)** : transmission de caractéristiques d'une génération à la suivante, au sein d'une espèce vivante ou d'une lignée de cellules.

**Vecteurs lentiviraux** : véhicules le plus souvent utilisés pour transporter des gènes à l'intérieur de cellules ; sont souvent utilisés des virus modifiés de la famille des rétrovirus (oncorétrovirus, lentivirus et spumavirus).

## II - Le système immunitaire

### *A - Définition*

Le système immunitaire a pour but de reconnaître ce qui appartient à notre corps (le soi) et ce qui ne lui appartient pas (le non-soi). Il les sépare pour retirer le non-soi de notre corps. Il existe l'immunité innée qui est présente dès la naissance, sans nécessité d'éducation du système immunitaire, et l'immunité acquise qui se développe au fur et à mesure des contacts avec des éléments de l'environnement pour défendre l'organisme de manière plus spécifique.

### *B - Les différents acteurs*

L'intrus : habituellement une bactérie ou un virus, voire un champignon ; il arrive sous différentes formes et attaque l'organisme.

Les antigènes : ce sont des molécules étrangères à notre organisme, ce sont les intrus.

Les anticorps : ce sont les casseurs d'antigènes, ils sont conçus pour rechercher et détruire l'antigène spécifique de l'ennemi.

Le complexe immunitaire : il est formé quand les anticorps et le complément attaquent l'antigène.

Le macrophage : c'est le radar du corps, c'est un type de cellule normalement présente dans le sang, il détecte les ennemis.

Le lymphocyte T-Helper : c'est la cellule qui permet la communication entre les macrophages du corps et les lymphocytes B.

Le lymphocyte T suppresseur : c'est une autre cellule qui permet la communication, il signale à la cellule B d'arrêter la production d'anticorps une fois que l'antigène a été détruit.

Le lymphocyte B : c'est la fabrique (ou usine de guerre) de l'organisme, elle produit des anticorps adaptés sur mesure contre le type d'antigène ennemi.

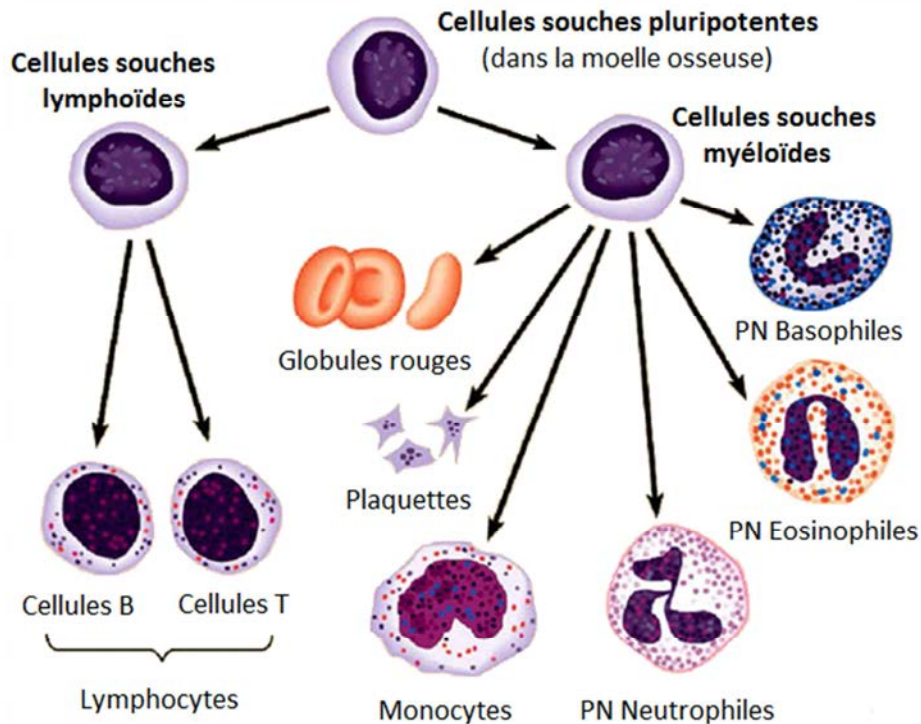
Le complément : c'est la troupe de soutien, il assiste les anticorps pour neutraliser l'antigène ennemi.

Le polynucléaire neutrophile : c'est une unité d'élimination, il détecte les complexes immunitaires et les supprime.

### C - Comparaison

	Immunité innée	Immunité acquise
« Ligne de défense »	« Première »	« Deuxième »
Spécificité	Générale	Très spécifique
Amélioration par exposition	Non	Oui
Mémoire immunologique	Non	Oui
Cellules	Phagocytes, cellules NK	Lymphocytes (B, T)

### D - L'origine des cellules



Les cellules de notre système immunitaire sont toutes issues des mêmes cellules initialement, que l'on trouve dans la moelle osseuse : les cellules souches. Ces dernières se transforment progressivement en deux grandes lignées, la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde. La première donne naissance aux lymphocytes et la seconde à toutes les autres cellules sanguines courantes (globules rouges, plaquettes, monocytes et polynucléaires).

### III - La granulomatose septique chronique

#### A – Généralités

La granulomatose septique chronique est une maladie génétique affectant le système immunitaire. Les cellules touchées sont les phagocytes, responsables de la destruction de certaines bactéries et des champignons pathogènes. L'immunité contre les parasites et les virus reste conservée.

Autrefois considérée comme une maladie mortelle avant 20 ans, les progrès de la science (notamment du traitement préventif des infections) ont permis un accroissement considérable de l'espérance de vie avec des patients pouvant atteindre 40 ou 50 ans voire même au-delà pour certains.

#### B - Signes cliniques

##### 1°/ Aspects généraux

La granulomatose septique chronique est habituellement découverte avant l'âge de cinq ans. Le diagnostic peut néanmoins être évoqué à l'âge adulte sur des manifestations cliniques similaires à celles de l'enfant. Les complications infectieuses sont les mêmes, tout comme les modalités du diagnostic. Les patients porteurs de la maladie ont souvent présenté des infections à répétition depuis l'enfance. Lorsqu'une complication se manifeste, l'évolution est souvent torpide ce qui justifie les nombreux examens complémentaires.

La principale suspicion clinique est la présence d'une aspergillose pulmonaire (en absence de toute autre cause évidente). La fréquence des infections bactériennes à *Staphylococcus aureus* et aux entérobactéries (dont *Salmonella*) est également très importante. Les sites d'infections habituellement rencontrés sont pulmonaire, viscéral, ostéo-articulaire ou septicémique. Mais tous les organes peuvent être atteints.

Les manifestations inflammatoires peuvent toucher les intestins, la vessie, les poumons ou encore les yeux. Parfois, on retrouve un retard de croissance.

##### 2°/ Les complications infectieuses

Les infections pulmonaires :

- Elles sont très fréquentes dans l'histoire de la maladie (mode de révélation fréquent).
- La radiographie simple ne permet pas toujours de les mettre en évidence ou de bien les préciser.
- La réalisation d'un scanner thoracique est nécessaire (recherche d'Aspergillose) pour préciser l'extension de l'infection.
- En période de rémission, les images radiologiques peuvent persister (notamment des granulomes).
- Une évolution vers la fibrose pulmonaire est possible en cas d'infections récidivantes.



Les infections cutanées :

- Elles sont très fréquentes dans l'histoire de la maladie et lors du diagnostic.
- Il s'agit de lésions ressemblant à de l'eczéma, souvent suintantes dans l'enfance, situées au niveau du visage (près des orifices), du cuir chevelu ou des plis.
- *Staphylococcus aureus* est le micro-organisme le plus fréquemment rencontré, avant les champignons.
- Chez l'adulte, on trouve fréquemment une acné sévère (débutant à l'adolescence et se prolongeant tardivement à l'âge adulte) ou des folliculites.

Les infections ostéo-articulaires :

- Elles peuvent être présentes dans l'enfance ou à l'âge adulte.
- Tous les os peuvent être atteints.
- Les germes retrouvés sont : *Aspergillus*, la bactérie *Serratia* (souvent pendant la première année de vie) et les mycobactéries.

Les infections ganglionnaires :

- Elles sont fréquentes pendant l'enfance (notamment avant la contre-indication officielle du vaccin BCG qui se compliquait de bécégite).
- Elles touchent souvent les ganglions cervicaux et peuvent se compliquer d'abcès et de fistules.

Les infections hépatiques :

- Les abcès surviennent plutôt dans l'enfance ou à l'adolescence.
- Elles peuvent être le mode de révélation de la maladie.
- *Staphylococcus aureus* est le germe le plus souvent retrouvé.
- Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques.

Les autres infections possibles :

- Les lésions des yeux, les sinusites, les otites ou les abcès dentaires sont possibles.
- Les méningites et les abcès du cerveau sont rares.

### 3°/ Complications inflammatoires

La granulomatose septique chronique se caractérise également par l'apparition de granulomes inflammatoires. Ces lésions peuvent se développer au niveau du tube digestif, ce qui peut entraîner des rétrécissements. Rarement, il peut apparaître des difficultés progressives à la déglutition. Ces atteintes inflammatoires peuvent aussi évoluer vers l'ulcération touchant toute la paroi du tube digestif. L'inflammation chronique peut entraîner des atteintes buccales avec des aphtes, une atteinte de l'œsophage, de l'estomac ou du côlon, pouvant mimer la maladie de Crohn.

Ces granulomes peuvent aussi toucher les voies urinaires, entraînant également des rétrécissements qui peuvent se compliquer d'une atteinte rénale.

Les phénomènes inflammatoires peuvent aussi concerner les os et les articulations.

### *C - Examens complémentaires*

Compte tenu de la grande variété des microbes qui peuvent être en cause, de l'évolution à bas bruit des complications et de la spécificité des traitements, l'obtention d'une preuve de l'infection par un prélèvement de la zone infectée s'impose, quel que soit le site de l'infection.

Les examens complémentaires sont donc d'usage puisque la maladie peut être grave pour des symptômes mineurs. C'est, par exemple, le cas du scanner thoracique en cas d'atteinte bronchique ou pulmonaire (qui peut retrouver une Aspergillose) ou du scanner abdominopelvien en cas de diarrhées inhabituelles (à la recherche d'une colite ulcérée ou abcédée).

### *D - Génétique*

Le défaut génétique de la maladie consiste en un défaut de fonctionnement d'une enzyme, la NADPH oxydase. Cette enzyme est normalement responsable de la destruction de certaines bactéries et champignons, en produisant des molécules toxiques issues du métabolisme de l'oxygène.

La transmission de cette anomalie génétique est plus couramment récessive liée au chromosome X. C'est-à-dire qu'une femme, porteuse de deux chromosomes X, ne pourra pas être malade (car le deuxième chromosome X supplée aux fonctions défaillantes du premier). En revanche, elle aura un risque de 50% de le transmettre à sa descendance (qu'elle ait un fils ou une fille). En revanche, si un homme est porteur d'un chromosome X atteint, il sera systématiquement malade (car l'homme possédant un seul chromosome X et un chromosome Y, il ne pourra pas suppléer aux fonctions du chromosome X défectueux). S'il transmet son chromosome Y à sa descendance (un fils donc), la maladie sera éradiquée dans cette branche de la famille mais s'il transmet son chromosome X à sa fille, cette dernière ne sera pas malade mais porteuse de la maladie qu'elle pourra transmettre éventuellement à la génération suivante. On dit dans ce cas que les femmes présentant le chromosome X anormal sont vectrices, et que les hommes qui le présentent sont malades.

Il existe aussi un autre mode de transmission qui est la transmission autosomique récessive. D'autres chromosomes que le chromosome X peuvent porter une anomalie génétique responsable de la maladie. On parle de récessivité car il faut que deux chromosomes soient atteints pour exprimer la maladie. Ainsi, si les deux parents sont porteurs d'un chromosome atteint, ils ne seront pas malades mais s'ils transmettent chacun ce chromosome à leur enfant (fille ou garçon), ce dernier sera porteur de la maladie. Le risque d'avoir un enfant malade est alors de 25%, soit 1 possibilité sur 4. L'enfant malade transmettra son chromosome à son tour, mais la descendance ne sera atteinte que si le partenaire est porteur de la même anomalie (ce qui devient bien plus rare).

Par ailleurs, comme toujours en génétique, une mutation dite *de novo* peut survenir de manière aléatoire lors de la conception de l'enfant. Et la maladie peut apparaître dans une famille qui n'avait aucune anomalie auparavant.

## *E - Traitement*

### *1°/ La prophylaxie*

Elle associe couramment une antibiothérapie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole) à un traitement antifongique par itraconazole. Cette association permet de diminuer fortement la survenue d'infections bactériennes et fongiques. La tolérance de ces médicaments est bonne, le cotrimoxazole entraîne rarement des effets secondaires (comme la photosensibilité). En cas de contre-indication, il existe des alternatives à ces traitements.

Il existe par ailleurs une cytokine immuno-modulatrice, l'interféron gamma, qui existe dans la prise en charge prophylactique de la maladie. Elle est principalement utilisée aux Etats-Unis. Son utilisation est variable. Sa voie d'administration se fait par injections sous-cutanées trois fois par semaine. Il appartient à l'arsenal prophylactique, principalement pour les patients présentant des infections sévères sous prophylaxie standard.

### *2°/ L'antibiothérapie*

Elle est indiquée en cas d'infection bactérienne. Elle est agressive et adaptée aux micro-organismes fréquemment rencontrés dans la granulomatose septique chronique. Elle est, de préférence, instaurée après la réalisation de prélèvements infectieux. Elle est dans un premier temps probabiliste (avec un large spectre d'action) puis dans un second temps adaptée au germe mis en évidence.

### *3°/ Les antifongiques*

Ils sont indiqués dans la prise en charge des infections fongiques. Il convient également de mettre en évidence le champignon par un prélèvement. La durée de traitement doit être prolongée.

### *4°/ La corticothérapie*

Les corticoïdes sont utilisés principalement dans les atteintes inflammatoires sévères. Ils ne sont en général pas recommandés au long cours de par leurs effets indésirables. Ils sont à utiliser avec précaution car ils favorisent les surinfections.

### *5°/ Alternatives thérapeutiques*

La chirurgie, la transfusion de concentrés granulocytaires ou les traitements immunosuppresseurs sont des thérapeutiques qui peuvent aider à la prise en charge globale de la granulomatose septique chronique.

### *6°/ La greffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques)*

Il s'agit du seul traitement curatif actuellement reconnu de la granulomatose septique chronique. Elle n'est envisageable que s'il existe un donneur compatible et uniquement si les autres traitements ne permettent pas d'obtenir une bonne qualité de vie.

Le principe de cette greffe est que des cellules souches, prélevées sur un donneur, sont transfusées au patient porteur de la granulomatose septique chronique. La principale complication de cette greffe est le rejet des tissus du donneur par le receveur. En effet, il faut que les tissus soient parfaitement compatibles (compatibilité HLA) sinon une réaction immunitaire de rejet de la greffe se produira, appelée « maladie du greffon contre l'hôte ». Si la greffe réussit, elle garantira à vie une source de cellules fonctionnant normalement.

#### 7°/ La thérapie génique

La greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessitant un donneur compatible, la thérapie génique s'annonce comme le traitement d'avenir. Il s'agit d'un traitement qui utilise un vecteur (différents virus modifiés) pour transférer des gènes fonctionnels (transfection) au cœur des cellules souches de l'individu malade. Ces gènes, modifiés et apportés au patient, ont été corrigés en laboratoire afin d'éliminer l'anomalie génétique responsable de la maladie.

Une équipe germano-suisse a réussi à soigner par thérapie génique la granulomatose septique chronique en 2006, ce qui était une première mondiale. Depuis lors, le laboratoire français financé par l'AFM-Téléthon, le Généthon, est devenu le promoteur d'un essai clinique multicentrique international débuté en 2013 portant sur le traitement par thérapie génique de la granulomatose septique chronique chez des patients porteurs de mutations dans le gène CYBB codant la protéine gp91phox (qui concernent la majorité des patients atteints de la maladie).

## IV - Fiches synthétiques des principaux germes en causes

### A - *Staphylocoque Aureus*

**Réservoirs** : largement répandu dans l'environnement, dans l'air, l'eau ou sur les surfaces. Il est très résistant à la dessiccation (procédé d'élimination de l'eau d'un corps, souvent utilisé par l'industrie alimentaire). Chez l'Homme, le portage est rhinopharyngé, cutané (cuir chevelu, mains, périnée) et intestinal (surtout chez les nouveaux nés).

**Mode de transmission** : la transmission peut être directe (voie rhinopharyngée) ou indirecte (mains, matériel, eau, air, aliments)

**Manifestation cliniques** : elles comportent les infections cutanéomuqueuses (purulentes), les abcès, les infections urinaires, respiratoires et digestives, et peuvent se compliquer de septicémies et choc toxi-infectieux. Les toxi-infections alimentaires débutent après une phase d'incubation courte de 1 à 6 heures avec des vomissements, diarrhées et douleurs abdominales régressant en 24-48 heures.

Il existe également d'autres Staphylocoques (*S. saprophyticus* ou *S. epidermidis*) qui eux ne sont pas pathogènes chez l'Homme.

### *B - Escherichia Coli*

**Réservoirs** : il est présent dans les végétaux, l'eau de rivière et la terre. Sa présence dans l'eau est le témoin d'une contamination fécale (critère de non potabilité). Chez l'Homme, le principal réservoir est le tube digestif.

**Mode de transmission** : la transmission est indirecte par du matériel, des instruments, les mains ou des jouets.

**Manifestation cliniques** : elles sont principalement représentées par les infections urinaires (cystites et pyélonéphrites). On retrouve également les infections intestinales voire des septicémies.

### *C - Serratia marcescens et Klebsiella*

**Réservoirs** : présents dans l'eau, le sol et les végétaux dans l'environnement. Leur présence est recherchée en tant qu'indicateurs de potabilité de l'eau. Chez l'Homme, le portage s'effectue au niveau de rhinopharynx, des muqueuses, de la peau et de l'intestin.

**Mode de transmission** : la transmission peut être directe (rhinopharynx) ou indirecte (mains, matériels/instruments, différents liquides).

**Manifestations cliniques** : toutes les localisations peuvent être envisagées. Cependant, les infections urinaires et respiratoires prédominent et sont souvent le point de départ des septicémies, avec apparition éventuelle d'un choc septique.

### *D - Salmonella (à l'exception de S. typhi, S. paratyphi et S. choleraesuis)*

**Réservoirs** : dans l'environnement, cette bactérie est présente dans l'eau, le sol, les coquillages, la viande et les œufs. Chez l'Homme, l'existence de porteurs sains au niveau de l'intestin peut jouer un rôle non négligeable dans la transmission des salmonelloses digestives.

**Mode de transmission** : directe (défaut d'hygiène d'un porteur de Salmonella) ou indirecte (eau, aliments souillés et matériel).

**Manifestations cliniques** : vomissements, diarrhées, fièvre et douleurs diverses. La quantité de Salmonella ingérée influe sur la durée d'incubation et sur l'intensité des signes cliniques. Les signes apparaissent en moyenne de 12 à 24 heures après ingestion de l'aliment.

### *E - Yersinia Enterocolitica*

**Réservoirs :** dans l'environnement, on retrouve Yersinia dans le sol, l'eau et les végétaux. Les animaux sont également l'un des principaux pourvoyeurs de Yersinia chez l'Homme. Les crudités conservées au réfrigérateur peuvent être de bons réservoirs. Chez l'Homme, le réservoir est le tube digestif.

**Mode de transmission :** la transmission est indirecte par les aliments contaminés (viande, lait, charcuterie et végétaux) et l'eau. Tout aliment conservé à +4°C est potentiellement à risque.

**Manifestations cliniques :** gastro-entérites, adénites mésentériques et septicémies chez les patients fragilisés.

### *F - Pseudomonas*

**Réservoirs :** il est largement répandu et affectionne les milieux humides, dans l'eau, le sol, les plantes et les légumes (tomates). Germe souvent présent en milieu hospitalier, il peut avoir pour réservoir les éponges, les serpillières, les savonnets, les essuie-mains en tissu ou les gants de toilettes (en rapport avec la stagnation d'eau, qui favorise sa multiplication). Il en est de même pour les vases de fleurs et les plantes vertes. Chez l'Homme sain, il est rarement isolé alors qu'il l'est fréquemment chez le malade chronique. La colonisation augmente avec la durée d'hospitalisation.

**Mode de transmission :** indirecte, par l'eau, le matériel mal désinfecté (humidificateur, endoscopes...) et les mains.

**Manifestations cliniques :** les localisations les plus fréquentes sont les infections cutanées (escarres, ulcères variqueux, brûlures), pulmonaires (souvent après manœuvres instrumentales ou après nébulisation/aérosolisation), urinaires (sondage, cystoscopie) et les septicémies secondaires.

Le principal représentant de Pseudomonas est *P. aeruginosa* ou bacille pyocyanique.

### *G - Burkholderia cepacia*

**Réservoirs :** cette bactérie, ubiquitaire, est généralement retrouvée dans l'eau et les sols. Elle peut survivre pendant des périodes prolongées dans des environnements humides. Elle est retrouvée chez les malades chroniques ou ayant passé un séjour en réanimation.

**Mode de transmission :** indirecte par des surfaces contaminées, dans l'environnement sur les sols et dans l'eau et par un matériel mal désinfecté (vaporisateur nasal, rince-bouche ou diverses sondes) et directe par transmission interhumaine.

**Manifestations cliniques :** elles comportent principalement les infections des voies respiratoires, surtout chez des patients hémodialysés ou atteints de cancer. D'autres localisations existent comme les tissus mous, la peau, les plaies post-chirurgicales ou les voies génito-urinaires. L'infection peut prendre la forme d'abcès et se compliquer de septicémies.

En grande majorité, cette bactérie se développe principalement chez les patients atteints de fibrose kystiques, ce qui entraîne des pneumonies fatales.

### *H - Bacille de Koch (Mycobacterium tuberculosis)*

**Réservoirs** : il est présent dans l'air, les poussières et le matériel mal désinfecté (fibroscopes, tuyau de respirateurs...) dans l'environnement. Chez l'Homme, l'individu malade ou asymptomatique constitue le principal réservoir.

**Mode de transmission** : la transmission peut être directe, par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge émises lors de la parole, la toux ou l'éternuement ou indirecte par l'air principalement. En effet, les gouttelettes de Pflügge émises par les malades se dessèchent mais les bacilles restent en suspension dans l'air pouvant être inhalés par d'autres sujets.

**Manifestation cliniques** : la tuberculose pulmonaire représente la forme clinique de loin la plus fréquente. Les signes cliniques d'appel sont : toux persistante, altération de l'état général et fébricule. La tuberculose-maladie peut faire directement suite à la primo-infection chez certains sujets à risque (jeune enfant, immunodéprimé) mais elle intervient, en général, plusieurs années après en raison du réveil de bacilles quiescents. Les autres localisations (méninges, os ou reins) sont plus rares et les miliaires généralisées interviennent chez les jeunes enfants par dissémination lympho-hématogène.

### *I - Aspergillus*

**Réservoirs** : les moisissures sont omniprésentes dans l'environnement. La plupart sont phytopathogènes et se développent de manière saprophyte dans la terre et sur les plantes ou débris végétaux en voie de putréfaction. L'humidité favorise leur survie et leur développement. Elles sont retrouvées dans l'air, sur le sol et les surfaces (verticales ou horizontales), dans l'alimentation et parfois dans l'eau. Elles sont également présentes dans l'air ou sur les surfaces à l'hôpital, notamment par remises en suspension en cas de travaux (petits travaux ou gros œuvres), et véhiculées par les systèmes de ventilation.

**Mode de transmission** : indirecte principalement par inhalation de spores en suspension dans l'air et directe par dépôt de spores sur des plaies ou brûlures cutanées voire sur un site opératoire. Cela peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination en fonction du contexte clinique.

**Manifestations cliniques** : atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures comme les bronches ou les sinus. On retrouve différents symptômes : toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie, fièvre ou altération de l'état général. Des infections localisées peuvent aussi toucher la peau, le conduit auditif externe ou la cornée ; plus rarement le tube digestif.

### *J - Candida Albicans*

**Réservoirs :** il fait partie de la flore microbienne endogène gastro-intestinale, vaginale et oropharyngée de l'Homme sain.

**Mode de transmission :** la plupart des infections est attribuable à la flore endogène du patient, et non à une infection croisée. De rares cas d'infections nosocomiales sont décrits par voie directe, voire même par transmission interhumaine.

**Manifestations cliniques :** les atteintes peuvent être superficielles, comme au niveau de l'oropharynx, de l'œsophage (voire de l'ensemble du tube digestif), de l'appareil génital (vulvovaginite chez la femme et balanite chez l'homme), de la peau et des ongles (très fréquents), ou profondes comme lors de candidoses systémiques.

### **V - Recommandations et précautions**

*Ces précautions n'ont pour but que de limiter au maximum les risques d'infections diverses et variées. Elles doivent rester simples. Elles ne doivent pas nuire au quotidien du malade, particulièrement de l'enfant. L'essentiel reste de maintenir une vie la plus normale possible et de ne pas limiter d'éventuelles passions ou de grands loisirs. La maladie accompagne l'enfant et le patient toute sa vie, elle n'est en rien l'essentiel de ce qu'il est ou de ce qu'il vit.*

*La maladie, si elle est équilibrée, ne doit pas empêcher un enfant de réaliser une sortie scolaire en forêt.*

Médecine :

- Importance de la prise quotidienne du traitement préventif.
- Il peut être pris en une ou deux prises par jour.

Alimentation :

- Eviter les œufs crus (risque de salmonellose).
- Eviter de laisser pourrir les oignons (risque d'infection à *Burkholderia cepacia*).
- Eviter de respirer : café moulu, thé en vrac, poivre, kiwis et soupes lyophilisées (prévention de l'aspergillus).
- Ces aliments cuits sont sans risque.

Hygiène :

- Avoir une bonne hygiène et un bon suivi bucco-dentaire
- Utiliser une brosse à dents souple ou medium et la changer fréquemment.
- Se laver les mains fréquemment.
- Soigner rapidement les plaies, ou toute infection évolutive.
- Eviter le contact avec des sujets contagieux.
- Relations sexuelles : pas de précautions supplémentaires par rapport à la population générale (rapports protégés).
- Eviter les piercings (prévention des staphylocoques).
- Ne pas fumer : tabac et surtout cannabis (pourvoyeur d'Aspergillus).



- Eviter les moquettes à son domicile.

#### A l'école :

- Bonne hygiène des mains après les récréations.
- Eviter de préférence le contact avec le sable, la terre ou les plantes vertes (risque d'inhalation de spores).
- Possibilité de mettre en place un Projet d'Accueil Individualisé (PAI), sous la responsabilité du directeur de l'établissement.
- Prévenir l'établissement de la maladie n'est pas une nécessité absolue (risque de stigmatisation).

#### En extérieur :

- Eviter les chantiers de gros œuvres (spores aspergillaires présents en terre, soulevées par les travaux et présentes dans l'air en grande quantité).
- Eviter les métiers du bois (menuisier).
- Eviter de travailler ou de jouer avec ou près de compost, de foin, de copeaux de bois, d'herbe coupée (broyer finement l'herbe avec sa tondeuse à gazon ou « mulshing » déconseillé), d'autres déchets verts ou de bois de chauffe couvert de pourriture sèche ou de vieux champignons (pour éviter l'inhalation, à nouveau, de fortes doses de champignons).
- Eviter les granges, les grottes, les abris de jardins et les autres zones poussiéreuses ou humides.

#### Voyages :

- Mesures d'hygiène standards à appliquer
- Eviter les patients à risque de tuberculose (Europe de l'Est, Afrique noire...)
- Eviter les pays sous-développés : le risque infectieux y est particulièrement élevé (risque de Salmonelles, de *S. aureus*...)

#### Informations diverses :

- La granulomatose septique chronique n'expose pas à un risque surajouté de cancer.
- Aspergillus et Staphylococcus sont des germes ubiquitaires : ils sont donc inévitables mais le traitement préventif et les simples précautions indiquées ci-dessus permettent de s'en prémunir.

## **VI - Evolution des connaissances de la maladie (historique)**

La granulomatose septique chronique est une maladie de découverte récente, en 1957 par Bridges, Good et Berendes. Initialement, on parlait de maladie fatale durant l'enfance, avec un décès qui survenait avant l'âge de 10 ans.

Durant les décennies suivantes, de nombreux progrès sont réalisés, à leur rythme (découverte d'une partie du métabolisme de l'oxygène, de la diminution de l'activité bactéricide des polynucléaires, du

nombre important d'infections fongiques, de l'incapacité à produire du peroxyde d'hydrogène suite à un déficit enzymatique...).

En 1981, on démontre que l'Aspergillose entraîne 50% de décès sous traitement et 100% sans traitement.

En 1989, on démontre l'intérêt de la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole et par itraconazole.

En 1990, l'espérance de vie était limitée autour de 20 ans. En 2000, une étude a montré que 50% des patients vivaient entre 30 et 40 ans. Les décès étaient le plus souvent dus aux infections pulmonaires aspergillaires ainsi qu'aux infections à *Burkholderia cepacia*.

La maladie est globalement appréhendée vers la fin des années 2000. Les recherches suivantes ne portent plus sur la maladie mais sur les traitements en vue d'améliorer la prise en charge des complications intercurrentes et en vue de trouver un traitement curatif à la maladie (greffe de cellules souches hématopoïétiques). La perspective d'avenir actuelle, en cours d'essais cliniques, est la thérapie génique (basée sur les études de la génétique de la maladie).

Actuellement, on estime l'espérance de vie autour de 40 ans. Avec une bonne prophylaxie, le pronostic est probablement bien meilleur mais nous manquons de recul du fait de la découverte récente de la maladie. Certains patients vivent bien plus longtemps en portant cette maladie.

Les progrès de la Science laissent espérer que les taux de survie s'amélioreront d'année en année.

## VII - Parcours -patient

### *A - Errance diagnostique (infections à répétition) ou suivi génétique*

Bien souvent, la granulomatose septique chronique passe inaperçue pendant plusieurs années. Les infections à répétitions étant fréquentes dans l'enfance, les médecins de ville ne pensent pas toujours à rechercher un déficit immunitaire (et encore moins la granulomatose septique chronique qui est un déficit immunitaire très rare).

L'enfant peut présenter des abcès de la marge anale, des infections cutanées staphylococciques ou des atteintes ganglionnaires qui devraient faire penser en premier lieu à cette maladie (d'autant plus que le traitement préventif est l'un des plus simples à mettre en place parmi les déficits immunitaires). Par ailleurs, il peut présenter tout type d'infection bactérienne ou fongique sur n'importe quel site. Le diagnostic n'est pas évident, d'autant plus que différencier infection virale bénigne et infection bactérienne n'est pas toujours facile en pratique médicale courante (très peu de tests simples permettent d'identifier une maladie bactérienne). Par conséquent, l'intensité de l'infection, sa durée ou ses complications peuvent être un élément orientant vers une atteinte bactérienne, mais c'est aussi ce qui explique le retard diagnostique de la granulomatose septique chronique.

Dans certains cas, si un membre est porteur de la maladie et que le gène a été identifié, un diagnostic pré- ou post-natal peut être proposé. Cela peut permettre une éventuelle interruption de grossesse (selon la forme génétique de la maladie, de l'avis spécialisé d'un généticien et selon l'avis du comité

d’Ethique du centre de référence), une fécondation *in vitro* ou l’instauration d’une prophylaxie anti-infectieuse précoce afin d’éviter le maximum de complications.

### ***B - Diagnostic hospitalier***

Une fois que le médecin de ville (généraliste ou pédiatre) a évalué la possibilité d’un déficit immunitaire, le patient est adressé au milieu hospitalier. Il peut s’agir d’une simple consultation si l’enfant (voire l’adulte) ne présente pas d’infection grave ou d’une hospitalisation dans le cas inverse.

On peut également poser le diagnostic au cours d’une hospitalisation suite à une infection sévère sans que le médecin de ville n’ait eu le temps d’envisager la possibilité d’un déficit immunitaire.

Lors de la consultation ou durant l’hospitalisation où une granulomatose septique chronique est suspectée, une prise de sang s’impose afin de réaliser le test au nitrobleu de tétrazolium qui va permettre de vérifier s’il existe ou non un déficit en NADPH oxydase (complexe enzymatique atteint dans la granulomatose septique chronique). D’autres tests sanguins peuvent également être réalisés.

Dans un second temps, après confirmation diagnostique de la maladie, un second prélèvement de sang, réalisé en consultation, est indispensable afin de rechercher la protéine atteinte (diagnostic biochimique) dans le complexe NADPH oxydase et ainsi le gène atteint. Puis avec ce même prélèvement, une recherche génétique (après consentement des parents ou de l’adulte malade) est réalisée afin de mettre en évidence la mutation génétique responsable de la maladie (ce qui pourra peut-être permettre un traitement par thérapie génique dans quelques années).

Les membres de la famille susceptibles d’être également porteurs du gène ou de la maladie doivent réaliser une prise de sang pour rechercher l’anomalie génétique. Il s’agit du conseil génétique familial.

### ***C - Mise en place d’un traitement préventif***

Une fois le diagnostic posé après le premier prélèvement sanguin, le patient est mis sous prophylaxie anti-infectieuse par triméthoprime-sulfaméthoxazole (prévention des infections bactériennes) et par itraconazole (prévention des infections fongiques). En cas de contre-indication pour d’autres raisons de santé ou d’intolérance, des alternatives bien tolérées existent.

### ***D - Suivi médical***

Une fois la maladie diagnostiquée et le traitement prophylactique mis en place, il faut impérativement un suivi médical régulier et strict. En effet, la gravité potentielle des complications et l’évolution torpide des symptômes justifient une surveillance attentive. L’automédication, surtout au début, est à proscrire.

### 1°/ Hospitalier

Le suivi hospitalier a lieu tous les deux à trois mois au début de la prise en charge. Il consistera en un examen clinique complet qui sera réalisé par le médecin spécialiste référent. Cet examen a pour but de rechercher les nombreuses complications possibles de la maladie et de vérifier la bonne tolérance du traitement. Il s'y associe une prise de sang pour rechercher des complications diverses et pour doser le taux des médicaments (afin que le patient ne soit pas sur- ou sous-dosé). Lorsque la maladie est bien équilibrée, le suivi peut être fait tous les 6 mois.

Selon les recommandations et les différents centres experts, d'autres examens sont réalisés tous les 6 mois à 2 ans selon la gravité de la maladie et des complications. En général, il peut s'agir d'une radiographie thoracique, d'une échographie abdomino-pelvienne, d'un scanner thoracique ou thoraco-abdominopelvien ou d'épreuves fonctionnels respiratoires. Ces examens ne sont pas invasifs ni douloureux. Si certains peuvent nécessiter une injection (comme le scanner), une analgésie locale par crème à la lidocaïne par exemple est indispensable chez des enfants qui seront amenés à répéter ces examens (notamment pour toutes les prises de sang).

D'autres examens peuvent être réalisés selon les complications. Ils sont plus rares. Le médecin spécialiste référent est là pour répondre à la moindre des questions que peuvent se poser l'enfant (voire l'adulte) et sa famille.

### 2°/ En ville

Le suivi médical se fait également en ville, près de son domicile. Le rôle du médecin généraliste ou du pédiatre est primordial. Il doit être informé de la maladie et en connaître les grandes lignes, et il doit pouvoir être disponible. Toute problématique médicale, toute fièvre, tout symptôme doit faire consulter son médecin de ville qui fera le diagnostic de la pathologie. Il jugera de l'opportunité ou non d'une antibiothérapie et assurera le suivi. S'il estime que la prise en charge ne peut être réalisée en ville, c'est lui qui prendra contact avec le centre de référence et le médecin spécialiste qui suit le patient pour organiser une hospitalisation. Il peut également envoyer le patient en simple consultation auprès du médecin spécialiste pour obtenir un avis spécialisé en cas de difficulté.

### 3°/ Relais pédiatrie / médecine adulte

Pendant des années, la granulomatose septique chronique était une maladie strictement réservée aux pédiatres. En effet, le pronostic effroyable ne permettait pas aux patients de devenir adultes. Actuellement, de nombreux patients sont passés à l'âge adulte et bon nombre d'entre eux sont toujours suivis par des pédiatres.

Depuis quelques années, des relais se mettent en place entre pédiatrie et médecine adulte. Ils peuvent se faire par une ou plusieurs consultations conjointes (la pédiatrie et la médecine adulte étant deux univers très différents pour les patients) ou simplement d'un jour à l'autre.

Il est indispensable d'organiser ce transfert avec le patient avant qu'il n'ait atteint 18 ans. L'organisation doit être sereine afin de faciliter la suite de la prise en charge sur le plan médical, juridique et éthique. En effet, l'idéal est que le patient soit préparé à ce passage en médecin adulte, afin que le suivi médical reste optimal. Les différents centres de compétence sont actuellement en

train d'organiser ces relais. Il est certain que, dans les années à venir, la transition sera fluide et efficace afin de maintenir la rigueur de la prise en charge médicale pédiatrique et assurer le suivi à long terme.

## **VIII - Convention AERAS**

### ***A - Personnes concernées***

Lorsque l'on souhaite faire un emprunt important, l'état de santé de chaque individu est toujours analysé par les compagnies d'assurances. Dans le cas des patients porteurs d'une granulomatose septique chronique, obtenir une assurance pour un prêt immobilier peut s'avérer compliqué. Pour faciliter les démarches, il existe une convention AERAS qui permet d'assurer son emprunt plus facilement.

AERAS signifie « s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé ». Lorsque l'on souhaite emprunter, les établissements de crédit analysent d'abord la solvabilité du client (capacité à rembourser l'emprunt). Ensuite, il faut souscrire une assurance emprunteur pour garantir le prêt.

La convention AERAS permet à toute personne qui souscrit une assurance emprunteur de profiter de la généralisation des bonnes pratiques de collecte d'information. Elle concerne l'état de santé des personnes ne pouvant pas obtenir une couverture d'assurance aux conditions standard du contrat (sans majoration de tarif ou exclusion de garanties).

L'objectif de la convention est de faciliter l'accès à l'assurance et à l'emprunt des personnes ayant ou ayant eu un problème de santé. La convention AERAS concerne, les prêts à caractère personnel (prêts immobiliers et certains crédits à la consommation) et professionnel.

### ***B - Les crédits à la consommation***

Pour un achat précis, la convention AERAS permet de bénéficier d'une assurance emprunteur, sans avoir à remplir un questionnaire de santé, si les conditions suivantes sont remplies :

- Age inférieur ou égal à 50 ans
- Durée du crédit inférieure ou égale à 4 ans
- Montant cumulé des crédits entrant dans cette catégorie inférieur à 17 000 euros
- Signature d'une déclaration sur l'honneur de non cumul de prêts au-delà du plafond de 17 000 euros

### ***C - Les prêts immobiliers et professionnels***

La convention AERAS prévoit un examen approfondi et systématique de la demande d'assurance. Il existe trois niveaux d'examen pour une demande d'assurance. Si l'état de santé ne permet pas d'être assuré dans le cadre des contrats d'assurance collective existant, le dossier sera automatiquement examiné à un deuxième niveau, par un service médical spécialisé ; voire à un troisième niveau, si la demande d'assurance porte sur :

- Un financement immobilier en lien avec la résidence principale dont la part assurée, hors prêt relais, n'excède pas 320 000 €
- Un financement professionnel ou immobilier sans lien avec la résidence principale dont la part assurée n'excède pas 320 000 € après avoir pris en compte, l'éventuelle part assurée des capitaux restant dus au titre de précédentes opérations de crédit de toute nature pour lesquelles le même assureur délivre déjà sa garantie

Il faut que la proposition concerne un contrat d'assurance qui arrivera à échéance avant le 71<sup>ème</sup> anniversaire. En cas de refus d'assurance, le prêteur examinera avec le client les possibilités de garanties alternatives (cautions, hypothèques...). Une proposition d'assurance peut toujours être assortie d'une exclusion ou d'une surprime.

#### *D - Le droit à l'oubli*

Lors d'une demande d'assurance de prêt, il est légal de ne pas déclarer un ancien cancer sous certaines conditions. Une grille de référence des pathologies est une liste de pathologies pour lesquelles l'assurance sera accordée aux personnes qui en ont souffert ou en souffrent, sans surprime ni exclusion de garantie, ou dans des conditions se rapprochant des conditions standard, après certains délais adaptés à chacune de ces pathologies. Ces délais courent à partir de la fin du protocole thérapeutique pour les pathologies cancéreuses ou des dates de référence pour d'autres types de pathologie.

#### *E - Les questionnaires de santé*

Il existe deux types de questionnaires de santé, le questionnaire simplifié (qui comprend 10 à 15 questions simples) et le questionnaire détaillé par pathologie (qui correspond à l'examen des demandes de niveau 2 et 3).

Le rôle du médecin est d'aider à remplir un questionnaire de santé simplifié. Mais seul le client peut le signer et prendre la responsabilité des réponses apportées. Si l'assureur demande de remplir un questionnaire détaillé, le médecin peut y répondre. Dans ce cas, le questionnaire est remis en main propre au client qui doit l'adresser au médecin conseil de la compagnie d'assurance.

Les questionnaires de santé que les assureurs donnent à remplir, ainsi que les clauses générales du contrat d'assurance, respecteront les dispositions sur le « droit à l'oubli ».

La formulation de certaines questions a été harmonisée. La question relative à la prise en charge au titre d'une affection de longue durée porte au maximum sur les 15 dernières années et la question relative aux arrêts de travail, ainsi qu'à la prescription d'un traitement médical, porte sur des durées de plus de 21 jours, sur les 10 dernières années.

Le délai de mise à jour des questionnaires de santé à la suite d'une modification de la grille de référence par pathologies ne peut excéder 3 mois.

### ***F - Le risque invalidité***

La garantie invalidité couvre l'assuré en cas de réduction permanente (partielle ou totale) de certaines aptitudes (invalidité fonctionnelle, inaptitude à exercer une activité professionnelle).

Pour les prêts immobiliers et professionnels, les assureurs étudient systématiquement les demandes d'assurance invalidité. Ils proposent si possible :

- une garantie incapacité - invalidité aux conditions standard du contrat de l'assureur avec exclusion et/ou majoration de tarif
- une garantie invalidité spécifique à la convention AERAS, au taux de 70% (barème d'invalidité annexé au Code des pensions civiles et militaires). Elle fonctionnera en cas d'invalidité professionnelle totale définitive et si le taux d'incapacité fonctionnelle est au moins égal à 70%. Cette garantie spécifique ne comporte aucune exclusion concernant la pathologie déclarée par l'assuré.

Si l'assureur n'a pas pu proposer la garantie invalidité spécifique, il étudiera la possibilité de proposer la couverture du risque de Perte totale et irréversible d'autonomie (PTIA). Cette garantie intervient lorsque l'assuré se trouve dans un état de santé particulièrement grave, nécessitant le recours permanent à une tierce personne pour exercer les actes ordinaires de la vie.

Les prêteurs se sont engagés à fonder leurs décisions de prêt sur le seul critère de la solvabilité du candidat à l'emprunt, et à ce que l'apparition d'un problème lié à l'obtention d'une garantie invalidité n'entraîne pas de refus systématique d'octroi d'un prêt.

Lorsqu'une garantie invalidité, autre que la garantie standard, est proposée par l'assureur, les prêteurs ne doivent exiger aucune autre garantie s'agissant de la couverture du risque santé, sauf si l'examen particulier du dossier du candidat à l'emprunt ne leur permet pas de disposer d'une garantie raisonnable sur sa capacité à s'acquitter des annuités d'emprunt.

### ***G - La limitation des majorations de tarifs***

La convention AERAS prévoit un mécanisme d'écrêtement des surprimes sous conditions de ressources, pour les personnes présentant un risque aggravé de santé.

Si l'assuré peut en bénéficier, la cotisation d'assurance ne peut pas dépasser 1,4 point dans le taux annuel effectif global (TAEG) de l'emprunt qui intègre l'ensemble des frais (taux d'intérêt, frais de dossier, cotisation d'assurance...).

### ***H - La liberté de choisir son assurance***

L'assurance emprunteur n'est pas un produit standard. Tous les assureurs n'ont pas la même approche du risque aggravé de santé et ils pratiquent des tarifs différents. Il est bénéfique de faire jouer la concurrence, pour avoir le meilleur choix possible en termes de garanties et de prix.

Il faut rechercher un contrat d'assurance auprès d'une banque, d'un assureur ou par l'intermédiaire d'un courtier en assurances. Ces courtiers peuvent aider à ses démarches. Certains sont rémunérés par commissions par les banques ou les assurances qui captent ainsi de nouveaux clients. Ce mode

de fonctionnement permet de comparer un grand nombre d'offre gratuitement (mais tous les établissements n'adhèrent pas à ce système).

Un prêteur ne peut refuser un autre contrat d'assurance, appelé délégation d'assurance, dès lors qu'il présente un niveau de garantie équivalent au contrat qu'il propose. Les frais de délégation, y compris les frais d'analyse du contrat délégué, sont prohibés.

Certaines assurances sont spécialisées dans les risques aggravées de santé et certaines assurances étrangères sont parfois plus à même de répondre aux attentes d'assurance quand il existe un problème de santé. Tout patient doit pouvoir être assurable, les prix peuvent varier du simple au triple et il est possible ne pas avoir de surprimes ou de clauses d'exclusion dans ces contrats.

### *I - La confidentialité des informations personnelles*

La convention AERAS réaffirme clairement l'obligation de confidentialité des informations personnelles concernant la santé. Il est proposé de remplir le questionnaire de santé, seul, sur place ou à domicile. Toujours par souci de confidentialité, le conseiller bancaire ne doit assister son client qu'à sa demande.

Le questionnaire de santé comporte des questions précises sur l'état de santé et ne fait en aucun cas référence aux aspects intimes de la vie privée.

### *K - Les délais de traitement*

Les professionnels de l'assurance et de la banque se sont engagés à répondre aux demandes de prêt immobilier dans un délai global de 5 semaines, dont 3 semaines pour l'assurance, à compter de la réception du dossier complet. S'il existe un problème de santé, il faut s'y prendre le plus tôt possible en ce qui concerne l'assurance.

Ainsi, avant même d'avoir signé une promesse de vente ou fait une demande de prêt, il est souhaitable de déposer une demande d'assurance, soit auprès d'un établissement prêteur, soit auprès d'une société d'assurances. Cela permettra d'avoir déjà un accord d'assurance, quand le projet immobilier sera finalisé. Cet accord d'assurance est valable pendant 4 mois, sous réserve d'un montant et d'une durée de prêt inférieurs ou égaux à la demande de prêt

### *L - Les alternatives à l'assurance*

En l'absence d'assurance pour garantir un prêt (ou si les garanties sont insuffisantes), le prêteur s'est engagé à rechercher un autre moyen pour permettre à l'emprunteur de réaliser son projet. Ainsi, il tentera de trouver d'autres garanties qui offrent la même sécurité pour l'emprunteur et pour lui (cautions, hypothèques...). Dans tous les cas, c'est le prêteur qui appréciera la valeur de cette garantie alternative.



### *M - En cas de litige*

Si les mécanismes de la convention AERAS n'ont pas correctement fonctionné, il est possible de faire appel à la commission de médiation de la convention AERAS. Cette Commission est chargée d'examiner les réclamations qui lui sont transmises. Elle facilite la recherche d'un règlement amiable en favorisant le dialogue entre le médecin traitant et le médecin conseil de l'assureur.

Toutefois, en dehors de la mauvaise application du " droit à l'oubli ", elle n'est pas compétente pour se prononcer sur les limitations et les exclusions de garantie, sur le niveau de la prime ou de la surprime d'assurance qui relèvent de la politique commerciale de l'assureur, ni sur la décision et les conditions d'attribution du crédit qui relèvent de la responsabilité du prêteur.

### **IX - Informations médicales de qualité**

Afin de continuer à s'informer sur la maladie, d'en connaître les nouvelles avancées ou de mieux la prendre en charge, il est essentiel de pérenniser les données médicales. Ainsi de nombreux sites Internet sont accessibles facilement pour répondre à de multiples questions quotidiennes d'ordre pratique. D'autres sites, plus médicaux, s'ils sont consultés, doivent faire l'objet d'une discussion avec le médecin référent afin d'aborder sereinement une prise en charge médicale globale.

Parmi ces sites Internet, on trouve :

<https://www.ceredih.fr/> : il s'agit du centre de référence des déficits immunitaires héréditaires. De nombreuses études et informations sont fournies par ce site. Il s'agit d'une référence en France.

<http://www.associationiris.org/> : il s'agit d'un site créé par des familles de patients, qui fournit pléthore d'informations pratiques sur la prise en charge au quotidien des déficits immunitaires. Leurs membres sont particulièrement actifs et bienveillants.

<http://www.cgdsociety.org/> : ce site internet, entièrement écrit en anglais, est exclusivement dédié à la granulomatose septique chronique. On y trouve également de nombreux éléments médicaux et pratiques pour la gestion au quotidien de la maladie.

<http://www.net4cgd.eu/> : ce site internet, écrit en anglais, a été créé par 11 institutions et est supervisé par le laboratoire français Généthon. Il a pour objectif de développer de nombreux projets en rapport avec la thérapie génique. On y trouve les dernières actualités en termes de thérapie génique.

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> : il est l'un des premiers sites internet à avoir vu le jour sur les déficits immunitaires. Il répertorie une énorme quantité d'informations médicales sur l'ensemble des maladies rares, notamment la granulomatose septique chronique. Il est accessible en français.

## **Partie III : Etude des complications de la granulomatose septique chronique chez les patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy depuis 40 ans**

### **I – Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si un dépistage précoce de la granulomatose septique chronique permet d'en améliorer le pronostic et la qualité de vie, ce qui prouverait l'intérêt de diffuser une information médicale de qualité. L'autre objectif est de vérifier si les résultats de cette étude sont comparables aux résultats décrits dans la Littérature.

### **II - Matériels et Méthodes**

#### ***A – Introduction***

L'étude monocentrique réalisée est une étude observationnelle rétrospective des diverses complications qui peuvent survenir tout au long de la vie de patients atteints de granulomatose septique chronique. Après obtention des autorisations administratives nécessaires (autorisation du chef de service à consulter les dossiers médicaux), l'étude a porté sur l'ensemble des 13 patients dont le diagnostic de granulomatose septique chronique a été réalisé par le centre hospitalo-universitaire de Nancy, centre de référence, depuis 40 ans.

L'échantillon sélectionné est un échantillon représentatif de la maladie car il concerne l'ensemble des patients diagnostiqués par le même centre de référence pendant 40 ans. Tout patient porteur d'une granulomatose septique chronique diagnostiqué au centre hospitalo-universitaire de Nancy ces 40 dernières années pouvait être inclus, que la maladie soit de forme liée au chromosome X ou autosomique récessive. Les patients pour lesquels trop peu d'éléments étaient disponibles ont été exclus de l'analyse portant sur le long terme, ainsi cette analyse n'a pu être réalisée qu'avec 8 patients.

Le diagnostic génétique de la maladie est réalisé par le laboratoire spécialisé du centre hospitalo-universitaire de Grenoble, sous l'égide du Dr Marie-Josée Stasia.

#### ***B – Observations***

L'étude porte sur les patients suivis au service d'oncohématologie pédiatrique du centre hospitalo-universitaire de Nancy au cours des 40 dernières années. Les observations relatent la vie médicale concernant exclusivement la granulomatose septique chronique. Tout autre évènement intercurrent non potentiellement lié à la granulomatose septique chronique n'est pas rapporté. La seconde partie comporte les résumés des informations médicales qui ont servi à l'analyse des résultats présentés.

## 1°/ Observation 01

### *a) Histoire du patient 01*

Le patient 01 est un garçon né en Roumanie en 2002. Le diagnostic de granulomatose septique chronique est alors suspecté devant la survenue de nombreux abcès cutanés à *Staphylococcus aureus* peu après la naissance, l'apparition de plusieurs épisodes de bronchopneumopathies, d'angines à répétition et d'une infection urinaire non étiquetée.

Le diagnostic génétique de la maladie est posé en France, au centre hospitalo-universitaire de Nancy, en 2008, à l'âge de 6 ans et 4 mois. Il s'agit d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de la forme X<sup>0</sup>. Les sous-unités gp91phox et p22phox du complexe NADPH oxydase sont absentes. La mutation est retrouvée à l'état hétérozygote chez la mère vectrice.

Une fois le diagnostic posé, le patient est mis sous prophylaxie par itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole. Dans les mois suivants, il a présenté plusieurs granulomes cutanés cervicaux ainsi que des adénopathies cervicales (jusqu'à 10mm de diamètre). Le scanner thoracique réalisé alors retrouve de nombreux nodules pulmonaires parenchymateux (dont un de 17mm qui présente une réaction pleurale apicale gauche). Le contrôle à deux mois retrouve plusieurs nodules sous-pleuraux gauches dont un nodule scissural de 15mm associé à un abcès sous-pleural gauche.

Après réalisation d'un bilan d'aspergillose revenu négatif, le patient est retourné en Roumanie. Il a alors été perdu de vue.

*b) Synthèse du patient 01*

**Naissance** : 2002 (en Roumanie)

**Errances diagnostiques initiales** :

- nombreux abcès cutanés à *S aureus* peu après la naissance
- bronchopneumopathies
- angines à répétition
- une infection urinaire non étiquetée

**Mode de découverte initial** : diagnostic génétique réalisé en consultation en France

**Diagnostic** : 2008

**Age au diagnostic** : 6 ans 4 mois

**Forme** : GSC LX (X<sup>0</sup>)

**Enzyme altérée** : absence gp91phox et absence de p22phox

**Complications au long cours** :

- granulomes latéro-cervicaux bilatéraux
- adénopathies supra-claviculaires gauches de 10mm de diamètre et médiastinales
- nodules parenchymateux pulmonaires (dont un apical gauche de 17mm avec réaction pleurale)
- nodules sous-pleuraux gauches dont un nodule scissural de 15mm et abcès sous-pleural gauche

**Etat actuel** : perdu de vue, suivi en Roumanie, diagnostic génétique réalisé au CHU de Nancy

## 2°/ Observation 02

### *a) Histoire du patient 02*

Le patient 02 est un garçon né en 2016. Le diagnostic de la maladie survient dans un contexte familial, puisqu'il a un oncle et un petit cousin porteurs d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X. Un dépistage génétique anténatal aurait pu être réalisé, ce qui n'a pas été le choix de la mère vectrice.

Ainsi, en 2016, alors qu'il n'a présenté aucune anomalie de santé et qu'il n'est âgé que de 2 mois et 15 jours, le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique liée au chromosome X est établi. A l'instar des membres de sa famille, il s'agit d'une forme X<sup>+</sup>. La protéine gp91phox est présente en quantité normale mais elle est altérée. La mutation est présente à l'état hétérozygote chez la mère de l'enfant.

L'enfant a été mis sous itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole à doses prophylactiques. Depuis lors, le patient 02 a présenté un abcès de la marge anale qui a nécessité un drainage chirurgical. On peut raisonnablement envisager la cause comme étant due à un *Staphylococcus aureus* mais aucun prélèvement n'a été rapporté.

Actuellement, il est en crèche avec une bonne adaptation et est toujours suivi par les médecins du centre hospitalo-universitaire de Nancy.

### *b) Synthèse du patient 02*

**Naissance :** 2016

**Errances diagnostiques initiales :** aucune

**Mode de découverte initial :** dépistage génétique post-natal

**Diagnostic :** 2016

**Age au diagnostic :** 2 mois et 15 jours

**Forme :** GSC LX (X<sup>+</sup>)

**Enzyme altérée :** altération de la protéine gp91phox

**Complications au long cours :** abcès de la marge anale opéré

**Etat actuel :** vivant, suivi CHU de Nancy

**Niveau d'études :** en crèche

### 3°/ Observation 03

#### *a) Histoire du patient 03*

Le patient 03 est un garçon né en 1988. Dans les premières années de vie, il a présenté un abcès fessier à *Staphylococcus aureus*. Ensuite, la vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) s'est compliquée d'une bécégite locale avec une réaction inflammatoire intense. Il a également été opéré d'une fistule anale et a présenté de nombreuses mycoses buccales et périnéales qui ont nécessité un traitement oral.

Devant la survenue de ces nombreux épisodes infectieux, le diagnostic de granulomatose septique chronique est évoqué au cours d'une consultation spécialisée en Hématologie, à la demande de son médecin traitant, en 1990, à l'âge de 1 an et 3 mois. Il s'agit d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de forme X<sup>0</sup>. Les protéines gp91phox et p22phox sont absentes du complexe NADPH oxydase. La mutation est retrouvée à l'état hétérozygote chez la mère.

Après chimioprophylaxie (itraconazole et triméthoprim-sulfaméthoxazole), il a présenté de multiples granulomes cutanés récidivants dont le traitement par isotrétinoïne a permis une régression spectaculaire des lésions. L'évolution s'est également compliquée de nodules ulcérés (notamment du pavillon de l'oreille droite) et d'adénopathies médiastinales (pré-carinaires et hilaires droites) et de micronodules pulmonaires fluctuants.

Aujourd'hui, le patient 03 est enseignant dans l'enseignement secondaire et est toujours suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy.

*b) Synthèse du patient 03*

**Naissance :** 1988

**Errances diagnostiques initiales :**

- abcès fesse à staphylococcus *aureus*
- bécégite avec réaction locale intense suite au BCG
- fistule de la marge anale opérée
- nombreuses mycoses buccales et périnéales

**Mode de découverte initial :** diagnostic évoqué en consultation au vu des antécédents

**Diagnostic :** 1990

**Age au diagnostic :** 1 an et 3 mois

**Forme :** GSC LX (X<sup>0</sup>)

**Enzyme altérée :** absence de gp91phox et absence de p22phox

**Complications au long cours :**

- multiples granulomes cutanés récidivants (évolution spectaculaire sous isotrétinoïne)
- nodules ulcérés (pavillon de l'oreille droite)
- adénopathies médiastinales pré-carinaires et hilaires droites
- micronodules pulmonaires

**Etat actuel :** vivant, suivi CHU de Nancy

**Niveau d'études :** enseignant dans l'enseignement secondaire

#### 4°/ Observation 04

##### a) Histoire du patient 04

Le patient 04 est un garçon né en 1994. Il est né à terme mais a souffert d'une infection materno-fœtale non documentée. Il a ensuite présenté environ 5 épisodes d'infection ORL par an, 2 dermatoses infectieuses non documentées (dont un impétigo), des diarrhées chroniques, plusieurs infections urinaires non étiquetées et un granulome de vessie.

Le diagnostic de granulomatose septique chronique ne sera posé que plus tard, en 2001, lors d'une hospitalisation de 3 mois pour une infection systémique grave avec localisations viscérales profondes. Il a été découvert des abcès hépatospléniques à *Serratia marcescens* et un drainage d'abcès hépatiques a montré la présence de *Staphylococcus aureus* méti-R. Le diagnostic étiologique et génétique est alors réalisé, alors que le patient est âgé de 6 ans et 10 mois. Il s'agit d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de forme X<sup>-</sup>. La protéine gp91phox est normalement présente mais en quantité réduite. La mutation n'a pas été retrouvée chez la mère. Il s'agit d'une mutation *de novo*.

Un traitement prophylactique par itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole est initié. Le patient 04 a présenté, dans l'enfance, une puberté décalée qui s'est conclu par un réel retard pubertaire. Il a également subi 2 pneumopathies du lobe inférieur droit non documentées. La première pneumopathie a évolué favorablement sous pipéracilline - tazobactam, vancomycine et voriconazole alors que la deuxième a évolué défavorablement sous ceftazidime, vancomycine et amphotéricine B. Elle s'est, par ailleurs, compliquée d'une tubulopathie à l'ambisome avec hypokaliémie sévère à 1,8mmol/l. Un relai par voriconazole, après réunion de concertation pluridisciplinaire, a permis une stabilité des lésions. De plus, il présente une cytolyse et une cholestase modérée (<2N) en rapport avec la prise d'itraconazole.

Ce patient est toujours suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy. Il est actuellement manager dans une entreprise.



*b) Synthèse du patient 04*

**Naissance :** 1994

**Errances diagnostiques initiales :**

- IMF non documentée
- 5 épisodes d'infections ORL/an
- 2 dermatoses infectieuses dont un impétigo
- diarrhées chroniques
- infections urinaires non étiquetées
- granulome vésical (brûlures mictionnelles et urétrorragies)

**Mode de découverte initial :**

- infection systémique grave avec localisations viscérales profondes
- abcès hépatospléniques à *Serratia Marcescens*
- drainage des abcès hépatiques (*S. aureus* méti-R)

**Diagnostic :** 2001

**Age au diagnostic :** 6 ans et 10 mois

**Forme :** GSC LX (X)

**Enzyme altérée :** diminution de la quantité de protéines gp91phox

**Complications au long cours :**

- puberté décalée et retard pubertaire
- 1 pneumopathie du LID non documentée d'évolution favorable sous anti-infectieux
- 1 pneumopathie du LID non documentée d'évolution défavorable sous anti-infectieux
- tubulopathie à l'ambisome avec hypokaliémie sévère à 1.8 mmol/l
- cytolyse et cholestase modérées

**Etat actuel :** vivant, suivi au CHU de Nancy

**Niveau d'études :** études non connues

## 5°/ Observation 05

### a) Histoire du patient 05

Le patient 05 est né en 1994 et les premiers symptômes inquiétants sont survenus à trois mois de vie avec l'apparition d'une pneumopathie segmentaire ventrale du lobe inférieur droit. Un an après, il présente une nouvelle pneumopathie, du segment dorsal du lobe supérieur droit. Il a par la suite présenté une stomatite associée à une aphtose buccale, une salmonellose à *Salmonella enteritidis* associée à une colonisation urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* et une fissure anale non opérée.

Il a été hospitalisé en service de chirurgie en 2003 pour prise en charge d'adénopathies cervicales compliquant un impétigo. Cet impétigo de la face récidivait depuis 1 an et associait de multiples adénopathies latéro-cervicales bilatérales d'évolution défavorable sous antibiothérapie orale par acide fusidique. Le scanner cervico-thoraco-abdominopelvien retrouvait de volumineuses adénopathies cervicales bilatérales, la présence d'une collection infiltrant le muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche et de multiples foyers septiques pulmonaires bilatéraux. L'enfant est aussitôt transféré en service d'hématologie. La fibroscopie bronchique n'apportera pas de documentation microbiologique et l'évolution sera favorable sous ceftazidime et vancomycine. Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique est posé à l'âge de 9 ans et 7 mois. Il s'agit d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de forme X<sup>0</sup>. Les protéines gp91phox et p22phox sont absentes du complexe NADPH oxydase. La mutation est retrouvée chez la mère vectrice à l'état hétérozygote, cette dernière étant porteuse d'un lupus discoïde chronique.

Une prophylaxie par itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole est instaurée. Quelques années après, l'enfant présente un syndrome anxieux en rapport avec les hospitalisations de jour itératives. Un suivi psychologique est réalisé à sa demande. Il a présenté de nombreux granulomes cutanés récidivants, traités par vitamine A, puis corticothérapie orale à 1mg/kg/jour à doses progressivement décroissantes et corticoïdes locaux pendant 1 an.

Les complications se sont poursuivies par l'apparition d'adénopathies cervicales postérieures inflammatoires traitées par amoxicilline – acide clavulanique puis par ciprofloxacine et linézolide, de folliculites récidivantes des membres inférieurs, d'un abcès rétro-auriculaire gauche à *Staphylococcus aureus* traité par amoxicilline – acide clavulanique, de lésions nodulaires pulmonaires apicales gauches fluctuantes associées à un emphysème *a minima*, et d'une adénite suppurée cervicale avec abcès du muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche à *Staphylococcus aureus* méti-S et *Nocardia farcinica* traité par antibiothérapie large spectre.

Ensuite, le patient 05 a été en contact avec une femme porteuse d'une tuberculose-maladie qui lui a transmis l'infection. Le scanner retrouvait un foyer de condensation sous segmentaire au niveau du segment apico-dorsal du lobe supérieur gauche. Un traitement par rifampicine et isoniazide pendant 3 mois puis par rifampicine, isoniazide et pyrazinamide pendant 4 mois a été instauré. Le scanner de contrôle retrouvait une persistance du foyer de condensation. Le contrôle suivant a montré un envahissement osseux des 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> côtes gauches et de l'apophyse transverse de T2 gauche. Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans* est évoqué, il ne sera confirmé que 2 ans après. Un traitement par voriconazole est prescrit, mais devant la photo-toxicité de ce dernier, un relais pour le posaconazole est préconisé. Malheureusement, l'évolution est progressivement défavorable et un traitement par thalidomide est ajouté (dans l'hypothèse d'une composante granulomateuse surajoutée). Il sera progressivement majoré suite à l'apparition d'une

hémoptysie abondante qui sera traitée par embolisation sélective du tronc artériel du 4<sup>ème</sup> espace intercostal gauche et du tronc sus-jacent. Le scanner retrouve alors une majoration de la condensation pulmonaire para-médiastinale supérieure gauche et postéro-apicale gauche, notamment de sa composante sous-pleurale avec majoration de la lyse osseuse de la 3<sup>ème</sup> côte au contact. Le traitement par thalidomide est majoré.

Actuellement ce patient est suivi dans les centres hospitaliers universitaires parisiens. Il est étudiant dans le domaine de l'informatique.

*b) Synthèse du patient 05*

**Naissance :** 1994

**Errances diagnostiques initiales :**

- pneumopathie segmentaire ventrale du LID
- pneumopathie segmentaire dorsale du LSD
- stomatite avec aphtose sans germe retrouvé
- salmonellose à *Salmonella enteritidis*
- colonisation urinaire à *Pseudomonas aeruginosa*
- fissure anale

**Mode de découverte initial :**

- hospitalisation pour adénopathies cervicales compliquant un impétigo de la face depuis 1 an
- impétigo récidivant de la face avec multiples adénopathies latéro-cervicales bilatérales
- hospitalisation en chirurgie : collection infiltrant le muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche
- transfert en hématologie : présence de multiples foyers septiques pulmonaires bilatéraux

**Diagnostic :** 2003

**Age au diagnostic :** 9 ans et 7 mois

**Forme :** GSC LX (X<sup>0</sup>)

**Enzyme altérée :** absence gp91phox et absence de p22phox

**Parenté:** mère porteuse d'un lupus discoïde

**Complications au long cours :**

- syndrome anxieux suite aux HDJ itératives : suivi psychologique à la demande de l'enfant
- nombreux granulomes cutanés récidivants : vitamine A et corticothérapie orale pendant 1 an
- adénopathies cervicales postérieures inflammatoires
- folliculites récidivantes des membres inférieurs
- abcès rétro-auriculaire gauche : *Staphylococcus aureus*
- lésions nodulaires pulmonaires apicales gauches fluctuantes et emphysème *a minima*
- abcès du muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche à SAMS et *Nocardia farcinica*
- tuberculose-infection : foyer de condensation au niveau du LSG
- envahissement osseux costo-vertébral : aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans*
- photo toxicité au voriconazole
- aggravation de la condensation du LSG : thalidomide (composante inflammatoire)
- hémoptysie abondante (2 verres) : embolisation artérielle.
- majoration de la condensation pulmonaire gauche : majoration du thalidomide

**Etat actuel :** vivant, suivi au CHU de Paris

**Niveau d'études :** étudiant en informatique

## 6°/ Observation 06

### a) Histoire du patient 06

Le patient 06 est un garçon né en 2001. Dans l'enfance, il a présenté une bécégite *a minima*, des infections ORL à répétition et une cassure de la courbe pondérale pendant 6 mois.

Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique liée au chromosome X est établi en 2003, à l'âge de 1 an et 10 mois. Il s'agit d'une forme X<sup>+</sup> où la protéine gp91phox est altérée mais présente. La mère vectrice est porteuse de la mutation à l'état hétérozygote. Le diagnostic a été réalisé au cours d'une hospitalisation pour pneumopathie du lobe moyen droit, puis pneumopathie bilatérale à *Burkholderia cepacia* et uvéite antérieure droite avec abcès iriens et granulomes iriens. L'évolution sera lentement favorable sous ciprofloxacine, amphotéricine B, imipénem, téïcoplanine et corticoïdes mais cet enfant finira par présenter une cécité de l'œil droit irréversible (acuité visuelle limitée à de vagues perceptions lumineuses à droite 5 ans après).

Après chimioprophylaxie par itraconazole et cotrimoxazole, ce patient n'a plus présenté de complications graves. Il a été suivi pour une aphtose buccale récidivante, un retard de croissance staturo-pondéral harmonieux (-1DS) et une sinusite traitée par oroken pendant 15 jours. Le contrôle ophtalmologique réalisé 10 ans après retrouve une atrophie irienne, des séquelles de fibrose rétro-irienne et une scléromalacie stable.

Le patient 06 est actuellement adolescent et il est toujours suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy. Il poursuit ses études secondaires.

*b) Synthèse du patient 06*

**Naissance :** 2001

**Errances diagnostiques initiales :**

- bécégite *a minima*
- infections ORL à répétition
- cassure de la courbe pondérale pendant 6 mois

**Mode de découverte initial :**

- pneumopathie du LM droit secondairement bilatérale à *Burkholderia cepacia*
- uvéite antérieure droite avec abcès iriens et granulomes iriens : cécité de l'œil droit

**Diagnostic :** 2003

**Age au diagnostic :** 1 an et 10 mois

**Forme :** GSC LX (X<sup>+</sup>)

**Enzyme altérée :** altération de la protéine gp91phox

**Complications au long cours :**

- aphtose buccale récidivante
- retard de croissance staturo-pondérale harmonieux (à -1DS)
- sinusite traitée par oroken pendant 15 jours

**Etat actuel :** vivant, suivi au CHU de Nancy

**Niveau d'études :** en cours d'études secondaires

## 7°/ Observation 07

### *a) Histoire du patient 07*

Le patient 07 était un garçon né en 1977. Il a bénéficié du diagnostic biochimique de granulomatose septique chronique en 1977, à l'âge de 8 mois et 1 semaine. Sa prophylaxie comportait le cotrimoxazole et le kétoconazole. A l'adolescence, il avait décidé d'arrêter sa prophylaxie anti-infectieuse. Il a, par la suite, présenté une infection pulmonaire à *Aspergillus*.

En 1996, il est décédé d'une aspergillose pulmonaire invasive suite à l'arrêt volontaire de sa prophylaxie anti-infectieuse, à l'âge de 19 ans.

### *b) Synthèse du patient 07*

**Naissance :** 1977

**Diagnostic :** 1977

**Age au diagnostic :** 8 mois et 1 semaine

**Complications au long cours :** aspergillose pulmonaire invasive fatale suite à l'arrêt de sa prophylaxie

**Etat actuel :** décédé le 07/11/1996 (19 ans)

## 8°/ Observation 08

### a) Histoire de la patiente 08

La patiente 08 était une fille née en 1995. Le diagnostic biochimique de granulomatose septique chronique autosomique récessive est réalisé en 1998, à l'âge de 3 ans et 3 mois. La protéine p22phox faisait défaut. Le diagnostic de la maladie a été réalisé au décours d'abcès hépatiques à *Staphylococcus aureus*. Elle avait été mise sous chimioprophylaxie par cotrimoxazole et itraconazole.

Pendant quelques années, elle avait présenté une granulomatose digestive récidivante avec rectocolite inflammatoire traitée par une corticothérapie au long cours. Seule la corticothérapie au long cours a permis l'amélioration de la symptomatologie.

Elle avait présenté à l'âge de 11 ans une pleuro-pneumopathie du lobe moyen droit et des granulomes pulmonaires. Devant l'évolution défavorable sous imipénème, vancomycine et voriconazole, et suite à l'apparition d'un syndrome restrictif pulmonaire (en rapport avec une atélectasie persistante), une lobectomie moyenne était réalisée.

Devant l'aggravation de l'état respiratoire, un lavage broncho-alvéolaire est revenu négatif. Le diagnostic de pneumopathie droite était posé et l'évolution a été favorable sous antibiothérapie à large spectre. Deux mois après, elle avait présenté une nouvelle pneumopathie d'évolution favorable sous antibiothérapie large spectre. Elle avait, par ailleurs, présenté des granulomes ganglionnaires cervicaux d'involution spontanée. Un nouvel épisode pulmonaire avec apparition de granulomes inflammatoires sans syndrome infectieux était traité par corticothérapie au long cours.

Au décours de cet épisode, l'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non apparentée était retenue devant une pathologie granulomateuse cortico-dépendante. Après réalisation du bilan pré-greffe et conditionnement par busulfan, cyclophosphamide et alemtuzumab, la transplantation était réalisée.

Deux mois après son allogreffe, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte était apparue. Elle a récidivé à deux reprises mais l'évolution était favorable sous corticoïdes. Elle a également présenté une maladie chronique du greffon contre l'hôte cutanée et pulmonaire. Dans ce contexte est survenue un sepsis sévère à *Staphylococcus aureus* multi-sensible ainsi qu'une spondylodiscite C7-T1 associée à un abcès à *Geosmithia argillacea*. Une antigénémie aspergillaire était également positive. Cette enfant décéda deux mois après son allogreffe des suites de ses multiples infections, notamment pulmonaires.



*b) Synthèse de la patiente 08*

**Naissance** : 1995

**Mode de découverte initial** : abcès hépatiques à *Staphylococcus aureus*

**Diagnostic** : 1998

**Age au diagnostic** : 3 ans et 3 mois

**Forme** : GSC AR

**Enzyme altérée** : altération de p22phox

**Complications au long cours** :

- granulomatose digestive récidivante avec recto-colite inflammatoire
- granulomatose pulmonaire récidivante
- pleuro-pneumopathie du lobe moyen droit : lobectomie
- pneumopathies droites récidivantes
- granulomes ganglionnaires cervicaux d'involution spontanée
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (granulomatose cortico-dépendante) :
  - o maladie aiguë du greffon contre l'hôte récidivante
  - o maladie chronique du greffon contre l'hôte cutanée et pulmonaire
  - o sepsis sévère à *Staphylococcus aureus*
  - o spondylodiscite C7-T1 à *Geosmithia argillacea*
  - o probable aspergillose pulmonaire

**Etat actuel** : décédée des suites d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

## 9°/ Observation 09

### *a) Histoire du patient 09*

Le patient 09 est un garçon né en 2005. Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de forme X<sup>0</sup>, est réalisé en 2007, à l'âge de 1 an et 10 mois. Les protéines gp91phox et p22phox sont absentes. Il a été mis sous prophylaxie anti-infectieuse par triméthoprime-sulfaméthoxazole et itraconazole.

Il a présenté une miliaire pulmonaire micronodulaire diffuse ainsi que plusieurs épisodes de pneumopathies. Il a bénéficié d'une biopsie pulmonaire, compliquée d'un chylothorax gauche drainé. La biopsie retrouve une granulomatose pulmonaire inflammatoire qui a été traitée par corticothérapie.

Quelques années après, il a bénéficié d'une nouvelle biopsie pulmonaire qui retrouvait des filaments mycéliens sans champignon identifié initialement. Il a été traité par amphotéricine B et caspofungine. Il a été conclu que l'infection était une infection fongique invasive pulmonaire à *Aspergillus* et *Scedosporium*. Devant l'apparition de cette mycose pulmonaire, et au vu des antécédents de granulomatose pulmonaire traitée par corticoïdes, l'indication d'une allogreffe de moelle génomique était retenue.

Au décours de la transplantation, il a présenté une maladie aiguë du greffon contre l'hôte cutanée de grade IV et une maladie chronique du greffon contre l'hôte digestive de grade III avec acutisation traitée par corticothérapie. En parallèle, la prise d'ambisome s'est compliquée d'une tubulopathie rénale (hypokaliémie supplémentée) et une cystite hémorragique au bacille de koch a été traitée par ciprofloxacine. Suite aux traitements répétés, notamment la corticothérapie, il a présenté une ostéonécrose aseptique des genoux et des hanches. L'évolution a été progressivement favorable. Actuellement, la marche est fluide. Il est actuellement toujours en vie et poursuit son suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy.

*b) Synthèse du patient 09*

**Naissance** : 2005

**Diagnostic** : 2007

**Age au diagnostic** : 1 an et 10 mois

**Forme** : GSC LX (X<sup>0</sup>)

**Enzyme altérée** : absence gp91phox et absence de p22phox

**Complications au long cours** :

- miliaire pulmonaire micronodulaire diffuse
- plusieurs épisodes de pneumopathies
- chylothorax gauche compliquant une biopsie pulmonaire
- granulomatose pulmonaire inflammatoire : corticothérapie
- infection pulmonaire invasive à *Aspergillus* et *Scedosporium*
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
  - o maladie aiguë du greffon contre l'hôte cutanée
  - o maladie chronique du greffon contre l'hôte digestive : corticothérapie au long cours
  - o tubulopathie rénale modérée à l'amblyopie
  - o cystite hémorragique au bacille de Koch
  - o ostéonécrose aseptique des genoux et des hanches

**Etat actuel** : vivant, greffé et suivi au CHU de Nancy

**Niveau d'études** : poursuit ses études en 6ème

## 10°/ Observation 10

### *a) Histoire du patient 10*

Le patient 10 est un garçon né en 2012. Il a présenté initialement des poly-adénopathies résistantes à différents traitements antibiotiques. Cette problématique a nécessité de nombreuses consultations aux urgences pédiatriques.

Devant l'évolution vers un abcès ganglionnaire cervical droit, une prise en charge hospitalière chirurgicale et une bi-antibiothérapie ne permettent pas la guérison de l'enfant. Le diagnostic microbiologique pose le diagnostic d'adénite fistulisée à *Serratia marcescens* (dans un contexte de grippe, de gastro-entérite aiguë à rotavirus et de colite à *Clostridium difficile*). Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique autosomique récessive est réalisé en 2015, à l'âge de 2 ans et 9 mois. Il s'agit d'une forme 47<sup>0</sup>. La protéine p47phox est ainsi manquante au cytosol des cellules phagocytaires. La mutation est retrouvée à l'état hétérozygote chez les deux parents de cet enfant.

Un traitement par itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole à doses préventives est initié. Il a depuis présenté plusieurs épisodes de bronchite, une anite, une fissure anale et une cytolyse hépatique modérée (<2N), imputée à la prophylaxie.

Ce patient est actuellement en maternelle où il présente une bonne adaptation. Il est toujours suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy.

*b) Synthèse du patient 10*

**Naissance :** 2012

**Errances diagnostiques initiales :**

- poly-adénopathies résistantes à différents traitements antibiotiques
- plusieurs passages par les urgences pédiatriques

**Mode de découverte initial :**

- abcès ganglionnaire cervical droit : intervention chirurgicale et antibiothérapie inefficaces
- présence de *Serratia marcescens* au prélèvement local
- contexte de grippe, GEA à Rotavirus et colite à *Clostridium difficile*

**Diagnostic :** 2015

**Age au diagnostic :** 2 ans et 9 mois

**Forme :** GSC AR (47<sup>0</sup>)

**Enzyme altérée :** absence de la protéine p47phox

**Complications au long cours :**

- bronchites à répétition
- anite et fissure anale
- cytolyse hépatique modérée (ASAT = 1,2N et ALAT = 1,8N)

**Etat actuel :** vivant, suivi au CHU de Nancy

**Niveau d'études :** en maternelle avec une bonne adaptation

## 11°/ Observation 11

### *a) Histoire du patient 11*

Le patient 11 est un garçon né en 1985. Il a présenté une bécégite à l'âge de 9 mois, traitée chirurgicalement.

En 1993, il est hospitalisé pour vomissements et diarrhées. Le scanner retrouve un abcès hépatique du segment VIII de 5cm de diamètre, évoluant défavorablement sous ceftriaxone, amikacine et métronidazole. Un drainage chirurgical s'impose et la microbiologie rapporte un *Staphylococcus aureus*. L'évolution est ensuite favorable sous antibiothérapie par téicoplanine.

Les antécédents familiaux concourent à suspecter une granulomatose septique chronique puisque sa mère et sa tante présentent également un antécédent de lupus discoïde chronique. Son cousin avait présenté quelques mois avant une salmonellose digestive sévère. Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique est posé à l'âge de 8 ans et 15 jours. Il s'agit d'une granulomatose septique chronique liée au chromosome X, de forme X<sup>+</sup>. La protéine gp91phox est présente en quantité normale mais elle n'est pas fonctionnelle. La mère vectrice est porteuse d'une double mutation faux-sens à l'état hétérozygote.

La prophylaxie recommandée par itraconazole et cotrimoxazole est réalisée. Le patient 11 n'a plus présenté de complication en rapport avec la granulomatose septique chronique avant l'âge de 30 ans. En 2015, il présente une duodénite associée à une pancolite modérée notamment du rectosigmoïde. Cette atteinte digestive Crohn-like est prise en charge par un traitement anti-inflammatoire par mésalazine et par une corticothérapie au long cours. L'évolution est progressivement favorable. Cette prise en charge s'est compliquée d'une iatrogénie importante en rapport avec la corticothérapie. En effet, il a présenté un syndrome de Cushing important et un syndrome anxio-dépressif nécessitant un traitement anxiolytique et antidépresseur. Quelques mois après, toujours dans les suites de la corticothérapie, une ostéonécrose de la tête fémorale gauche est apparue nécessitant une décharge totale pendant 1 mois.

Actuellement ce patient est chercheur en laboratoire. Il est désormais suivi dans les centres hospitalo-universitaires de Paris.

*b) Synthèse du patient 11*

**Naissance :** 1985

**Errances diagnostiques initiales :** bécégite à l'âge de 9 mois traitée chirurgicalement

**Mode de découverte initial :**

- abcès hépatique de 5cm de diamètre : drainage chirurgical (*Staphylococcus aureus*)
- ATCD familial de lupus discoïde chez sa mère et sa tante
- ATCD familial de bécégite et de salmonellose grave chez son cousin

**Diagnostic :** 1993

**Age au diagnostic :** 8 ans et 15 jours

**Forme :** GSC LX (X<sup>+</sup>)

**Enzyme altérée :** altération de la protéine gp91phox

**Parenté:** mère porteuse d'un lupus discoïde

**Complications au long cours :**

- duodénite et pancolite modérées, notamment du rectosigmoïde (mésalazine et corticoïdes)
- syndrome de Cushing en rapport avec la corticothérapie
- syndrome anxio-dépressif en rapport avec la corticothérapie
- ostéonécrose de la tête fémorale gauche : décharge pendant 1 mois

**Etat actuel :** vivant, suivi CHU de Paris

**Niveau d'études :** chercheur en laboratoire

## 12°/ Observation 12

### a) Histoire du patient 12

Le patient 12 est un garçon né en 1985. Il est le cousin du patient 11 et l'oncle du patient 02. Dans l'enfance, il a présenté 2 abcès de la marge anale drainés à 6 semaines de vie, une bécégite à 9 mois avec adénite axillaire gauche et il a été hospitalisé en 1993 pour une salmonellose digestive sévère à *Salmonella typhi murium* (entérocologie ulcéro-glaireuse érosive et inflammatoire avec aspect ulcéro-hémorragique sévère).

Le diagnostic génétique de granulomatose septique chronique liée au chromosome X est posé, en 1993, à l'âge de 8 ans et 9 mois. Il s'agit d'une forme X<sup>+</sup> où la protéine gp91phox est présente mais n'est pas fonctionnelle. Le diagnostic a pu être réalisé grâce aux antécédents personnels (abcès anaux, bécégite et salmonellose sévère) et aux antécédents familiaux (abcès hépatique chez le cousin où le diagnostic de granulomatose septique chronique a été posé, lupus discoïde chronique chez la mère et la tante du patient). La mère est porteuse d'une double mutation faux-sens à l'état hétérozygote.

Une prophylaxie antibactérienne et antifongique est réalisée par itraconazole et triméthoprime-sulfaméthoxazole. Depuis, de nombreuses complications sont survenues. Il s'agit d'une aphtose buccale itérative, de sinusites subaiguës dont une à *Staphylococcus hemolyticus* méti-R traitée par linézolide, de nombreux épisodes d'abcès péri-anaux et d'une fissure anale non opérée (pas de trajet fistuleux à l'IRM périnéale), de multiples granulomes cutanés dont l'un a été traité chirurgicalement et les autres ont été traités efficacement par isotrétinoïne et folliculites à répétition.

Il a également présenté 2 épisodes de méningite subaiguë non documentés, 3 épisodes de pyodermite à *Staphylococcus* à coagulase négative et une atteinte cutanée associant l'un des épisodes de pyodermite avec une staphylococcie péri-nasale, des lésions acnéiformes colonisées à *Staphylococcus aureus* et une éruption eczémato-psoriasiforme du visage et de la partie inférieure de l'abdomen justifiant un traitement par interféron gamma pendant 1 an.

Il a présenté une iatrogénie modérée à l'itraconazole avec l'apparition d'une hépatite chronique cytolytique et cholestatique (transaminases autour de 2N), qui s'est compliquée d'une hépatite aiguë cytolytique et cholestatique sans insuffisance hépatocellulaire associée (GGT = 13N et transaminases = 5N), traitée par acide ursodésoxycholique au long cours. L'évolution est favorable, avec un retour des marqueurs hépatiques au niveau de ceux de l'hépatite chronique. Les scanners de contrôle ont montré des nodules pulmonaires fluctuants ainsi qu'un emphysème centro-lobulaire prédominant aux sommets avec dilatation des bronches modérée. Une diminution de la DLCO est observée aux EFR, en rapport avec l'emphysème.

Aujourd'hui, ce patient est médecin. Il est toujours suivi au centre hospitalo-universitaire de Nancy mais le relais de sa prise en charge a été transféré à la médecine adulte, dans le service de médecine interne.



*b) Synthèse du patient 12*

**Naissance :** 1985

**Errances diagnostiques initiales :**

- deux abcès de la marge anale drainés à 6 semaines de vie
- bécégite à 9 mois avec adénite axillaire gauche
- salmonellose digestive sévère à *Salmonella typhi murium*

**Mode de découverte initial :**

- ATCD familiaux d'abcès hépatique et bécégite chez son cousin
- ATCD familiaux de lupus discoïde chez sa mère et sa tante
- ATCD personnel d'abcès anaux drainés, de bécégite et de salmonellose sévère

**Diagnostic :** 1993

**Age au diagnostic :** 8 ans et 9 mois

**Forme :** GSC LX (X<sup>+</sup>)

**Enzyme altérée :** altération de la protéine gp91phox

**Parenté:** mère porteuse d'un lupus discoïde

**Complications au long cours :**

- aphtose buccale itérative
- sinusites subaiguës dont une à *Staphylococcus hemolyticus* méti-R traitée par linézolide
- nombreux épisodes d'abcès péri-anaux et fissure anale non opérée (sans fistulisation)
- multiples granulomes cutanés : un traité chirurgicalement et les autres par isotrétinoïne
- folliculites à répétition
- 2 épisodes de méningite subaiguë non documentés (composante inflammatoire probable)
- 3 épisodes de pyodermite à *Staphylococcus* à coagulase négative
- atteinte cutanée (pyodermite, staphylococcie, éruption eczémato-psoriasiforme) : IFN gamma
- hépatite chronique cytolytique et cholestatique, liée au traitement (transaminases à 2N)
- hépatite aiguë cytolytique et cholestatique : acide ursodésoxycholique
- nodules pulmonaires fluctuants
- emphysème centro-lobulaire prédominant aux sommets (EFR : diminution du DLCO en rapport)
- dilatation des bronches modérée

**Etat actuel :** vivant, suivi au CHU de Nancy

**Niveau d'études :** médecin

## 13°/ Observation 13

### *a) Histoire de la patiente 13*

La patiente 13 est une fille née en 1992. Elle a bénéficié d'un diagnostic biochimique de granulomatose septique chronique autosomique récessive en 1997, à l'âge de 4 ans et 4 mois.

Elle a présenté des otites chroniques à répétition ainsi qu'un cholestéatome droit ayant nécessité une greffe de tympan. Il en résulte une diminution de l'audition secondaire à une surdité de transmission. Devant la présence de granulomes pulmonaires et d'une insuffisance respiratoire restrictive progressive, l'indication d'une allogreffe géno-identique de cellules souches hématopoïétiques était posée.

Après conditionnement myéloablatif par busulfan et cyclophosphamide, la greffe, réalisée en 1997, était un succès. Elle n'a pas présenté de complications immédiates, notamment pas de maladie du greffon contre l'hôte. La surveillance à long terme retrouve une aménorrhée primaire en rapport avec l'insuffisance ovarienne (premiers signes pubertaires peu évolutifs), qui a justifié un traitement oestroprogestatif. Une thyroïdectomie totale est réalisée à 22 ans devant un carcinome papillaire multifocal de la thyroïde (classé pT1b au lobe droit et pT1a au lobe gauche). Un traitement complémentaire par IRA-thérapie est mis en place.

Actuellement, après des études de génie biologique, cette patiente est en recherche d'emploi. Elle est toujours suivie au centre hospitalo-universitaire de Nancy et est considérée comme guérie de la granulomatose septique chronique.

### *b) Synthèse de la patiente 13*

**Naissance :** 1992

**Diagnostic :** 1997

**Age au diagnostic :** 4 ans et 4 mois

**Forme :** GSC AR

**Complications au long cours :**

- otites chroniques à répétition
- cholestéatome : greffe de tympan et surdité de transmission séquellaire
- granulomes pulmonaires et insuffisance respiratoire restrictive
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (insuffisance respiratoire) :
  - o insuffisance ovarienne suite au conditionnement : traitement oestroprogestatif
  - o carcinome papillaire multifocal de la thyroïde : thyroïdectomie totale et IRA-thérapie

**Etat actuel :** vivante et greffée, suivie au CHU de Nancy

**Niveau d'études :** études supérieures scientifiques, en recherche d'emploi

### III - Résultats

#### A – Caractéristiques de l'échantillon

L'échantillon comprend tous les patients pris en charge par le service d'oncohématologie pédiatrique, situé au centre hospitalo-universitaire de Nancy, d'octobre 1977 à octobre 2017, soit depuis 40 ans. Les critères d'analyse comportent : l'âge du patient au diagnostic, l'année de découverte de la maladie, le génotype responsable de la granulomatose septique chronique, les complications avant diagnostic, les modalités permettant le diagnostic, les complications survenant après diagnostic (donc après chimioprophylaxie) et le devenir des patients. De plus, la recherche d'un lupus discoïde maternel est systématiquement réalisée.

L'échantillon de 13 patients est composé de 11 hommes (85% des cas) et 2 femmes (15% des cas). L'étude n'a permis d'analyser que 12 formes de granulomatose septique chronique dont 9 formes liées au chromosome X (75% des cas) et 3 formes autosomiques récessives (25% des cas). L'étude fonctionnelle des protéines des formes liées au chromosome X retrouve 4 formes X<sup>+</sup>, 4 formes X<sup>0</sup> et 1 forme X<sup>-</sup>.

Concernant l'âge au moment du diagnostic, il s'établit entre 2 mois 15 jours et 9 ans 7 mois. La médiane est de 3 ans et 3 mois. La moyenne est, quant à elle, de 4 ans, 3 mois et 12 jours avec un écart-type de 3 ans et 3 mois (51,4 mois +/- 39 mois). La présence d'un lupus discoïde maternel est retrouvée chez 3 patients (33% des formes liées au chromosome X) dont 2 sont atteints de la forme X<sup>+</sup> et 1 de la forme X<sup>0</sup>.

Temps (mois)	Patients participants (exposés)	Survenue de l'évènement (décès)	Patients exclus	Probabilité de survie	Intervalle de Rothman
12	12	1	0	91,67%	77,29% à 100%
229	5	1	6	73,33%	45,82% à 100%

Tableau 1 : Probabilité de survie selon la méthode de Kaplan-Meier

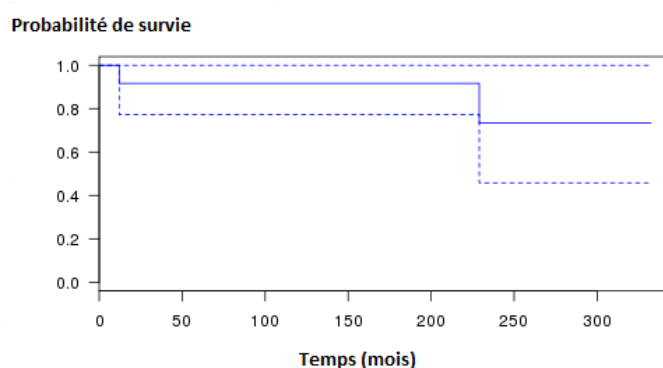


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier

A la fin de l'étude, on observe que 10 patients sont toujours en vie contre 2 patients décédés. L'un des patients est perdu de vue. Le recul médian est de 17 ans, 9 mois et 15 jours (213,5 mois). Le calcul de la survie globale, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, retrouve une probabilité cumulée de survie de 73%. Parmi les 9 patients vivants à la fin de l'étude pour lesquels on dispose d'éléments suffisants, on observe que tous les patients ont une vie sociale *a priori* non modifiée par la maladie : 4 patients ont une activité professionnelle conventionnelle (44,4% des cas), 3 autres poursuivent leurs études (33,3% des cas) et enfin les 2 derniers grandissent en s'adaptant correctement à leur environnement (22,2% des cas).

Patients	Année du diagnostic	Age au diagnostic	Type de GSC	Complications avant diagnostic	Modalités du diagnostic	Complications après diagnostic	Ensemble des complications survenues	Statut et âge (fin de l'étude)
07	1977	8 mois et 1 semaine	Inconnu	Inconnues	Inconnues	Pulmonaire	Inconnues	Décédé (19 ans)
03	1990	1 an et 3 mois	X <sup>0</sup>	Digestive, ganglionnaire et cutanée	Programmées : antécédents personnels	Cutanée, ganglionnaire et pulmonaire	Digestive, ganglionnaire, cutanée et pulmonaire	Vivant (29 ans)
11	1993	8 ans et 15 jours	X <sup>+</sup>	Ganglionnaire	Hospitalisation : abcès hépatique à <i>S aureus</i>	Digestive, endocrinologique, psychiatrique, orthopédique et iatrogénique	Ganglionnaire, hépatique, digestive, endocrinologique, psychiatrique, orthopédique et iatrogénique	Vivant (31 ans)
12	1993	8 ans et 9 mois	X <sup>+</sup>	Ganglionnaire et digestive	Programmées : antécédents personnels et familiaux	ORL, digestive, hépatique, cutanée, pulmonaire, neurologique et iatrogénique	Digestive, ganglionnaire, ORL, hépatique, cutanée, pulmonaire, neurologique et iatrogénique	Vivant (32 ans)
13	1997	4 ans et 4 mois	AR	Inconnues	Hospitalisation : atteinte pulmonaire non étiquetée	Endocrinologique, thyroïdienne, ORL, pulmonaire et iatrogénique (contexte d'allogreffe)	Inconnues	Vivante (25 ans)
08	1998	3 ans et 3 mois	AR (22)	Inconnues	Hospitalisation : abcès hépatiques à <i>S aureus</i>	Digestif, pulmonaire, ganglionnaire, sepsis et GVH	Inconnues	Décédée (14 ans)
04	2001	6 ans et 10 mois	X <sup>-</sup>	IMF, ORL, cutanée, digestive et urinaire	Hospitalisation : infection systémique à <i>Serratia marcescens</i> et SAMR	Digestive, pulmonaire, hépatique et iatrogénique	IMF, ORL, cutanée, digestive, urinaire, sepsis, hépatique, pulmonaire et iatrogénique	Vivant (23 ans)
06	2003	1 an et 10 mois	X <sup>+</sup>	Ganglionnaire, ORL et digestive	Hospitalisation : pneumopathie bilatérale à <i>B cepacia</i> et uvéite antérieure droite	Digestive et ORL	Ganglionnaire, ORL, digestive, pulmonaire et ophtalmologique	Vivant (16 ans)
05	2003	9 ans et 7 mois	X <sup>0</sup>	Pulmonaire, digestive et urinaire	Hospitalisation : abcès du muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche et pneumopathie bilatérale	Psychiatrique, cutanée, ganglionnaire, pulmonaire et iatrogénique	Pulmonaire, digestive, urinaire, cutanée, psychiatrique, ganglionnaire et iatrogénique	Vivant (23 ans)
09	2007	1 an et 10 mois	X <sup>0</sup>	Inconnues	Inconnues	Pulmonaire, iatrogénique, GVH, urinaire et orthopédique	Inconnues	Vivant (12 ans)
01	2008	6 ans et 4 mois	X <sup>0</sup>	Cutanée, pulmonaire, ORL et urinaire	Programmées : antécédents personnels	Cutanée, ganglionnaire et pulmonaire	Inconnues	Perdu de vue
10	2015	2 ans et 9 mois	AR (47 <sup>0</sup> )	Ganglionnaire	Hospitalisation : adénite fistulisée à <i>S marcescens</i>	Pulmonaire, digestif, hépatique et iatrogénique	Ganglionnaire, pulmonaire, hépatique et iatrogénique	Vivant (5 ans)
02	2016	2 mois et 15 jours	X <sup>+</sup>	Aucune	Programmées : antécédents familiaux et dépistage génétique post-natal	Digestive	Digestive	Vivant (1 an)

Tableau 2 : Ensemble des patients pris en charge par le centre hospitalo-universitaire de Nancy du 1<sup>er</sup> octobre 1977 au 1<sup>er</sup> octobre 2017

### ***B - Modalités du diagnostic de granulomatose septique chronique***

Le diagnostic s'est fait au décours d'une infection sévère chez 7 patients, à la suite d'infections atypiques mais caractéristiques de la maladie chez 3 patients et, enfin, 1 patient a été diagnostiqué lors d'un dépistage néonatal dans le contexte de mère vectrice connue.

La moitié des formes  $X^+$  ont présenté une infection sévère ayant permis d'évoquer le diagnostic. Deux tiers des formes  $X^0$  sont diagnostiquées en dehors d'une infection sévère ou atypique. La seule forme  $X^-$  a été découverte lors d'une infection sévère généralisée. Les 3 formes autosomiques récessives ont été diagnostiquées au décours d'une infection sévère.

Les germes les plus fréquemment retrouvés lors du diagnostic sont *Serratia marcescens* et *Staphylococcus aureus*. Ces derniers associés à *Burkholderia cepacia* sont 3 germes caractéristiques de la granulomatose septique chronique, ils sont présents chez tous les patients hospitalisés, soit 55% des diagnostics (6 cas sur 11). Lors du diagnostic, la localisation infectieuse la plus habituelle est l'atteinte pulmonaire (3 cas sur 7, soit 43% des cas) mais les localisations multiples restent la règle. On note que la forme  $X^-$  a présenté l'infection la plus sévère au moment du diagnostic car généralisée.

L'année du diagnostic ne semble pas influencer sur les modalités du diagnostic hormis peut-être sur le dépistage génétique post-natal du plus jeune des patients. L'âge au diagnostic ne semble pas être prédictif de l'atteinte permettant le diagnostic de la maladie.

### ***C - Errances diagnostiques initiales***

Concernant les complications survenues avant diagnostic, on constate que les atteintes ganglionnaires et digestives sont les plus fréquemment retrouvées dans 56% des cas (5 patients sur 9) pour chaque localisation. On observe notamment que 44% des patients (4 cas sur 9) ont présenté un épisode de bécégite. La fréquence des abcès (cutanés ou anaux) à *Staphylococcus aureus* n'est pas négligeable puisqu'elle est de 33%.

Les atteintes survenant avant l'établissement du diagnostic de granulomatose septique chronique sont très variées. C'est dans la forme  $X^-$  que l'on constate le plus grand nombre d'atteintes de localisations différentes. Les patients porteurs des formes  $X^+$  et  $X^0$  semblent, quant à eux, en présenter moins que les autres. Tous les patients, porteurs d'une granulomatose septique chronique de type  $X^+$  qui ont présenté des complications, ont souffert d'une atteinte ganglionnaire. Seul le plus jeune des patients, porteur d'une forme  $X^+$ , est indemne de toute complication avant la découverte de la maladie.

On observe que les atteintes sont globalement peu sévères au début de la vie. Parmi les événements les plus graves, on rapporte 2 cas de pneumopathies et 1 salmonellose digestive sévère. L'année du diagnostic ne semble pas influencer sur les complications antérieures à la découverte de la maladie.

## *D - Complications survenues après le diagnostic de granulomatose septique chronique*

### 1°/ Localisations des complications

Concernant les complications survenues après l'établissement du diagnostic de la maladie, il apparaît une nette prédominance de l'atteinte pulmonaire (10 sur 13 soit 77% des cas).

La iatrogénie est significative chez 39% des patients (5 sur 13) avec une tubulopathie associée à une hypokaliémie sévère secondaire à la prise d'ambisome chez un patient, un syndrome de cushing et une ostéonécrose fémorale gauche secondaire à la prise de corticoïdes chez un autre patient, l'un d'eux a été victime d'une hépatite cytolytique et cholestatique aiguë nécessitant un traitement par acides biliaires au long cours, une jeune fille a présenté une insuffisance ovarienne et un cancer papillaire multifocal de la thyroïde en rapport avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, deux patients ont présenté un syndrome anxio-dépressif et deux ont présenté une maladie du greffon contre l'hôte. La iatrogénie dans son ensemble représente la deuxième cause de complications (7 sur 13 soit 54% des cas) avec notamment une atteinte hépatique modérée non significative dans la moitié des cas.

L'atteinte digestive est également importante puisque cette atteinte après diagnostic concerne 7 patients sur 13 (54% des cas également).

### 2°/ Germes en cause

On observe des atteintes staphylococciques fréquentes et 4 aspergilloses pulmonaires. Un patient présente une adénite suppurée à *Nocardia farcinica* et une tuberculose-maladie compliquée d'aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans*.

### 3°/ Complications inflammatoires

Les atteintes inflammatoires comportent deux méningites, une colite Crohn-like, plusieurs atteintes pulmonaires (souvent prédictives d'une future allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) et deux retards de croissance staturo-pondérale.

### 4°/ A propos du défaut protéique

L'atteinte pulmonaire est présente chez tous les patients porteurs de la forme  $X^0$  et l'atteinte digestive est présente chez tous les patients porteurs de la forme  $X^+$ . Les atteintes cutanées et ganglionnaires prédominent chez les patients porteurs d'une forme  $X^0$ . Les patients ayant vécu le plus longtemps correspondent à 2 formes  $X^+$  et à 1 forme  $X^0$ .

### 5°/ Morbidité

Une prise en charge psychiatrique s'est avérée nécessaire chez 2 patients porteurs de granulomatose septique chronique.

Chez les adultes vivants non greffés, on constate des complications principalement de nature inflammatoire. Il persiste une iatrogénie significative (hépatite cytolytique et cholestatique aiguë, ostéonécrose de la tête fémorale et cancer papillaire multifocal de la thyroïde) ainsi que de rares

infections sévères. Lorsque le diagnostic est réalisé après 2010, les enfants présentent des complications locales ou une iatrogénie non significative. Lorsque le diagnostic est réalisé entre 2000 et 2010, les atteintes comprennent une aspergillose, une pneumopathie et un retard de croissance staturo-pondéral. Lorsque le diagnostic est réalisé avant l'an 2000, on constate la survenue de 2 décès, la réalisation d'une greffe de moelle osseuse et des complications inflammatoires.

Parmi les patients greffés, deux patients sur trois ont présenté une maladie du greffon contre l'hôte. L'un d'eux s'est malheureusement compliqué d'un sepsis sévère à *Staphylococcus aureus*, d'une spondylodiscite C7-T1 à *Geosmithia argillacea* et d'une aspergillose pulmonaire qui l'ont conduit au décès. L'autre a également présenté de nombreuses complications (cystite hémorragique, ostéonécrose aseptique des genoux et hanches, aspergillose pulmonaire avec *Scedosporium*) mais est actuellement vivant. La patiente, qui n'a pas présenté de maladie du greffon contre l'hôte, n'a présenté qu'une insuffisance ovarienne attendue et un carcinome papillaire multifocal de la thyroïde.

### ***E - Complications survenues tout au long de la vie des patients***

#### **1° / Caractéristiques des patients**

Les complications survenues tout au long de la vie des patients comportent les complications avant diagnostic, au moment du diagnostic et les complications après diagnostic. On dispose d'éléments suffisant chez 8 patients (en excluant uniquement le patient perdu de vue). Concernant les complications survenues tout au long de la vie chez ces patients, on constate que l'étendue de l'âge des patients à la fin de l'étude va de 1 à 32 ans avec une médiane à 26 ans. La moyenne d'âge actuel est de 20 ans +/- 11 ans. Il existe 50% de forme X<sup>+</sup>, 25% de forme X<sup>0</sup>, 12,5% de forme X<sup>-</sup> et 12,5% de forme 47<sup>0</sup>.

#### **2° / Les différentes localisations**

L'atteinte digestive est prédominante puisque les 8 patients dont on dispose de l'ensemble des informations sont touchés. On note une atteinte plus sévère des formes X<sup>+</sup>.

L'atteinte pulmonaire touche 75% des patients sans distinction de forme de la maladie (25% des patients épargnés sont porteurs d'une forme X<sup>+</sup>).

La fréquence est similaire pour l'atteinte ganglionnaire (mais elle ne concerne pas la forme X<sup>-</sup>). On constate notamment la survenue de bécégites chez 50% des patients, ce qui est un peu plus élevé que dans la littérature, puisque le Haut Conseil de la Santé Publique en 2017, <sup>[94]</sup> a estimé que la prévalence de bécégite dans la granulomatose septique chronique après vaccination était de l'ordre de 20 à 30%.

L'atteinte cutanée est souvent retrouvée dans les formes liées au chromosome X (notamment dans toutes les formes X<sup>0</sup>), mais elle est absente de la forme autosomique récessive 47<sup>0</sup>.

L'atteinte hépatique est composée de complications iatrogéniques dans 75% des cas. Elle consiste en une hépatite cytolytique et cholestatique modérée. Des complications aiguës sont aussi observées, concomitamment ou non aux atteintes iatrogéniques. Certains patients cumulent ces deux atteintes.

Les atteintes ORL sont davantage observées dans les formes X<sup>+</sup> et X<sup>-</sup>.



L'atteinte ophtalmologique qui a entraîné une cécité monoculaire droite chez l'un des patients concerne une forme X<sup>+</sup> et est liée à un retard diagnostique.

Les atteintes urinaires sont rares et n'ont pas concerné la forme autosomique récessive, ni la forme X<sup>+</sup>.

Les autres atteintes sont encore plus rares (endocrinologique, orthopédique et neurologique) et touchent les patients les plus âgés de l'étude.

Seul le patient porteur d'une forme X<sup>-</sup> a présenté un épisode de sepsis et d'infection materno-fœtale, pouvant suggérer une forme plus sévère de la maladie.

### 3°/ La iatrogénie

La iatrogénie concerne 62,5% des patients. De plus, l'atteinte psychiatrique concerne 25% des patients. Les atteintes iatrogéniques sont composées d'une atteinte rénale, d'une atteinte cutanée, d'une atteinte orthopédique et d'une atteinte endocrinologique, en plus des atteintes hépatiques préalablement évoquées.

### 4°/ Les différents germes retrouvés

En admettant raisonnablement que le patient 02 a présenté un abcès de la marge anale à *Staphylococcus*, tous les patients ont ainsi présenté au moins un germe typique de la granulomatose septique chronique. Ainsi, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi murium* et *enteritidis*, *Nocardia farcinica*, la tuberculose et *Aspergillus nidulans* sont présents au sein de cette étude.

### 5°/ La morbidité

Parmi les complications les plus sévères (potentiellement fatales) survenues après la mise en place d'une prophylaxie anti-infectieuse adaptée, on observe une aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans*, deux épisodes de méningite, et une tubulopathie transitoire d'origine médicamenteuse avec hypokaliémie sévère. On constate la survenue de complications inflammatoires comme des retards de croissance staturo-pondérale, une maladie digestive Crohn-like, des dilatations des bronches, des emphysèmes, des hépatites cytolytiques et cholestatiques et des nodules pulmonaires. Le nombre de complications est corrélé à l'âge actuel. Dès le diagnostic posé, on constate une nette diminution des complications infectieuses, potentiellement graves, typiques de la granulomatose septique chronique.

## IV - Discussion

### A - Introduction

L'étude réalisée retrouve une nette prédominance masculine des patients atteints de granulomatose septique chronique ainsi qu'une majorité de formes récessives liées au chromosome X, ce qui est cohérent avec les données de la Littérature.<sup>[230]</sup> On observe une fréquence anormalement élevée de formes X<sup>+</sup> qui s'explique par la présence de trois cas issus d'une même famille. Concernant l'âge au moment du diagnostic, la médiane est de 3,25 ans contre 1,9 an dans l'étude du CEREDIH réalisée en 2011<sup>[16]</sup> et la moyenne de 4 ans, 3 mois et 12 jours est identique à celle évoquée par Mouy en 1989<sup>[159]</sup> (confirmant la survenue du diagnostic, en moyenne, avant l'âge de 5 ans). L'intégralité des patients ont été diagnostiqués dans l'enfance avant l'âge de 10 ans.

### B - Le diagnostic

Au moment du diagnostic, 60% des patients ont présenté une infection sévère et tous avaient été victimes de complications caractéristiques de la granulomatose septique chronique. Le diagnostic est souvent réalisé en milieu hospitalier lors d'infections sévères caractéristiques. Un certain retard diagnostique engendre parfois des complications irréversibles. Le patient le plus jeune a pu bénéficier d'un diagnostic génétique avant l'apparition de la moindre complication, grâce aux antécédents familiaux.

Les germes les plus fréquemment retrouvés lors du diagnostic sont typiques de la granulomatose septique chronique. Il s'agit de *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* et *Staphylococcus aureus*. La localisation la plus habituelle est l'atteinte pulmonaire bien que les localisations restent multiples.

Ces modalités de diagnostic suggèrent que, selon le génotype de la maladie, il existe des phénotypes de sévérités différentes parmi les formes liées au chromosome X. Dans cette étude, la forme X<sup>-</sup> paraît plus sévère alors que la forme X<sup>0</sup> semble la moins agressive au moment du diagnostic. L'année du diagnostic peut influencer sur le dépistage génétique post-natal réalisé chez le patient le plus jeune, avant l'apparition de complications, grâce aux progrès médicaux continus.

L'association entre lupus discoïde maternel et granulomatose septique chronique liée au chromosome X est souvent citée dans la Littérature.<sup>[47] [217]</sup> Cette association est présente dans notre étude à hauteur d'un tiers. En effet, 3 mères d'enfants porteurs de la forme liée au chromosome X en sont atteintes (3 cas sur 9).

La présence d'un lupus discoïde maternel est retrouvée chez un tiers des formes de granulomatose septique chronique liées au chromosome X. Cette association est souvent décrite dans la Littérature.

### C - Avant le diagnostic

Avant la réalisation du diagnostic de granulomatose septique chronique, on constate une fréquence importante d'épisodes de bécégite, ce qui est typique de la maladie.<sup>[28]</sup> Les atteintes ganglionnaire et digestive sont les plus fréquemment retrouvées. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que l'atteinte ganglionnaire est fréquente pendant l'enfance et que l'aire cervicale est touchée avec prédilection.<sup>[52]</sup> La fréquence des abcès (cutanés et anaux) est élevée et les premiers signes cliniques de la maladie apparaissent précocement (qu'il s'agisse d'abcès anaux à quelques semaines de vie ou d'une infection materno-fœtale), dans 70% des cas selon Winkelstein.<sup>[258]</sup>

Les atteintes survenant avant l'établissement du diagnostic sont très variées et c'est la forme X<sup>-</sup> qui semble à nouveau la plus sévère. Tous les patients porteurs d'une forme X<sup>+</sup> ont présenté des complications ganglionnaires. Les patients porteurs des formes X<sup>+</sup> et 47<sup>0</sup> semblent présenter moins de complications avant l'établissement du diagnostic. On observe même que le plus jeune des patients, porteur d'une forme X<sup>+</sup>, est indemne de toute complication avant la découverte de la maladie (ce qui est exceptionnel).

Les atteintes sont globalement typiques et peu sévères au début de la vie, ce qui peut expliquer ces errances diagnostiques initiales. Comme attendu, plus l'âge au moment du diagnostic est précoce et moins on recense de complications.

## *D - Après le diagnostic*

### *1°/ Introduction*

Un diagnostic précoce avant 3 ans est souvent possible grâce à l'apparition d'une complication sévère ou suite à un historique familial. Plus le diagnostic est réalisé précocement et moins on observe de complications infectieuses à condition que l'observance au traitement soit bonne. La grande variété des complications persiste une fois le diagnostic de granulomatose septique chronique établi, malgré la mise en place d'une prophylaxie anti-infectieuse adaptée.

### *2°/ Localisations des complications*

On retrouve une nette prédominance de l'atteinte pulmonaire. La mort des deux patients de cette étude a pour point de départ une atteinte pulmonaire. La iatrogénie et l'atteinte digestive (connue pour être ubiquitaire)<sup>[134]</sup> sont respectivement les deuxième et troisième complications les plus fréquemment représentées. La iatrogénie hépatique est présente dans la moitié des cas mais elle est rarement significative (les cytolyses <5N ne relevant que d'une simple surveillance). Cela justifie les contrôles biologiques de suivi tous les 6 mois.

On observe deux cas d'aspergillose pulmonaire invasive. L'un chez un patient né en 1977 et l'autre né en 1994. Le premier est décédé suite à l'arrêt de sa prophylaxie antifongique et le second est vivant, il suit une prise en charge médicale globale. Cela montre, une fois de plus, l'importance d'une bonne observance du traitement. L'adolescence reste un âge où l'observance est la moins bonne.

Parmi les patients porteurs d'Aspergillose avérée, l'atteinte est systématiquement pulmonaire, comme décrit dans la littérature, notamment chez Cohen en 1981 (qui évoquait 82% d'atteinte pulmonaire disséminée et 50% de décès malgré un traitement adapté).<sup>[43]</sup> Il en est de même chez les patients greffés, dont l'atteinte pulmonaire a systématiquement motivé la greffe. Ainsi, la fréquence et la sévérité des atteintes pulmonaires justifient le suivi médical rapproché qui est préconisé.

### *3°/ Germes responsables des complications*

Les infections caractéristiques de la granulomatose septique chronique diminuent drastiquement après la mise sous chimioprophylaxie, excepté chez un patient qui cumule adénite suppurée à *Nocardia farcinica* et tuberculose-maladie qui se complique d'aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans*. La tuberculose est réputée typique de la maladie<sup>[28]</sup> tout comme la nocardiose et l'aspergillose. Ainsi, l'association de *Nocardia* et *Aspergillus* est fréquente dans la littérature,

notamment chez les patients sous stéroïdes au long cours, mais aucune étude n'a mis en évidence de lien entre nocardiose, aspergillose et tuberculose. Il s'agit visiblement d'un contage malheureux pour ce patient.

Il persiste des atteintes staphylococciques qui restent localisées. Cela renforce le fait qu'une bonne observance du traitement prophylactique est indispensable.

L'aspergillose est une infection grave retrouvée fréquemment dans la granulomatose septique chronique, elle est présente chez 4 cas dans cette étude. Elle reste la principale cause de décès des patients porteurs de granulomatose septique chronique comme le montre les deux décès de cette étude. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas permis la guérison chez l'un de ces patients qui est décédé d'une aspergillose pulmonaire associée à une spondylodiscite à *Geosmithia argillacea* et à un sepsis sévère à *Staphylococcus aureus*; trois germes réputés dans la granulomatose septique chronique.

Il est à noter qu'un patient allogreffé l'a été pour aspergillose pulmonaire et scedosporiose, un germe atypique possible dans cette maladie.<sup>[251]</sup>

#### 4°/ Complications inflammatoires

Les atteintes inflammatoires se développent chez les patients les plus âgés (méningites, colite Crohn-like et atteintes pulmonaires). On observe aussi un retard de croissance staturo-pondéral chez 2 patients avant d'atteindre l'âge adulte. L'atteinte neurologique, rare, ne s'est présentée que chez le patient vivant le plus âgé. Une composante inflammatoire est évoquée, en l'absence de germe retrouvé notamment. L'atteinte inflammatoire prend une part de plus en plus importante avec les années grâce à l'amélioration de l'espérance de vie. Chez les adultes vivants non greffés, on constate des complications principalement de nature inflammatoire mais il persiste une iatrogénie importante et de rares infections sévères.

#### 5°/ Sur le plan protéique

En l'an 2000, Winkelstein<sup>[258]</sup> et Segal<sup>[217]</sup> ont montré que la granulomatose septique chronique était de pronostic plus défavorable dans sa forme liée au chromosome X que dans sa forme autosomique récessive. Cette étude semble concordante avec les données de la Littérature.

En ce qui concerne les sous-formes de granulomatose septique chronique liée au chromosome X, aucune étude pronostique n'a été réalisée. Notre étude suggérerait qu'il existe des différences de sévérité entre les sous-formes liées au chromosome X. Néanmoins, la taille de l'échantillon ne permet pas de conclure sur ce point. Une étude pronostique entre génotype et phénotype de grande ampleur serait nécessaire et intéressante pour étayer ce point.

#### 6°/ Morbi-mortalité

Les enfants, dont le diagnostic a été réalisé après 2010, présentent peu de complications invalidantes, elles sont locales ou en rapport avec une iatrogénie bien tolérée. Pour les patients diagnostiqués entre 2000 et 2010, les atteintes sont plus sévères (aspergillose, pneumopathie, retard de croissance staturo-pondéral). Enfin concernant les diagnostics réalisés avant l'an 2000, les atteintes sont plus sévères, on observe la survenue de 2 décès, la réalisation d'une greffe de moelle

osseuse et la présence de complications inflammatoires plus fréquentes. Ces résultats peuvent être liés aux progrès de la recherche scientifique mais aussi à l'augmentation de l'espérance de vie. En effet, plus un patient vit longtemps, plus il a de risques de présenter de nombreuses complications.

Parmi les patients greffés, la morbidité est principalement liée à une maladie du greffon contre l'hôte chronique (digestive, cutanée ou pulmonaire). Il existe également une certaine iatrogénie post-greffe de moelle osseuse chez une patiente, liée au conditionnement myéloablatif (insuffisance ovarienne et carcinome papillaire multifocal de la thyroïde). L'un des patients a présenté une ostéonécrose aseptique des genoux et des hanches en rapport avec les doses élevées de corticoïdes, qui a engendré des difficultés à la marche pendant plusieurs mois. Enfin, l'un des patients allogreffés est décédé d'une triple infection post-greffe : aspergillose pulmonaire, sepsis sévère à *Staphylococcus aureus* et spondylodiscite à *Geosmithia argillacea*.

Actuellement les traitements non myéloablatifs semblent bien moins se compliquer d'évènements indésirables mais le risque persiste néanmoins. En effet, Gungor<sup>[89]</sup> a montré en 2014 que malgré un régime de conditionnement non myéloablatif, le risque d'échec de greffe et de maladie du greffon contre l'hôte (aiguë ou chronique) persistait dans une moindre mesure. En 2016, Cain<sup>[29]</sup> a analysé les résultats à long terme de 22 patients après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle retrouvait plusieurs complications : des décès, des dysfonctionnements endocriniens (retard statural, maladie de Basedow et autres hyperthyroïdies, insuffisance gonadique, puberté prématurée, retard d'âge osseux et ostéoporose), l'apparition de troubles de l'apprentissage (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité notamment) et un épisode de convulsion ayant entraîné une lésion cérébrale et un retard global du développement.

## *E - Tout au long de la vie des patients*

### *1° / Localisations des complications*

Tout au long de la vie des patients toujours vivants, on constate que l'atteinte digestive est largement prédominante, comme évoqué dans la Littérature. Toutes les formes de granulomatose septique chronique sont concernées (avec notamment une atteinte plus sévère des formes X<sup>+</sup>).

L'atteinte pulmonaire vient en seconde position, ce qui est fréquent, la Littérature estimant qu'une infection pulmonaire est documentée dans près de 80% des cas dans l'histoire de la maladie du patient.<sup>[135] [217]</sup>

La fréquence est similaire pour l'atteinte ganglionnaire, mais elle ne concerne pas la forme X<sup>-</sup>. On constate la survenue de bécégites chez les patients les plus âgés uniquement. En effet, la réalisation du BCG était obligatoire depuis 1950 et elle s'est terminée en juillet 2007. Actuellement, pour les enfants à faible exposition au bacille tuberculeux, la balance entre les bénéfices et les risques a été jugée défavorable à la vaccination. Il persiste néanmoins une recommandation forte de vaccination précoce des enfants à risque élevé de tuberculose. La granulomatose septique chronique reste une contre-indication formelle à ce vaccin.

L'atteinte cutanée est souvent retrouvée dans les formes liées au chromosome X (notamment dans toutes les formes X<sup>0</sup>), mais elle est absente de la forme autosomique récessive. Elle est souvent retrouvée dans le passé infectieux des patients.<sup>[257]</sup>

L'atteinte hépatique est principalement composée de complications iatrogéniques (hépatite cytolytique et cholestatique modérée) en plus des complications aiguës. Certains patients cumulent ces deux atteintes.

L'atteinte ophtalmologique qui a entraîné une cécité monoculaire droite chez un patient concerne une forme  $X^+$  et est liée à un retard diagnostique. Les atteintes ORL sont plus fréquentes dans les formes  $X^+$  et  $X^-$ . Les atteintes urinaires sont rares et n'ont pas concerné la forme autosomique récessive, ni la forme  $X^+$ .

Les autres atteintes sont encore plus rares (endocrinologique, orthopédique et neurologique) et touchent les patients les plus âgés de l'étude. Seul le patient porteur d'une forme  $X^-$  a présenté un épisode de sepsis et d'infection materno-fœtale, pouvant suggérer une forme plus sévère de la maladie. Il est reconnu que les patients peuvent présenter des septicémies bien que les infections localisées soient la règle. <sup>[75] [83] [218] [225] [258]</sup>

La iatrogénie a une place majeure dans la survenue de complications chez les patients porteurs de granulomatose septique chronique. Elle concerne presque les deux tiers des patients et comporte des atteintes rénale, cutanée, orthopédique et endocrinologique, en plus des atteintes hépatiques. De plus, l'atteinte psychiatrique (qui est iatrogénique dans cette étude) touche 25% des patients.

## 2°/ Germes rencontrés

Tous les patients ont présenté au moins un germe typique de la granulomatose septique chronique (*Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi murium* et *enteritidis*, *Nocardia farcinica*, la tuberculose et *Aspergillus nidulans*). Ces agents sont réputés fréquents dans la granulomatose septique chronique <sup>[258]</sup> tout comme la survenue de cas de bécégites.

## 3°/ Complications inflammatoires

L'espérance de vie augmentant, on observe alors un risque plus élevé de voir se développer des comorbidités. Ainsi, sont apparus des retards de croissance staturo-pondérale, une maladie digestive Crohn-like, des dilatations des bronches, des emphysèmes, des hépatites cytolytiques et cholestatiques (imputables au traitement mais dont une composante inflammatoire ne peut être exclue formellement) et des nodules pulmonaires. Les atteintes inflammatoires digestive, cérébrale et pulmonaire avec formation de granulomes ont été maintes fois décrites. <sup>[150]</sup> Les retards pubertaires et l'atteinte digestive haute et basse Crohn-like observés dans cette étude correspondent probablement à cette inflammation chronique, parfois sub-clinique. Cette inflammation digestive est souvent évoquée dans la Littérature. <sup>[147]</sup> Les manifestations inflammatoires pulmonaires sont fréquentes et comprennent des nodules, des condensations parenchymateuses ou des infiltrats interstitiels diffus associés à des opacités en verre dépoli ou des bronchectasies. <sup>[211]</sup>

## 4°/ Défect protéique

La granulomatose septique chronique autosomique récessive est moins sévère que les formes liées au chromosome X. Cela est bien décrit par plusieurs études. <sup>[217] [258]</sup> Parmi les formes liées au chromosome X, on note une tendance à des complications différentes entre ces phénotypes. La

forme  $X^-$  semble plus sévère que les formes  $X^+$  et  $X^0$ . On constate au fur et à mesure des différences entre les formes  $X^+$ ,  $X^0$  et  $X^-$ . Cette étude suggère que les formes  $X^-$  seraient plus sévères que les autres formes liées au chromosome X, ce qui est contraire aux données de la Littérature. Ceci est probablement dû à la faiblesse de l'échantillon. Cela doit justifier d'études complémentaires sur un échantillon plus important pour savoir s'il existe une différence significative, selon le génotype de la maladie, dans l'expression phénotypique des formes liées au chromosome X et, le cas échéant, si cela modifie la prise en charge médicale des patients selon leur génotype.

#### 5°/ Pronostic des patients

L'étude montre que les principales complications, pouvant menacer le pronostic vital, sont survenues plus fréquemment au moment du diagnostic lors d'une infection sévère. Une fois le diagnostic réalisé et la prise en charge préventive de la maladie instaurée, la majorité des patients n'a plus présenté d'infections sévères et récidivantes. On observe néanmoins une aspergillose pulmonaire invasive à *Aspergillus nidulans*, deux méningites, et une tubulopathie avec hypokaliémie sévère qui auraient pu être mortelles. Ainsi des infections sévères et une iatrogénie non négligeable peuvent persister.

Parmi les patients allogreffés, les résultats de la greffe sont les suivants : 2 patients sont toujours en vie et 1 patient est décédé des suites de la greffe. Les 2 patients vivants mènent actuellement une vie subnormale et sont toujours régulièrement suivis. Les complications à long terme n'étant pas négligeables : un cancer multifocal de la thyroïde pour l'un et une ostéonécrose aseptique des membres inférieurs pour l'autre.

Le nombre de complications est corrélé à l'âge actuel. En effet, plus un patient vieillit et plus il a de possibilités de présenter un événement aigu ou chronique. Dès le diagnostic posé, on constate une nette diminution des complications infectieuses, potentiellement graves et typiques de la granulomatose septique chronique. Ainsi, un diagnostic réalisé précocement permet au patient de diminuer son risque de développer une complication infectieuse aiguë sévère. En revanche, les complications inflammatoires sont plus fréquentes (ceci étant probablement dû à l'amélioration de l'espérance de vie).

Cette étude n'a pas rapporté de manifestations dysimmunes comme il est parfois décrit dans diverses études (lupus, purpura thrombopénique auto-immun, myasthénie, arthrite juvénile, chorioretinite), probablement du fait du faible nombre de patient inclus. Une large majorité des patients sont vivants à la fin de l'étude dont deux cas ayant atteints la quatrième décennie, ce qui confirme les progrès actuels de la Recherche scientifique.

#### 6°/ Qualité de vie des patients

En ce qui concerne le niveau d'études, on observe que les patients sont enseignants, en collectivités non obligatoires (crèche ou maternelle), étudiant dans le secondaire, étudiants en études supérieures, chercheur en laboratoire et médecin. La granulomatose septique chronique, efficacement prise en charge, permet d'avoir un niveau de vie strictement normal et comparable à la population générale. Elle ne semble donc pas altérer les fonctions cognitives. Un dépistage précoce de la maladie permet donc d'en améliorer le pronostic et la qualité de vie.

## V - Conclusion

Le pronostic de la granulomatose septique chronique, initialement effroyable, s'est considérablement amélioré grâce au développement des connaissances et de la prise en charge globale, que ce soit sur le plan préventif ou curatif. Actuellement, les enfants porteurs de cette maladie chronique parviennent à atteindre l'âge adulte dans la grande majorité des cas. Une certaine morbi-mortalité persiste toujours malgré les progrès de la Recherche.

Ainsi cette étude est dans l'ensemble concordante avec les résultats issus de la Littérature, à l'exception de la fréquence plus élevée des formes de granulomatose septique chronique X<sup>+</sup>. Un dépistage précoce permet une diminution drastique des complications infectieuses sévères, potentiellement fatales. La morbidité persiste notamment du fait de complications inflammatoires, dont la prise en charge doit encore s'améliorer. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement curatif de la maladie qui présente encore des risques de complications non négligeables. Les patients vivants ont tous suivi des études supérieures ou sont en cours d'études. La qualité de vie et le pronostic de la maladie s'améliorent avec les années malgré la persistance d'une morbidité liée aux complications infectieuses et inflammatoires. Une étude plus approfondie des liens entre génotypes et phénotypes des formes liées au chromosome X serait intéressante. Une information médicale de qualité doit encore se développer et être communiquée pour améliorer encore et toujours la survie et la morbidité des patients.



# CONCLUSION

La granulomatose septique chronique, découverte il y a 60 ans, est une maladie récente. En effet, l'apparition des premiers antibiotiques dans les années 1940 a permis à ces patients de survivre à leur défaut génétique. Depuis lors, des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge de la maladie. Qu'il s'agisse de la découverte de la maladie, de la connaissance progressive de sa physiopathologie, de sa prise en charge préventive puis curative, les progrès ont été spectaculaires.

La granulomatose septique chronique fait partie des maladies orphelines très étudiées et est à la pointe de la recherche scientifique. Actuellement, la thérapie génique permet d'espérer une guérison définitive de la maladie. Les prochains résultats devraient paraître dans l'année à venir.

Devant la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de la granulomatose septique chronique, cette thèse a pour ambition de s'adresser à tout médecin en lien de près ou de loin avec cette maladie. Le but est d'apporter des informations validées par l'*Evidence Based Medicine* qui pourraient intéresser le médecin référent, les différents spécialistes médico-chirurgicaux ou le médecin traitant. Elle peut aussi être un support pour accompagner les patients et leur entourage en partenariat avec leurs médecins référents. J'espère qu'ils trouveront ici une réponse à leurs questions pour les accompagner tout au long de leur vie.

Ainsi se conclut ce travail de thèse où la recherche documentaire a toujours été une priorité pendant ces 6 dernières années. L'objectif était d'apporter des éléments solides d'informations médicales sur la maladie et sur sa prise en charge médicale globale afin que ce document puisse aider le plus grand nombre de personnes concernées par la granulomatose septique chronique.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**[1]**

Adinoff AD, Johnston Jr RB, Dolen J, South MA. Chronic granulomatous disease and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pediatrics* 1982;69(1):133-134

**[2]**

Ahlin A, Fasth A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Current Opinion Hematology* 2015;22(1):41-45

**[3]**

Alberti D, Borsellino A, Locatelli C, Nani R, Cheli M, Torre G, Notarangelo L, Locatelli G. Percutaneous transhepatic alcoholization: a new therapeutic strategy in children with chronic granulomatous disease and liver abscess. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(11):1081-1083

**[4]**

Aliabadi H, Gonzalez R, Quie PG. Urinary tract disorders in patients with chronic granulomatous disease. *The New England Journal of Medicine* 1989;321(11):706-708

**[5]**

Ambruso DR, Knall C, Abell AN, Panepinto J, Kurkchubasche A, Thurman G, Gonzalez-Aller C, Hiester A, de Boer M, Harbeck RJ, Oyer R, Johnson GL, Roos D. Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2000;97(9):4654-4659

**[6]**

Ament ME, Ochs HD. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *New England Journal of Medicine* 1973;288(8):382-387

**[7]**

Anderson-Cohen M, Holland SM, Kuhns DB, Fleisher TA, Ding L, Brenner S, Malech HL, Roesler J. Severe phenotype of chronic granulomatous disease presenting in a female with a de novo mutation in gp91-phox and a non familial, extremely skewed X chromosome inactivation. *Clinical Immunology* 2003;109(3):308-317

**[8]**

Aouba A, Terrier B, Arlet JB, Aaron L, Suarez F, Lefrère F, Hermine O. Treatment of profound anemia with erythropoietin and steroids in a patient with X-linked chronic granulomatous disease associated with MacLeod erythrocyte phenotype. *American Journal of Hematology* 2007;82(8):773-774

**[9]**

Arbuthnott JP, Coleman DC, de Azavedo JS. Staphylococcal toxins in human diseases. *Journal of Applied Bacteriology Symposium* 1990;Suppl:S101-S107

**[10]**

Ayliffe GAJ, Buckles A, Casewell MW, Cookson BD, Cox RA, Duckworth GJ, Griffiths-Jones A, Heathcock R, Humphreys H, Keane CT, Marples RR, Shanson DC, Slack R, Tebbs E. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *Journal of Hospital Infection* 1998;39(4):253-290

**[11]**

Azimi PH, Bodenbender JG, Hintz RL, Kontras SB. Chronic granulomatous disease in three female siblings. *Journal of American Medical Associations* 1968;206(13):2865-2870

**[12]**

Baehner RL, Nathan DG. Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease. *Science* 1967;155(3764):835-836

**[13]**

Baehner RL, Nathan DG, Karnovsky ML. Correction of metabolic deficiencies in the leukocytes of patients with chronic granulomatous disease. *The Journal of Clinical Investigation* 1970;49(5):865-870

**[14]**

Barese CN, Goebel WS, Dinauer MC. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2004;4(9):1423-1434 Review

**[15]**

Barry-Lane PA, Patterson C, van der Merwe M, Hu Z, Holland SM, Yeh ET, Runge MS. p47phox is required for atherosclerotic lesion progression in ApoE(-/-) mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2001;108(10):1513-1522

**[16]**

Beauté J, Mahlaoui N, Dudoit Y, Micol R, Le Mignot L, Hilpert S, de Vergnes N, Obenga G, Ben Slama L, Gathmann B, Kindle G, Boileau J, Heinz N, Korganow AS, Lutz P, Pasquali JL, Aladjidi N, Micheau M, Perel Y, Viallard JF, Bonnotte B, Briandet C, Couillaud G, Legrand F, Rohrlich PS, Decaux O, Gandemer V, Grosbois B, Le Gall E, Lemoine P, Aaron L, Hoarau C, Lebranchu Y, Jaussaud R, Munzer M, Marie-Cardine A, Vannier JP, Jacquot S, Tron F, Fieschi C, Galicier L, Malphettes M, Leverger G, Catherinot E, Coignard-Biehler H, Lanternier F, Chandesris O, Blanche S, Casanova JL, Debré M, Frange P, Moshous D, Mouy R, Neven B, Mouthon L, Amoura Z, Mathian A, Galanaud P, Lambotte O, Levy Y, Bernard F, Jeziorski E, Le Quellec A, Le Moing V, Jaccard A, Pigué C, Bordigoni P, Salmon A, Adoue D, Arlet P, Rubie H, Teira P, Hachulla E, Mazingue F, Barlogis V, Michel G, Schleinitz N, Deville A, Dulieu F, Monpoux F, Gardembas M, Pellier I, Bienvenu B, Boutard P, Hamidou M, Masseur A, Thomas C, Lassoued K, Marolleau JP, Pautard B, Royer B, Millot F, Demeocq F, Massot C, Sarrot-Reynaud F, Plantaz D, Bertrand Y, Kebaili K, Cozon G, Durieu I, Nove-Josserand R, Pavic M, Stephan JL, Donadieu J, Landais P, Lecuit M, Picard C, Suarez F, Lortholary O, Oksenhendler E, Hermine O, Fischer A. CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clinical Immunology* 2010;135(2):264-272

**[17]**

Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Mouy R, Gougerot-Pocidallo MA, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, Lortholary O. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011;30(1):57-62

**[18]**

Beckman JS. The physiological and pathological chemistry of nitric oxide. In : *Nitric oxide*, Lancaster L Jr, ed., Academic Press, New York London, pp.1-82

**[19]**

Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathology. *Physiological Reviews* 2007;87(1):245-313

**[20]**

Berendes H, Bridges RA, Good A. A fatal granulomatous of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minnesota Medicine* 1957;40(5):309-312

**[21]**

Bielski BHJ, Cabelli DE. Superoxide and hydroxyl radical chemistry in aqueous solution. In : *Active oxygen in chemistry*, Foote CS, Valentine JS, Greenberg A, Liebman JL, eds, Blackie Academic & Professional, London, New York, 1995, pp.66-10

**[22]**

Bjorgvinsdottir H, Ding C, Pech N, Gifford MA, Li LL, Dinauer MC. Retroviral-mediated gene transfer of gp91phox into bone marrow cells rescues defect in host defense against *Aspergillus fumigatus* in murine X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1997;89(1):41-48

**[23]**

Bolanowski A, Mannon RB, Holland SM, Malech HL, Aschan J, Palmblad J, Hale DA, Kirk AD. Successful renal transplantation in patients with chronic granulomatous disease. *American Journal of Transplantation* 2006;6(3):636-639

**[24]**

Brandrup F, Koch C, Petri M, Schiodt M, Johansen KS. Discoid lupus erythematosus-like lesions and stomatitis in female carriers of X-linked chronic granulomatous disease. *British Journal of Dermatology* 1981;104(5):495-505

**[25]**

Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical, pathological and laboratory features of a new syndrome. *American Journal of Diseases of Children* 1959;97(4):387-408

**[26]**

Briones MA, Josephson CD, Hillyer CD. Granulocyte transfusion: revisited. *Current Hematology Reports* 2003;2(6):522-527

**[27]**

Brzica Jr SM, Pineda AA, Taswell HF, Rhodes KH. Chronic granulomatous disease and the McLeod phenotype. Successful treatment of infection with granulocyte transfusions resulting in subsequent hemolytic transfusion reaction. *Mayo Clinic Proceedings* 1977;52(3):153-156

**[28]**

Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, Chapgier A, Filipe-Santos O, Feinberg J, Emile JF, Kutukculer N, Casanova JL. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120(1):32-38

**[29]**

Cain AN, Hanson IC, Forbes L, Seeborg FO, Noroski LM, Orange J, Rider NI, Shearer W, Leung K, Naik S, Gottschalk S, Allen C, Ahmed N, Sasa G, Omer B, Leen AM, Heslop HE, Krance RA, Martinez C. Long-term organ function in children following hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016;22(3):S239-S240

**[30]**

Cale CM, Morton L, Glodblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clinical and Experimental Immunology* 2007;148(1):79-84

**[31]**

Carlone NA, Cuffini AM, Ferrero M, Tullio V, Avetta G. Cellular uptake, and intracellular bactericidal activity of teicoplanin in human macrophages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989;23(6):849-859

**[32]**

Casimir CM, Bu-Ghanim HN, Rodaway AR, Bentley DL, Rowe P, Segal AW. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by deletion at a dinucleotide repeat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1991;88(7):2753-2757

**[33]**

Cathebras P, Sauron C, Morel F, Stasia MJ. An unusual case of sarcoidosis. *Lancet* 2001;358(9278):294

**[34]**

Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Gene therapy for combined immunodeficiency: are we there yet? *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117(6):1456-1465

**[35]**

Centers for Disease Control [CDC]. Follow-up on toxic-shock syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1980;29:441-445

**[36]**

Chatzipanagiotou S, Takou K, Perogamvros A. Cutaneous purulent aspergillosis in a young man with chronic granulomatous disease. *Mycoses* 1998;41(9-10):379-382

**[37]**

Chaumeil J, Le Baccon P, Wutz A, Heard E. A novel role for Xist RNA in the formation of a repressive nuclear compartment into which genes are recruited when silenced. *Genes & Development* 2006;20(16):2223-2237

**[38]**

Chin TW, Stiehm ER, Falloon J, Gallin JI. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1987;111(3):349-352

**[39]**

Chu J, Song HH, Zarembek KA, Mills TA, Gallin JI. Persistence of the bacterial pathogen *Granulibacter bethesdensis* in chronic granulomatous disease monocytes and macrophages lacking a functional NADPH oxidase. *The Journal of Immunology* 2013;191(6):3297-3307

**[40]**

Chusid MJ, Gelfand JA, Nutter C, Fauci AS. Letter: Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease. *Annals of Internal Medicine* 1975;82(5):682-683

**[41]**

Chusid MJ, Parillo JE, Fauci AS. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with *Mycobacterium fortuitum*. *Journal of the American Medical Association* 1975;233(12):1295-1296

**[42]**

Clark RA, Klebanoff SJ. Chemotactic factor inactivation by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *Journal of Clinical Investigation* 1979;64(4):913-920

**[43]**

Cohen MS, Isturiz RE, Malech HL, Root RK, Wilfert CM, Gutman L, Buckley RH. Fungal infection in chronic granulomatous disease: the importance of the phagocyte in defense against fungi. *American Journal of Medicine* 1981;71(1):59-66

**[44]**

Cole T, Pearce MS, Cant AJ, Cale CM, Goldblatt D, Gennery AR. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132(5):1150-1155

**[45]**

Collman RJ, Dickerman JD. Corticosteroids in the management of cystitis secondary to chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 1990;85(2):219-221

**[46]**

Craig DH, Chapman SK, Daff S. Calmodulin activates electron transfer through neuronal NO synthase reductase domain by releasing an NADPH-dependent conformational lock. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277(37):33987-33994

**[47]**

Cuny JF, Chauvel F, Schmutz JL, Bordigoni P, Weber M, Beurey J. Eruption « pseudo-lupique » chez une mère transmettrice de la granulomatose septique chronique liée à l'X. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 1990;117(10):713-718

**[48]**

Danziger RN, Goren AT, Becker J, Greene JM, Douglas SD. Outpatient management with oral corticosteroid therapy for obstructive conditions in chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1993;122(2):303-305

**[49]**

Dekker J, de Boer M, Roos D. Gene-scan method for the recognition of carriers and patients with p47(phox)-deficient autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Experimental Hematology* 2001;29(11):1319-1325

**[50]**

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Disease* 2008;46(12):1813-1821

**[51]**

De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, Balow JE, Barron KS, Turner ML, Gallin JI, Malech HL. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(6):1097-1103

**[52]**

Dilworth JA, Mandell GL. Adults with chronic granulomatous disease of childhood. *American Journal of Medicine* 1977;63(2):233-243

**[53]**

Dinauer MC, Gifford MA, Pech N, Li LL, Emshwiller P. Variable correction of host defense following gene transfer and bone marrow transplantation in murine X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 2001;97(12):3738-3745

**[54]**

Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GAP, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox) : gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *The Journal of Clinical Investigation* 1990;86(5):1729-1737

**[55]**

Dinauer MC, Pierce EA, Erickson RW, Muhlebach TJ, Messner H, Orkin SH, Seger RA, Curnutte JT. Point mutation in the cytoplasmic domain of neutrophil p22-phox cytochrome b subunit is associated with a nonfunctional NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1991;88(24):11231-11235

**[56]**

Dorman SE, Guide SV, Conville PS, DeCarlo ES, Malech HL, Gallin JI, Witebsky FG, Holland SM. Nocardia infection in chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(4):390-394



**[57]**

Dunogué B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Fouyssac F, Plantaz D, Gougerot-Pocidal MA, Masseur A, Durieu I, Blanche S, Hermine O, Lortholary O. Devenir des patients atteints de granulomatose septique chronique à l'âge adulte. Une étude rétrospective nationale de 80 cas. *La Revue de Médecine Interne* 2014;35(1):A46

**[58]**

Eckert JW, Abramson SL, Starke J, Brandt ML. The surgical implications of chronic granulomatous disease. *American Journal of Surgery* 1995;169(3):320-323

**[59]**

Emmendorffer A, Nakamura M, Rothe G, Spiekermann K, Lohmannmatthes ML, Roesler J. Evaluation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. *Cytometry* 1994;18(3):147-155

**[60]**

Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2003;2(6):364-369

**[61]**

European Society of Gene Therapy. One of three successfully treated CGD patients in a Swiss-German gene therapy trial died due to his underlying disease: a position statement from the European Society of Gene Therapy (ESGT). *The Journal of Gene Medicine* 2006;8(12):1435

**[62]**

Ezekowitz RA, Dinauer MC, Jaffe HS, Orkin SH, Newburger PE. Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma. *New England Journal of Medicine* 1988;319(3):146-151

**[63]**

Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2012;25(6):658-669

**[64]**

Fanconi S, Seger R, Gmür J, Willi U, Schaer G, Spiess H, Otto R, Hitzig WH. Surgery and granulocyte transfusion for life threatening infection in chronic granulomatous disease. *Helvetica Paediatrica Acta* 1985;40(4):277-284

**[65]**

Feld JJ, Hussain N, Wright EC, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Ahlawat S, Anderson V, Hilligoss D, Gallin JI, Liang TJ, Malech HL, Holland SM, Heller T. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 2008;134(7):1917-1926

**[66]**

Femling JK, Cherny VV, Morgan D, Rada B, Davis AP, Czirjak G, Enyedi P, England SK, Moreland JG, Ligeti E, Nauseef WM, DeCoursey TE. The antibacterial activity of human neutrophils and eosinophils requires proton channels but not BK channels. *The Journal of General Physiology* 2006;127(6):659-672

**[67]**

Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45(6):797-802

**[68]**

Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65(9):942-945

**[69]**

Fischer A, Segal AW, Seger RA, Weening RS. The management of granulomatous disease. *European Journal of Pediatrics* 1993;152(11):896-899

**[70]**

Fleurette J. Les flores microbiennes commensales de la peau et des muqueuses. In: Fleurette J, Freney J, Reverdy M-E, ed. *Antisepsie et désinfection*. Paris: Eska, 1995:362-403

**[71]**

Footo CS, Clennan EL. Properties and reactions of singlet dioxygen. In: *Active oxygen in chemistry*. Footo CS, Valentine JS, Greenberg A, Liebman JL, eds, Blackie Academic & Professional, London, New York, 1995, pp.104-140

**[72]**

Francke U, Ochs HD, De Martinville B, Giacalone J, Lindgren V, Disteché C, Pagon RA, Hofker MH, van Ommen GJB, Pearson PL, Wedgwood RJ. Minor Xp 21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa and McLeod syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 1985;37(2):250-267

**[73]**

Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, Eisenstein EM, Turner ML, DeCarlo ES, Starling JM, Holland SM. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *New England Journal of Medicine* 2003;348(24):2416-2422

**[74]**

Gallin JI, Malech HL, Melnick DA, Weening RS, Roos D, Wendt H, Woodman RC, Curnutte JT, Seger RA, Muhlebach T, Bourquin JP, Axtell RA, Boxer LA, Pierson CL, Anderson DC, Shearer WT, Rosenblatt HM, Torkildson JC, Baehner RL, Coates TD, Belani K, Quie PG, Valerius NH, Koch C, Pedersen FK, Hill HR, Shigeoka A, Fischer SH, Rosen H, Ochs HD, Fleming TR, Cunningham Rundles C, Hyatt A, Evrard H, Nathan C, Farber C, Ezekowitz RAB, Izu AE, Kramer SM, Jaffe HS. The International chronic granulomatous disease cooperative study group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *New England Journal of Medicine* 1991;324(8):509-516

**[75]**

Garcia-Eulate R, Hussain N, Heller T, Kleiner D, Malech HL, Holland SM, Choyke PL. CT and MRI of hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *American Journal of Roentgenology* 2006;187(2):482-490

**[76]**

Ghibaudi E, Laurenti E. Unraveling the catalytic mechanism of lactoperoxidase and myeloperoxidase. *European Journal of Biochemistry* 2003;270(22):4403-4412 Review

**[77]**

Gmunder FK, Seger RA. Chronic granulomatous disease: mode of action of sulfamethoxazole/trimethoprim. *Pediatric Research* 1981;15(12):1533-1537

**[78]**

Goldblatt D. Current treatment options for chronic granulomatous disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002;3(7):857-863

**[79]**

Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Journal of Infection* 2014;69(S1):S32-S35

**[80]**

Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russel-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1999;134(6):780-783

**[81]**

Goliotto M, O'Connor JB. Esophageal dysmotility in an adult with chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001;33(4):330-332

**[82]**

Greenberg D, Ammann AJ, Wara DW, Kaltreider HB. Immunity to *Aspergillus* in patients with chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1977;90(4):601-603

**[83]**

Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL, Miller G, Kleiner DE, Tenorio AR, Brinster L, Dorward DW, Murray PR, Holland SM. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathogens* 2006;2(4):e28

**[84]**

Greenberg DE, Goldberg JB, Stock F, Murray PR, Holland SM, Lipuma JJ. Recurrent *Burkholderia* infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-year experience at a large referral center. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(11):1577-1579

**[85]**

Greenberg DE, Shoffner AR, Zelazny AM, Fenster ME, Zarembek KA, Stock F, Ding L, Marshall-Batty KR, Wasserman RL, Welch DF, Kanakabandi K, Sturdevant DE, Virtaneva K, Porcella SF, Murray PR, Malech HL, Holland SM. Recurrent *Granulibacter bethesdensis* infections and chronic granulomatous disease. *Emerging Infectious Diseases* 2010;16(9):1341-1348

**[86]**

Guérin-Faubleé V, Brun Y. La résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques d'origine animale. *Revue de Médecine Vétérinaire* 1999;150(4):299-312

**[87]**

Gungor T, Engel-Bicik I, Eich G, Willi UV, Nadal D, Hossle JP, Seger RA, Steinert HC. Diagnostic and therapeutic impact of whole body positron emission tomography using fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in children with chronic granulomatous disease. *Archives of Disease in Childhood* 2001;85(4):341-345

**[88]**

Gungor T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, Schanz U. Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients. *Transplantation* 2005;79(11):1596-1606

**[89]**

Gungor T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, Vermont C, Ahmad I, Shaw PJ, Telles da Cunha JM, Schlegel PG, Hough R, Fasth A, Kentouche K, Gruhn B, Fernandes JF, Lachance S, Bredius R, Resnick IB, Belohradsky BH, Gennery A, Fischer A, Gaspar HB, Schanz U, Seger R, Rentsch K, Veys P, Haddad E, Albert MH, Hassan M. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014;383(9915):436-448

**[90]**

Haemmerich D, Wood BJ. Hepatic radiofrequency ablation at low frequencies preferentially heats tumour tissue. *International Journal of Hyperthermia* 2006;22(7):563-574

**[91]**

Hamasaki T, Sakano T, Kobayashi M, Sakura N, Ueda K, Usui T. Leukotriene B4 metabolism in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease: phorbol myristate acetate decreases endogenous leukotriene B4 via NADPH oxidase-dependent mechanism. *European Journal of Clinical Investigation* 1989;19(4):404-411

**[92]**

Hamzaoui-b'chir S, Larbi T, Ouni A, Jamoussi A, Ben Mutapha I, Bouslama K, M'rad S. Une granulomatose septique chronique compliquée d'une pneumocystose pulmonaire. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015;45(10):414-416

**[93]**

Hasebe T, Someya A, Nagaoka I. Identification of a splice variant mRNA of p40phox, an NADPH oxidase component of phagocytes. *FEBS Letters* 1999;455(3):257-261

**[94]**

Haut Conseil de la Santé Publique – Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques : Recommandations. 2012 pp 106-107 + 119 et Age optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons. 2017 p21.

**[95]**

Haynes AP, Fletcher J. Neutrophil function tests. *Bailliere's Clinical Haematology* 1990;3(4):871-887

**[96]**

Henderson WR, Klebanoff SJ. Leukotriene production and inactivation by normal, chronic granulomatous disease and myeloperoxidase-deficient neutrophils. *The Journal of Biological Chemistry* 1983;258(22):13522-13527

**[97]**

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New England Journal of Medicine* 2002;347(6):408-415

**[98]**

Heyworth PG, Curnutte JT, Rae J, Noack D, Roos D, van Koppen E, Cross AR. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2001;27(1):16-26

**[99]**

Heyworth PG, Noack D, Cross AR. Identification of a novel NCF-1 (p47-phox) pseudogene not containing the signature GT deletion: significance for A47<sup>0</sup> chronic granulomatous disease carrier detection. *Blood* 2002;100(5):1845-1851

**[100]**

Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resistance Updates* 1998;1(2):135-150

**[101]**

Hiramatsu K, Hanaki H. Glycopeptide resistance in staphylococci. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1998;11(6):653-658

**[102]**

Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2010;38(1):3-10

**[103]**

Holland SM. Chronic granulomatous disease: from a fatal disease to a curable one. In: Etzioni A, Ochs HD, editors. Primary immunodeficiency disorders: a historic and scientific perspective. Oxford: Elsevier Inc.; 2014. p. 151-70

**[104]**

Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet* 1966;1(7449):1225-1228

**[105]**

Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JI, Holland SM, Linton GF, Miller JA, Leitman SF, Read EJ, Malech HL. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *New England Journal of Medicine* 2001;344(12):881-888

**[106]**

Hsich E, Segal BH, Pagano PJ, Rey FE, Paigen B, Deleonardis J, Hoyt RF, Holland SM, Finkel T. Vascular effects following homozygous disruption of p47(phox) : An essential component of NADPH oxidase. *Circulation* 2000;101(11):1234-1236

**[107]**

Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Garcia-Eulate R, Ahlawat S, Koziel DE, Anderson V, Hillgoss D, Choyke P, Gallin JI, Liang TJ, Malech HL, Holland SM, Heller T. Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. *Hepatology* 2007;45(3):675-683

**[108]**

Ishibashi F, Nunoi H, Endo F, Matsuda I, Kanegasaki S. Statistical and mutational analysis of chronic granulomatous disease in Japan with special reference to gp91-phox and p22-phox deficiency. *Human Genetics* 2000;106(5):473-481

**[109]**

Janeway CA, Craig J, Davidson M, Downey W, Gitlin D, Sullivan JC. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic non-specific infection. *American Journal of Diseases of Children* 1954;88:388-392

**[110]**

Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(5):630-637

**[111]**

Johnston RB Jr, Baehner RL. Chronic granulomatous disease: correlation between pathogenesis and clinical findings. *Pediatrics* 1971;48(5):730-739

**[112]**

Johnston RB Jr, Baehner RL. Improvement of bactericidal activity in leukocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood Journal* 1970;35(3):350-355

**[113]**

Johnston RB Jr, McMurry JS. Chronic familial granulomatosis. Report of five cases and review of the literature. *American Journal of Diseases of Children* 1967;114(4):370-378

**[114]**

Jones LB, Mc Grogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, Goldblatt D, Parker L, Cant AJ. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clinical and Experimental Immunology* 2008;152(2):211-218

**[115]**

Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43(2):421-423

**[116]**

Jonsson S, Wallace RJ, Hull SI, Musher DM. Recurrent *Nocardia* pneumonia in an adult with chronic granulomatous disease. *The American Review of Respiratory Disease* 1986;133(5):932-934

**[117]**

Jublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, Shawker T, Choyke P, Kleiner DE, Schwartzentruber DJ, Chang R, DeCarlo ES, Holland SM. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Annals of Surgery* 2002;235(3):383-391

**[118]**

Kaplan EL, Laxdal T, Quie PG. Studies of polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic granulomatous disease of childhood: bactericidal capacity for streptococci. *Pediatrics* 1968;41(3):591-599

**[119]**

Kenney RT, Malech HL, Epstein ND, Roberts RL, Leto TL. Characterization of the p67phox gene: genomic organisation and restriction fragment length polymorphism analysis for prenatal diagnosis in chronic granulomatous disease. *Blood* 1993;82(12):3739-3744

**[120]**

Kishida KT, Hoeffler CA, Hu D, Pao M, Holland SM, Klann E. Synaptic plasticity deficits and mild memory impairments in mouse models of chronic granulomatous disease. *Molecular and Cellular Biology* 2006;26(15):5908-5920

**[121]**

Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *Journal of Bacteriology* 1968;95(6):2131-2138

**[122]**

Kono H, Rusyn I, Yin M, Gäbele E, Yamashina S, Dikalova A, Kadiiska MB, Connor HD, Mason RP, Segal BH, Bradford BU, Holland SM, Thurman RG. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;106(7):867-872

**[123]**

Korman SH, Lebensart P, Shvil Y. Hydronephrosis caused by ureteric obstruction in chronic granulomatous disease: successful treatment by percutaneous nephrostomy and antibiotic therapy. *Journal of Pediatrics* 1990;116(5):740-742

**[124]**

Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, Uzel G, DeRavin SS, Priel DA, Soule BP, Zarembek KA, Malech HL, Holland SM, Gallin JI. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *The New England Journal of Medicine* 2010;363(27):2600-2610

**[125]**

Lazarus GM, Neu HC. Agents responsible for infection in chronic granulomatous disease of childhood. *Journal of Pediatrics* 1975;86(3):415-417

**[126]**

Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000;40(4):414-419

**[127]**

Lee BW, Yap HK. Polyarthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis & Rheumatology* 1994;37(5):773-776

**[128]**

Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE, Anderson VL, Uzel G, Malech HL, DeRavin SS, Wilks D, Venkatesan AM, Zerbe CS, Heller T, Holland SM. Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(5):694-700

**[129]**

Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. Gene Reviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993

**[130]**

Lekstrom-Himes JA, Holland SM, DeCarlo ES, Miller J, Leitman SF, Chang R, Baker AR, Gallin JI. Treatment with intralesional granulocyte instillations and interferon-gamma for a patient with chronic granulomatous disease and multiple hepatic abscesses. *Clinical Infectious Diseases* 1994;19(4):770-773

**[131]**

Leto TL, Lomax KJ, Volpp BD, Nunoi H, Sechler JMG, Nauseef WM, Clark RA, Gallin JI, Malech HL. Cloning of a 67-kD neutrophil oxidase factor with similarity to a non-catalytic region of p60c-src. *Science* 1990;248(4956):727-730

**[132]**

Leusen JHW, Bolscher BG, Hilarius PM, Weening RS, Kaulfersch W, Seger RA, Roos D, Verhoeven AJ. 156-Pro→Gln substitution in the light chain of cytochrome b558 of the human NADPH oxidase (p22-phox) leads to defective translocation of the cytosolic proteins p47-phox and p67-phox. *The Journal of Experimental Medicine* 1994;180(6):2329-2334

**[133]**

Leusen JHW, de Klein A, Hilarius PM, Ahlin A, Palmblad J, Edvard Smith CI, Diekmann D, Hall A, Verhoeven AJ, Roos D. Disturbed interaction of p21-rac with mutated p67-phox causes chronic granulomatous disease. *The Journal of Experimental Medicine* 1996;184(4):1243-1249

**[134]**

Levine S, Smith VV, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology* 2005;47(5):508-516

**[135]**

Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, Belohradsky BH. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1996;347(8996):220-223

**[136]**

Liese JG, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, Gahr M, Belohradsky BH. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 2000;137(5):687-693

**[137]**

Locatelli A, Béné MC, Zuily S, Angioi-Duprez K. Atteintes ophtalmologiques dans la granulomatose septique chronique. *Journal français d'ophtalmologie* 2013;36(9):789-795

**[138]**

Lomax KJ, Leto TL, Nunoi H, Gallin JI, Malech HL. Recombinant 47-kilodalton cytosol factor restores NADPH oxidase in chronic granulomatous disease. *Science* 1989;245(4916):409-412

**[139]**

Lopez FC, de Luna FF, Delgado MC, de la Rosa II, Valdezate S, Nieto JA, Casal M. Granulibacter bethesdensis isolated in a child patient with chronic granulomatous disease. *Journal of Infection* 2008;57(3):275-277

**[140]**

Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, Shawker T, Choyke P, Kleiner DE, Schwartzentruber DJ, Chang R, DeCarlo ES, Holland SM. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Annals of Surgery* 2002;235(3):383-391

**[141]**

Lugo-Reyes SO, Suarez F, Herbigneaux RM, Pacquement H, Réguerre Y, Rivière JP, Dr Suremain M, Rose Y, Feinberg J, Malahoui N, Fischer A, Blanche S, Casanova JL, Picard C, Bustamante J. Hodgkin lymphoma in two children with chronic granulomatous disease. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2011;127(2):543-544.e3

**[142]**

Mahlaoui N, Suarez F, Hermine O, Lortholary O, Blanche S, Fischer A. Granulomatose septique chronique : ce que nous savons et ce que nous ne savons pas encore. *Archives de Pédiatrie* 2011;18(5S1):H234-H235

**[143]**

Malech HL. Chronic granulomatous disease. In : Young NS, Gerson SL, High KA, editors. *Clinical hematology*. Philadelphia : Mosby-Elsevier;2006.p.748-57

**[144]**

Malech HL, Choi U, Brenner S. Progress toward effective gene therapy for chronic granulomatous disease. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2004;57(5):S27-S28

**[145]**

Malech HL, Maples PB, Whiting-Theobald N, Linton GF, Sekhsaria S, Vowells SJ, Li F, Miller JA, DeCarlo E, Holland SM, Leitman SF, Carter CS, Butz RE, Read EJ, Fleisher TA, Schneiderman RD, Van Epps DE, Spratt SK, Maack CA, Rokovich JA, Cohen LK, Gallin JI. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1997;94(22):12133-12138

**[146]**

Mandell GL, Hook EW. Leukocyte bactericidal activity in chronic granulomatous disease: correlation of bacterial hydrogen peroxide production and susceptibility to intracellular killing. *Journal of Bacteriology* 1969;100(1):531-532

**[147]**

Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114(2):462-468

**[148]**

Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, Yockey L, Darnell DN, Barnhart L, Daub J, Boris L, Rump AP, Anderson VL, Haney C, Kuhns DB, Rosenzweig SD, Kelly C, Zelazny A, Mason T, DeRavin SS, Kang E, Gallin JI, Malech HL, Olivier KN, Uzel G, Freeman AF, Heller T, Zerbe CS, Holland SM. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(8):1176-1183

**[149]**

Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;162(3):723-726

**[150]**

Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2009;104(1):117-124

**[151]**

Marples RR. Experimental staphylococcal infection in humans. In: McDonald A, Smith G, ed. *The staphylococci*. UK:BRL, aberdeen, 1981:73-81



**[152]**

Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, Rossi P, Gattorno M, Rabusin M, Azzari C, Dellepiane RM, Pietrogrande MC, Trizzino A, Di Bartolomeo P, Martino S, Carpino L, Cossu F, Locatelli F, Maccario R, Pierani P, Putti MC, Stabile A, Notarangelo LD, Ugazio AG, Plebani A, De Mattia D. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clinical Immunology* 2008;126(2):155-164

**[153]**

Martyn LJ, Lischner HW, Pileggi AJ, Harley RD. Choriorretinal lesions in familial chronic granulomatous disease of childhood. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1971;69:84-112

**[154]**

May J, Shannon K, King A, French G. Glycopeptide tolerance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1998;42(2):189-197

**[155]**

Migliavacca M, Assanelli A, Ferrua F, Cicalese MP, Biffi A, Frittoli M, Silvani P, Chidini G, Calderini E, Mandelli A, Camporesi A, Milani R, Farinelli G, Nicoletti R, Ciceri F, Aiuti A, Bernardo ME. Pioglitazone as a novel therapeutic approach in chronic granulomatous disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;137(6):1913-1915.e1

**[156]**

Mills EL, Rholl KS, Quie PG. X-linked inheritance in females with chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Investigation* 1980;66(2):332-340

**[157]**

Modlich U, Bohne J, Schmidt M, von Kalle C, Knoss S, Schambach A, Baum C. Cell-culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. *Blood* 2006;108(8):2545-2553

**[158]**

Morgenstern DE, Gifford MA, Li LL, Doerschuk CM, Dinauer MC. Absence of respiratory burst in X-linked chronic granulomatous disease mice leads to abnormalities in both host defense and inflammatory response to *Aspergillus fumigatus*. *The Journal of Experimental Medicine* 1997;185(2):207-218

**[159]**

Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1989;114(4Pt1):555-560

**[160]**

Mouy R, Ropert JC, Donadieu J, Hubert P, de Blic J, Revillon Y, Brunelle F, Schollet-Martin S, Descamps B, Debré M, Griscelli C, Fischer A. Granulomatose septique chronique révélée par une aspergillose pulmonaire néonatale. *Archives de Pédiatrie* 1995;2(9):861-864

**[161]**

Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, Griscelli C, Fischer A. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infection in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1994;125(6Pt1):998-1003

**[162]**

Mouy R, Vilmer E, Griscelli C. Infection aspergillaire et granulomatose septique chronique. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1984;14(11):566-571

**[163]**

Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, Schentag JJ, Gimbel JF, Apodaca A, Schwartz MA, Rakita RM, Wallace Jr RJ. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(3):313-318

**[164]**

Muhlebach TJ, Gabay J, Nathan CF, Erny C, Dopfer G, Schroten H, Wahn V, Seger RA. Treatment of patients with chronic granulomatous disease with recombinant human interferon-gamma does not improve neutrophil oxidative metabolism, cytochrome b558 content or levels of four anti-microbial proteins. *Clinical and Experimental Immunology* 1992;88(2):203-206

**[165]**

Murray HW, Rubin BY, Rothermel CD. Killing of intracellular *Leishmania donovani* by lymphokine-stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon-gamma is the activating lymphokine. *The Journal of Clinical Investigation* 1983;72(4):1506-1510

**[166]**

Myers MA, McPhail LC, Snyderman R. Redistribution of protein kinase C activity in human monocytes: correlation with activation of the respiratory burst. *Journal of Immunology* 1985;135(5):3411-3416

**[167]**

Nalidini L. Inserting optimism into gene therapy. *Nature Medicine* 2006;12(4):386-389

**[168]**

Neijens HJ, Frenkel J, De Muinck Keizer-Schrama SM, Dzoljic-Danilovic G, Meradji M, van Dongen JJ. Invasive *Aspergillus* infection in chronic granulomatous disease: treatment with itraconazole. *Journal of Pediatrics* 1989;115(6):1016-1019

**[169]**

Newburger PE, Cohen HJ, Rothchild SB, Hobbins JC, Malawista SE, Mahoney MJ. Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *The New England Journal of Medicine* 1979;300(4):178-181

**[170]**

Newburger PE, Skalnik DG, Hopkins PJ, Eklund EA, Curnutte JT. Mutation in the promoter region of the gene for gp91-phox in X-linked chronic granulomatous disease with decreased expression of cytochrome b558. *The Journal of Clinical Investigation* 1994;94(3):1205-1211

**[171]**

Nicas TI, Zeckel ML, Braun DK. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. *Trends in Microbiology* 1997;5(6):240-249

**[172]**

Noack D, Rae J, Cross AR, Ellis BA, Newburger PE, Curnutte JT, Heyworth PG. Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by defects in NCF-1, the gene encoding the phagocyte p47-phox: mutation not arising in the NCF-1 pseudogenes. *Blood* 2001;97(1):305-311

**[173]**

Noel N, Mahlaoui N, Blanche S, Suarez F, Coignard-Biehler H, Durieu I, Godeberge P, Sokol H, Catherinot E, Poiree S, Chapdelaine H, Dunogue B, Bodemer C, Marc Lecuit M, Alain Fischer A, Lortholary O, Hermine O. Efficacy and safety of thalidomide in patients with inflammatory manifestations of chronic granulomatous disease: A retrospective case series. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132(4):997-1000

**[174]**

Ochs HD, Igo RP. The NBT slide test: a simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carriers. *Journal of Pediatrics* 1973;83(1):77-82

**[175]**

Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Stein S, Siler U, Keohl U, Glimm H, Kühlcke K, Schilz A, Kunkel H, Naundorf S, Brinkmann A, Deichmann A, Fischer M, Ball C, Pilz I, Dunbar C, Du Y, Jenkins NA, Copeland NG, Lüthi U, Hassan M, Thrasher AJ, Hoelzer D, von Kalle C, Seger R, Grez M. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nature Medicine* 2006;12(4):401-409

**[176]**

Ott MG, Seger RA, Stein S, Siler U, Hoelzer D, Grez M. Advances in the treatment of chronic granulomatous disease by gene therapy. *Current Gene Therapy* 2007;7(3):155-161

**[177]**

Ozsahin H, von Planta M, Muller I, Steinert HC, Nadal D, Lauener R, Tuchschnid P, Willi UV, Ozsahin M, Crompton NE, Seger RA. Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized granulocytes, and liposomal amphotericin-B. *Blood* 1998;92(8):2719-2724

**[178]**

Parkos CA, Dinauer MC, Walker LE, Allen RA, Jesaitis AJ, Orkin SH. Primary structure and unique expression of the 22-kilodalton light chain of human neutrophil cytochrome b. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1988;85(10):3319-3323

**[179]**

Patino PJ, Rae J, Noack D, Erickson R, Ding J, de Olarte DG, Curnutte JT. Molecular characterization of autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by a defect of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) oxidase component p67-phox. *Blood* 1999;94(7):2505-2514

**[180]**

Paul B, Sbarra AJ. The role of the phagocyte in host-parasite interactions. 13. The direct quantitative estimation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in phagocytizing cells. *Biochimica Biophysica Acta* 1968;156(1):168-178

**[181]**

Pedersen FK, Johansen KS, Rosenkvist J, Tygstrup I, Valerius NH. Refractory *Pneumocystis carinii* infection in chronic granulomatous disease : successful treatment with granulocytes. *Pediatrics* 1979;64(6):935-938

**[182]**

Perfect JR, Savani DV, Durack DT. Uptake of itraconazole by alveolar macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37(4):903-904

**[183]**

von Planta M, Ozsahin H, Schrotten H, Stauffer UG, Seger RA. Greater omentum flaps and granulocyte transfusions as combined therapy of liver abscess in chronic granulomatous disease. *European Journal of Pediatric Surgery* 1997;7(4):234-236

**[184]**

Pogrebniak HW, Gallin JI, Malech HL, Baker AR, Moskaluk CA, Travis WD, Pass HI. Surgical management of pulmonary infections in chronic granulomatous disease of childhood. *Annals of Thoracic Surgery* 1993;55(4):844-849

**[185]**

Porter CD, Parkar MH, Levinsky RJ, Collins MKL, Kinnon C. X-linked chronic granulomatous disease: correction of NADPH oxidase defect by retrovirus-mediated expression of gp91-phox. *Blood* 1993;82(7):2196-2202

**[186]**

Quie PG, Kaplan EL, Page AR, Gruskay FL, Malawista SE. Defective polymorphonuclear-leukocyte function and chronic granulomatous disease in two femal children. *The New England Journal of Medicine* 1968;278(18):976-980

**[187]**

Quie PG, Verhoef J, Kim Y, Peterson PK. Host determinants of staphylococcal infections. In: McDonald A, Smith G, ed. *The staphylococci*. UK:BRL, Aberdeen, 1981:83-93

**[188]**

Quie PG, White JG, Holmes B, Good RA. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *The Journal of Clinical Investigation* 1967;46(4):668-679

**[189]**

Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, Curnutte JT. X-linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of respiratory burst oxidase. *American Journal of Human Genetics* 1998;62(6):1320-1331

**[190]**

Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, Potma EO, Warley A, Roes J, Segal AW. Killing activity of neutrophils in mediated through activation of proteases by K<sup>+</sup> flux. *Nature* 2002;416(6878):291-297

**[191]**

Reichenbach J, Lopatin U, Mahlaoui N, Beovic B, Siler U, Zbinden R, Seger RA, Galmiche L, Brousse N, Kayal S, Güngör T, Blanche S, Holland SM. Actinomyces in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49(11):1703-1710

**[192]**

de Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM, Cornu G, Sokal EM, Jacqmin P, De Beule K. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(2):404-408

**[193]**

Repine JE, White JG, Clawson CC, Holmes BM. Effects of Phorbol Myristate Acetate on the metabolism and ultrastructure of neutrophils in chronic granulomatous disease. *The Journal of Clinical Investigation* 1974;54(1):83-90

**[194]**

Richard B, Johnston JR. Screening test for the diagnosis of chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 1969;43(1):122-124

**[195]**

Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Human Gene Therapy* 2012;23(7):668-675

**[196]**

Roesler J, Brenner S, Bukovsky AA, Whiting-Theobald N, Dull T, Kelly M, Civin CI, Malech HL. Third-generation, self-inactivating gp91(phox) lentivector corrects the oxidase defect in NOD/SCID mouse-repopulating peripheral blood-mobilized CD34<sup>+</sup> cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 2002;100(13):4381-4390

**[197]**

Roesler J, Curnutte JT, Rae J, Barrett D, Patino P, Chanock SJ, Goerlach A. Recombination events between the p47-phox gene and its highly homologous pseudogenes are the main cause of autosomal recessive chronic granulomatous disease. *Blood* 2000;95(6):2155-2156

**[198]**

Roesler J, Koch A, Porksen G, von Bernuth H, Brenner S, Hahn G, Fischer R, Lorenz N, Gahr M, Rosen-Wolff A. Benefit assessment of preventive medical check-ups in patients suffering from chronic granulomatous disease (CGD). *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2005;11(6):513-521

**[199]**

Roos D, de Boer M, Köker MY, Dekker J, Singh-Gupta V, Ahlin A, Palmblad J, Sanal O, Kurenko-Deptuch M, Jolles S, Wolach B. Chronic granulomatous disease caused by mutations other than the common GT deletion in NCF1, the gene encoding the p47phox component of the phagocyte NADPH oxidase. *Human Mutation* 2006;27(12):1218-1229

**[200]**

Roos D, De Boer M, Kuribayashi F, Meishchl C, Weening RS, Segal AW, Ahlin A, Nemet K, Hossle JP, Bernatowska-Matuszkiewicz E, Middleton-Price H. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 1996;87(5):1663-81

**[201]**

Rosen-Wolff A, Soldan W, Heyne K, Bickhardt J, Gahr M, Roesler J. Increased susceptibility of a carrier of Xlinked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol* 2001;80(2):113-115

**[202]**

Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Immunology* 2008;28(S1):S67-S72

**[203]**

Rosh JR, Tang HB, Mayer L, Groisman G, Abraham SK, Prince A. Treatment of intractable gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease with cyclosporine. *Journal of Pediatrics* 1995;126(1):143-145

**[204]**

Ross JP, Holland SM, Gill VJ, DeCarlo ES, Gallin JI. Severe Burkholderia (*Pseudomonas*) *gladioli* infection in chronic granulomatous disease: report of two successfully treated cases. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21(5):1291-1293

**[205]**

Rossi F, Romeo D, Patriarca P. Mechanism of phagocytosis-associated oxidative metabolism in polymorphonuclear leucocytes and macrophages. *Journal of Reticuloendothelium Society* 1972;12(2):127-149

**[206]**

Royer-Pokora BL, Kunkel LM, Monaco AP, Goff SC, Newburger PE, Baehner RL, Cole FS, Curnutte JT, Orkin SH. Cloning the gene for an inherited disorder chronic granulomatous disease on the basis of its chromosomal location. *Nature* 1986;322(6074):32-38

**[207]**

Rüggeberg A, Deja M, Kaisers U, Steinmuller T, Keske U, Falke TK. Multiorganversagen bei septischer Granulomatose. *Anaesthesist* 2002;51(9):731-734

**[208]**

Rupec RA, Petropoulou T, Belohradsky BH, Walchner M, Liese JG, Plewing G, Messer G. Lupus erythematosus tumidus and chronic discoid lupus erythematosus in carriers of X-linked chronic granulomatous disease. *European Journal of Dermatology* 2000;10(3):184-189

**[209]**

Rusyn I, Kadiiska MB, Dikalova A, Kono H, Yin M, Tsuchiya K, Mason RP, Peters JM, Gonzalez FJ, Segal BH, Holland SM, Thurman RG. Phthalates rapidly increase production of reactive oxygen species in vivo: role of Kupffer cells. *Molecular Pharmacology* 2001;59(4):744-750

**[210]**

Sagami S, Tanaka S, Ueno Y, Nagai K, Hayashi R, Oka S, Ito M, Kitadai Y, Miki M, Doi T, Mizoguchi Y, Akira F, Nishiyama S, Kobayashi M, Chayama K. Colonic manifestations of chronic granulomatous disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83(5):SAB307

**[211]**

Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, Rivaud E, Pilmis B, Borie R, Crestani B, Tcherakian C, Suarez F, Dunogue B, Gougerot-Pocidal MA, Hurtado-Nedelec M, Dreyfus JF, Durieu I, Fouyssac F, Hermine O, Lortholary O, Fischer A, Couderc LJ. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *European Respiratory Journal* 2015;45(6):1613-1623

**[212]**

Samuels LD. Liver Scans in chronic granulomatous disease of childhood. *Pediatrics* 1971;48(1):41-50

**[213]**

Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports* 2003;5(6):501-505

**[214]**

Sbarra AJ, Karnovsky ML. The biochemical basis of phagocytosis. I. Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1959;234(6):1355-1362

**[215]**

Schaller J. Illness resembling lupus erythematosus in mothers of boys with chronic granulomatous disease. *Annals of Internal Medicine* 1972;76(5):747-750

**[216]**

Schäppi MG, Smith VV, Goldblatt D, Lindley KJ, Milla PJ. Colitis in chronic granulomatous disease. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84(2):147-151

**[217]**

Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):170-200

**[218]**

Segal BH, Decarlo ES, Kwon-chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(5):345-354

**[219]**

Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(11):1684-1688

**[220]**

Seeger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *British Journal of Haematology* 2008;140(3):255-266

**[221]**

Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, Flood T, Landais P, Muller S, Ozsahin H, Passwell JH, Porta F, Slavin S, Wulffraat N, Zintl F, Nagler A, Cant A, Fischer A. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a Survey of the European Experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100(13):4344-4350

**[222]**

Shapiro BL, Newburger PE, Klempner MS, Dinauer MC. Chronic granulomatous disease presenting in a 69-year-old man. *The New England Journal of Medicine* 1991;325(25):1786-1790

**[223]**

Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, Abinun M, Kuijpers TW, Masur H, Witebsky FG, Shea YR, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45(6):673-681

**[224]**

Sokol H, Suarez F, Meatchi T, Malamut G, Pocardo MA, Blanche S, Cellier C, Hermine O. Thalidomide as a treatment for refractory chronic granulomatous disease colitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2009;104(4):1069

**[225]**

Speert DP, Bond M, Woodman RC, Curnutte JT. Infection with *Pseudomonas cepacia* in chronic granulomatous disease: role of nonoxidative killing by neutrophils in host defense. *Journal of Infectious Diseases* 1994;170(6):1524-1531

**[226]**

Stasia MJ. The X<sup>+</sup> chronic granulomatous disease as a fabulous model to study the NADPH oxidase complex activation. *Médecine Sciences (Paris)* 2007;23(5):526-532

**[227]**

Stasia MJ, Bordigoni P, Floret D, Brion JP, Bost-Bru C, Michel G, Gatel P, Durant-Vital D, Voelckel MA, Li XJ, Guillot M, Maquet E, Martel C, Morel F. Characterization of six novel mutations in the CYBB gene leading to different sub-types of X-linked chronic granulomatous disease. *Human Genetics* 2005;116(1-2):72-82

**[228]**

Stasia MJ, Bordigoni P, Martel C, Morel F. A novel and unusual case of chronic granulomatous disease in a child with a homozygous 36-bp deletion in the CYBA gene (A22(0)) leading to the activation of a cryptic splice site in intron 4. *Human Genetics* 2002;110(5):444-450

**[229]**

Stasia MJ, Brion JP, Boutonnat J, Morel F. Severe clinical forms of cytochrome b-negative chronic granulomatous disease (X91-) in 3 brothers with a point mutation in the promoter region of CYBB. *Journal of Infectious Disease* 2003;188(10):1593-1604

**[230]**

Stasia MJ, Cathebras P, Lutz MF, Durieu I. Chronic-granulomatous disease. *Revue de Médecine Interne* 2009;30(3):221-232

**[231]**

Stasia MJ, Lardy B, Maturana A, Rousseau P, Martel C, Bordigoni P, Demareux N, Morel F. Molecular and functional characterization of a new X-linked chronic granulomatous disease variant (X91+) case with a double missense mutation in the cytosolic gp91phox C-terminal tail. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002;1586(3):316-330

**[232]**

Stasia MJ, Li XJ. Genetic and immunopathology of chronic granulomatous disease. Nox enzymes in immune cells issue. *Seminars in Immunopathology* 2008;30(3):209-235

**[233]**

Stein S, Siler U, Ott MG, Seger R, Grez M. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2006;8(5):415-422

**[234]**

Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, Malech HL, Gallin JI, Leitman SF. Alloimmunization after granulocyte transfusions. *Transfusion* 1996;36(11-12):1009-1015

**[235]**

Suzuki N, Hatakeyama N, Yamamoto M, Mizue N, Kuroiwa Y, Yoda M, Takahashi J, Tani Y, Tsutsumi H. Treatment of McLeod phenotype chronic granulomatous disease with reduced intensity conditioning and unrelated-donor umbilical cord blood transplantation. *International Journal of Hematology* 2007;85(1):70-72

**[236]**

Teahan C, Rowe P, Parker P, Totty N, Segal AW. The X-linked CGD disease gene codes for the beta-chain of cytochrome b558. *Nature* 1987;327(6124):720-721

**[237]**

Thrasher A, Casimir CM, Kinnon C, Morgan G, Segal AW, Levinsky RJ. Gene transfer to primary chronic granulomatous disease monocytes. *Lancet* 1995;346(8967):92-93

**[238]**

Thrasher A, Chetty M, Casimir CM, Segal AW. Restoration of superoxide generation to a chronic granulomatous disease-derived B-cell line by retrovirus mediated gene transfer. *Blood* 1992;80(5):1125-1129

**[239]**

Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2016;4(6):1082-1088

**[240]**

Thomsen I, Dulek DE, Creech CB, Graham TB, Williams JV. Chronic granulomatous disease masquerading as Behcet disease: a case report and review of the literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31(5):529-531

**[241]**

Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering RC, Ferraro MJ. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358(9277):207-208

**[242]**

UMVF Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) 2014

**[243]**

Uzel G, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM. Complications of tumor necrosis factor-alpha blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(12):1429-1434

**[244]**

Vandenesch F, Bes M, Etienne J. *Staphylococcus*. In: Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C, ed. *Manuel de bactériologie clinique*. Paris: Elsevier, 1994;2:677-698



**[245]**

Vandenesch F, Eykyn SJ, E J. Infections caused by newly-described species of coagulase-negative staphylococci. *Reviews in Medical Microbiology* 1995;6:94-100

**[246]**

Verhoef J, Mattsson E. The role of cytokines in Gram-positive bacterial shock. *Trends in Microbiology* 1995;3(4):136-140

**[247]**

Vignais PV. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2002;59(9):1428-1459

**[248]**

Volpp BD, Nauseef WM, Donelson JE, Moser DR, Clark RA. Cloning of the cDNA and functional expression of the 47-kilodalton cytosolic component of human neutrophil respiratory burst oxidase. *Proceedings in the National Academy of Sciences of the USA* 1989;86(18):7195-7199

**[249]**

van der Waaij D, Berghuis JM, Lekkerkerk JE. Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. *The Journal of Hygiene (London)* 1972;70(4):605-610

**[250]**

Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Linehan WM, Gallin JI. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *Journal of Urology* 1992;147(5):1314-1318

**[251]**

Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(3):240-248

**[252]**

Weening RS, De Boer M, Kuijpers TW, Neefjes VM, Hack WW, Roos D. Point mutations in the promoter region of the CYBB gene leading to mild chronic granulomatous disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2000;122(3):410-417

**[253]**

Weening RS, Kabel P, Pijman P, Roos D. Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. *Journal of Pediatrics* 1983;103(1):127-130

**[254]**

Weening RS, Leitz G, Seger RA. Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease. European follow up study. *European Journal of Pediatrics* 1995;154(4):295-298

**[255]**

Werlin SL, Chusid MJ, Caya J, Oechler HW. Colitis in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 1982;82(2):328-331

**[256]**

Williams DA, Tao W, Yang F, Kim C, Gu Y, Mansfield P, Levine JE, Petryniak B, Derrow CW, Harris C, Jia B, Zheng Y, Ambruso DR, Lowe JB, Atkinson SJ, Dinauer MC, Boxer L. Dominant negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency. *Blood* 2000;96(5):1646-1654

**[257]**

Windhorst DB, Good RA. Dermatologic manifestations of fatal granulomatous disease of childhood. *Archives of Dermatology* 1971;103(4):351-357

**[258]**

Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):155-169

**[259]**

Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, Schlesinger Y, Grisaru-Soen G, Etzioni A, Roos D. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clinical Immunology* 2008;129(1):103-114

**[260]**

Wolach B, Scharf Y, Gavrieli R, de Boer M, Roos D. Unusual late presentation of X-linked chronic granulomatous disease in an adult female with a somatic mosaic for a novel mutation in CYBB. *Blood* 2005;105(1):61-66

**[261]**

Woodman RC, Erickson RW, Rae J, Jaffe HS, Curnutte JT. Prolonged recombinant interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease: evidence against enhanced neutrophil oxidase activity. *Blood* 1992;79(6):1558-1562

**[262]**

Wu YC, Huang YF, Lin CH, Shieh CC. Detection of defective granulocyte function with flow cytometry in newborn infants. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2005;38(1):17-24

**[263]**

Yamazaki-Nakashimada MA, Stiehm ER, Pietropaolo-Cienfuegos D, Hernandez-Bautista V, Espinosa-Rosales F. Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97(2):257-261

**[264]**

Zanditenas D, Hagege H, Rosa I, Cattan P, Ratel-Saby S, Lons T, Chousterman M. Inflammatory colitis and chronic granulomatous disease, a steroid-dependent case report. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2004;28(4):398-401

**[265]**

Zhan S, Vaquez N, Wientjes FB, Budarf ML, Schrock E, Ried T, Green ED, Chanock SJ. Genomic structure, chromosomal localization, start of transcription, and tissue expression of the human p40-phox, a new component of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase complex. *Blood* 1996;88(7):2714-2721

**[266]**

Zhou M, Diwu Z, Panchuk-Voloshina N, Haugland RP. A stable nonfluorescent derivative of resorufin for the fluorometric determination of trace hydrogen peroxide: applications in detecting the activity of NADPH oxidase and other oxidases. *Analytical Biochemistry* 1997;253(2):162-168

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS _____	9
SERMENT _____	20
SOMMAIRE _____	21
DU PATIENT AU MEDECIN, UNE INFORMATION MEDICALE GLOBALE AU SUJET DE LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE _____	23
<b>Partie I : Données actuelles sur la granulomatose septique chronique _____</b>	<b>24</b>
I - Définition _____	24
II - Epidémiologie _____	24
III - Les grandes avancées dans l'histoire de la granulomatose septique chronique _____	25
A - Découverte de la maladie _____	25
B - Exploration du métabolisme de la granulomatose septique chronique _____	25
C - Du phénotype au génotype de la granulomatose septique chronique _____	26
D - Les derniers progrès sur la maladie _____	27
IV - Bases biochimiques, physiopathologie et génétique _____	28
A - Description de l'immunité _____	28
1°/ Généralités _____	28
2°/ Le système immunitaire inné _____	29
a) Généralités _____	29
b) La granulomatose septique chronique _____	29
c) Cinétique d'une infection traditionnelle _____	29
B - Place de la granulomatose septique chronique au sein des déficits immunitaires _____	30
C - Physiopathologie de la bactéricidie _____	31
1°/ La NADPH oxydase _____	31
a) Introduction _____	31
b) Le cytochrome b558 _____	33
b1) Sous-unité gp91phox _____	34
b2) Sous-unité p22phox _____	34
c) Les facteurs cytosoliques _____	35
c1) Sous-unité p47phox _____	35
c2) Sous-unité p67phox _____	35
c3) Sous-unité p40phox _____	35
c4) Sous-unité Rac _____	35
d) La protéine kinase C, une enzyme activatrice _____	36
2°/ Les espèces oxygénées activées _____	36
a) Rôle physiologique de l'oxygène _____	36
b) Propriétés de l'anion superoxyde _____	37
c) Propriétés du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés _____	38
d) Un cas à part, l'oxygène singulet _____	39
3°/ Les bases de l'inflammation _____	39
4°/ Bases moléculaires de la granulomatose septique chronique _____	41
a) Processus inflammatoire et phagocytose _____	41
b) Activation de la NADPH oxydase _____	42
c) Défaut de la granulomatose septique chronique _____	43
D - Les différentes formes génétiques de la granulomatose septique chronique _____	44
1°/ Généralités _____	44
2°/ Les quatre gènes impliqués dans la granulomatose septique chronique _____	44
a) Granulomatose septique chronique autosomique récessive et liée au chromosome X _____	44

b) Localisation des mutations _____	45
c) Expression clinique _____	45
3°/ Les variants rares de la granulomatose septique chronique _____	46
V - Diagnostic de la granulomatose septique chronique _____	46
A - Diagnostic clinique _____	46
1°/ Généralités _____	46
a) Suspicion clinique _____	46
b) Principales infections _____	47
c) Manifestations inflammatoires _____	49
d) Syndrome de Mac Leod _____	49
2°/ Infections au cours de la granulomatose septique chronique _____	50
a) Généralités _____	50
b) Agents infectieux _____	50
b1) Agents fongiques _____	50
b2) Agents bactériens _____	51
c) Localisations infectieuses _____	52
c1) Infections pulmonaires _____	52
c2) Infections cutanées _____	53
c3) Infections ostéo-articulaires _____	53
c4) Infections ganglionnaires _____	53
c5) Infections hépatiques _____	53
c6) Infections digestives _____	54
c7) Septicémies _____	54
c8) Autres infections _____	54
3°/ Manifestations inflammatoires _____	54
a) Hypothèse _____	54
b) Granulomes inflammatoires _____	55
c) Atteintes digestives _____	55
d) Atteintes hépatiques _____	56
e) Atteintes urinaires _____	56
f) Atteintes pulmonaires _____	56
g) Atteintes ostéo-articulaires _____	56
h) Autres atteintes inflammatoires _____	57
4°/ Autres manifestations de la granulomatose septique chronique _____	57
5°/ Synthèse _____	57
B - Diagnostic biologique _____	58
1°/ Diagnostic fonctionnel _____	58
a) Le test au nitrobleu de tétrazolium (NBT) _____	58
b) La cytométrie de flux _____	59
c) La chimiluminescence ou fluorescence en plaque type Elisa _____	59
d) La mesure de l'activité de la NADPH oxydase par spectrophotométrie (réduction du cytochrome c) _____	59
e) L'oxygraphie _____	59
f) Au sujet des mères vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X _____	60
2°/ Diagnostic biochimique _____	60
C - Recherche et conseil génétique _____	61
D - Diagnostic prénatal _____	62
E – Différentiel _____	62
VI – Focus sur les deux principaux germes responsables d'infections _____	63
A - Introduction _____	63
B - Staphylococcus _____	63
1°/ Généralités _____	63

2°/ Staphylococcus aureus _____	64
3°/ Staphylococcus à coagulase négative _____	64
4°/ Toxi-infections staphylococciques _____	65
a) Généralités _____	65
b) Syndrome de Ritter _____	65
c) Choc toxique staphylococcique _____	65
d) Intoxication alimentaire _____	65
5°/ Infections nosocomiales _____	66
6°/ Réponse immunitaire _____	66
7°/ Traitement des staphylococcies _____	67
a) Résistance aux antibiotiques _____	67
b) Antibiothérapie _____	67
C - Aspergillus _____	68
1°/ Généralités _____	68
2/ Agents pathogènes _____	68
3°/ Réservoirs et modes de contamination _____	69
4°/ Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses _____	69
a) Aspergillome _____	69
b) Formes localisées d'aspergillose _____	70
c) Aspergillose pulmonaire invasive _____	70
d) Aspergilloses immuno-allergiques _____	71
e) Aspergilloses extra-respiratoires _____	72
5°/ Diagnostic biologique _____	72
a) Généralités _____	72
b) Diagnostic mycologique _____	73
c) Diagnostic anatomopathologique _____	73
d) Diagnostic moléculaire _____	73
e) Diagnostic immunologique _____	73
f) Autres examens biologiques _____	74
g) Principales indications des tests diagnostiques _____	74
6°/ Traitement curatif _____	75
a) L'aspergillome _____	75
b) Les aspergilloses localisées _____	75
c) L'aspergillose pulmonaire invasive _____	75
d) Les aspergilloses immuno-allergiques _____	75
7°/ Traitement empirique _____	75
8°/ Prophylaxie primaire _____	76
9°/ Prévention et mesures associées _____	76
a) La prévention de l'aspergillose invasive chez le patient neutropénique ou immunodéprimé _	76
b) La prévention de la colonisation massive chez des patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques ou une hypersensibilité aux moisissures _____	77
D - Au sujet des agents non pathogènes _____	77
VII - Les femmes vectrices de la granulomatose septique chronique liée au chromosome X _____	77
A - L'inactivation du chromosome X _____	77
B - Phénotype des femmes vectrices _____	78
C - Symptômes possibles des femmes vectrices _____	79
VIII - Prise en charge médicale _____	79
A – Hygiène de vie _____	79
B - Traitement prophylactique _____	80
1°/ L'antibioprophylaxie _____	80
2°/ La prophylaxie antifongique _____	81
3°/ Le traitement renforteur par interféron gamma _____	82

4°/ Optimisation de la prévention des soins	82
C - Prise en charge des évènements intercurrents	83
1°/ Traitement des infections aiguës	83
a) Infections bactériennes	83
b) Infections fongiques	84
c) Transfusion de concentrés globulaires blancs	85
2°/ Traitement des atteintes inflammatoires	85
a) La corticothérapie	85
b) Traitement selon les différentes localisations	86
b1) La cystite granulomateuse	86
b2) La pneumonie aiguë par inhalation	86
b3) La colite granulomateuse Crohn-like	86
c) La pioglitazone	87
d) L'isotrétinoïne	87
3°/ Interventions chirurgicales	87
D - Traitement curatif, l'allogreffe de moelle osseuse	88
1°/ Principe d'une allogreffe de moelle osseuse	88
2°/ Indication à l'allogreffe de moelle osseuse	89
3°/ Bénéfices et risques d'une greffe de moelle osseuse	89
4°/ Evolution du conditionnement myéloablatif	90
5°/ Résultats de l'allogreffe de moelle osseuse	91
E - Perspectives d'avenir, la thérapie génique	91
1°/ Introduction	91
2°/ Evolution des stratégies	91
3°/ Dernières approches de thérapie génique dans la granulomatose septique chronique	92
IX - Suivi et surveillance recommandés	93
A – Clinique	93
B – Biologique	93
C – Radiologique	93
D – Ophtalmologique	93
E – Dentaire	93
F - Nutrition, croissance et développement	94
G - Impact émotionnel	94
1°/ Prise en charge du patient et de son entourage	94
2°/ Prise en charge de la douleur	95
H - Démarches administratives	95
X - Les vaccinations	96
A - Vaccins recommandés	96
B - Vaccins contre-indiqués	96
C - Autres vaccinations	96
XI - Les interventions invasives	96
XII - Pronostic de la granulomatose septique chronique	97
A – Historique	97
B - Production résiduelle d'anion superoxyde	97
C - Pronostic à l'âge adulte	98
D - En résumé	98
XIII - Approche pratique de la granulomatose septique chronique	99
A - Généralités	99
1°/ Complications	99
2°/ Agir sur les symptômes significatifs	99
B - Prise en charge des complications	100
1°/ Une infection aiguë	100

a) Diagnostic microbiologique	100
b) Signes d'appel clinique et biologique	100
c) Imagerie	100
d) Prescription probabiliste d'anti-infectieux	101
2°/ Complications inflammatoires	102
3°/ Traitements curatifs	103
C - Prise en charge globale de la granulomatose septique chronique chez l'adulte	104
1°/ La transition des soins pédiatriques vers les soins adultes	104
2°/ L'importance d'une approche pluridisciplinaire	104
XIV - Conclusion	106

## **Partie II : Granulomatose septique chronique, une approche simplifiée pour les non-initiés \_ 107**

I - Définitions de termes médicaux	107
II - Le système immunitaire	109
A – Définition	109
B - Les différents acteurs	109
C – Comparaison	110
D - L'origine des cellules	110
III - La granulomatose septique chronique	111
A – Généralités	111
B - Signes cliniques	111
1°/ Aspects généraux	111
2°/ Les complications infectieuses	111
3°/ Complications inflammatoires	112
C - Examens complémentaires	113
D – Génétique	113
E - Traitement	114
1°/ La prophylaxie	114
2°/ L'antibiothérapie	114
3°/ Les antifongiques	114
4°/ La corticothérapie	114
5°/ Alternatives thérapeutiques	114
6°/ La greffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques)	114
7°/ La thérapie génique	115
IV - Fiches synthétiques des principaux germes en causes	115
A - Staphylocoque Aureus	115
B - Escherichia Coli	116
C - Serratia marcescens et Klebsiella	116
D - Salmonella (à l'exception de S. typhi, S. paratyphi et S. choleraesuis)	116
E - Yersinia Enterocolitica	117
F – Pseudomonas	117
G - Burkholderia cepacia	117
H - Bacille de Koch (Mycobacterium tuberculosis)	118
I – Aspergillus	118
J - Candida Albicans	119
V - Recommandations et précautions	119
VI - Evolution des connaissances de la maladie (historique)	120
VII - Parcours –patient	121
A - Errance diagnostique (infections à répétition) ou suivi génétique	121
B - Diagnostic hospitalier	122
C - Mise en place d'un traitement préventif	122
D - Suivi médical	122
1°/ Hospitalier	123



2°/ En ville _____	123
3°/ Relais pédiatrie / médecine adulte _____	123
VIII - Convention AERAS _____	124
A - Personnes concernées _____	124
B - Les crédits à la consommation _____	124
C - Les prêts immobiliers et professionnels _____	124
D - Le droit à l'oubli _____	125
E - Les questionnaires de santé _____	125
F - Le risque invalidité _____	126
G - La limitation des majorations de tarifs _____	126
H - La liberté de choisir son assurance _____	126
I - La confidentialité des informations personnelles _____	127
K - Les délais de traitement _____	127
L - Les alternatives à l'assurance _____	127
M - En cas de litige _____	128
IX - Informations médicales de qualité _____	128

**Partie III : Etude des complications de la granulomatose septique chronique chez les patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy depuis 40 ans \_\_\_\_\_ 129**

I – Objectifs de l'étude _____	129
II - Matériels et Méthodes _____	129
A – Introduction _____	129
B – Observations _____	129
1°/ Observation 01 _____	130
a) Histoire du patient 01 _____	130
b) Synthèse du patient 01 _____	131
2°/ Observation 02 _____	132
a) Histoire du patient 02 _____	132
b) Synthèse du patient 02 _____	132
3°/ Observation 03 _____	133
a) Histoire du patient 03 _____	133
b) Synthèse du patient 03 _____	134
4°/ Observation 04 _____	135
a) Histoire du patient 04 _____	135
b) Synthèse du patient 04 _____	136
5°/ Observation 05 _____	137
a) Histoire du patient 05 _____	137
b) Synthèse du patient 05 _____	139
6°/ Observation 06 _____	140
a) Histoire du patient 06 _____	140
b) Synthèse du patient 06 _____	141
7°/ Observation 07 _____	142
a) Histoire du patient 07 _____	142
b) Synthèse du patient 07 _____	142
8°/ Observation 08 _____	143
a) Histoire de la patiente 08 _____	143
b) Synthèse de la patiente 08 _____	144
9°/ Observation 09 _____	145
a) Histoire du patient 09 _____	145
b) Synthèse du patient 09 _____	146
10°/ Observation 10 _____	147
a) Histoire du patient 10 _____	147
b) Synthèse du patient 10 _____	148
	200

11°/ Observation 11	149
a) Histoire du patient 11	149
b) Synthèse du patient 11	150
12°/ Observation 12	151
a) Histoire du patient 12	151
b) Synthèse du patient 12	152
13°/ Observation 13	153
a) Histoire de la patiente 13	153
b) Synthèse de la patiente 13	153
III - Résultats	154
A – Caractéristiques de l'échantillon	154
B - Modalités du diagnostic de granulomatose septique chronique	157
C - Errances diagnostiques initiales	157
D - Complications survenues après le diagnostic de granulomatose septique chronique	158
1°/ Localisations des complications	158
2°/ Germes en cause	158
3°/ Complications inflammatoires	158
4°/ A propos du défaut protéique	158
5°/ Morbidité	158
E - Complications survenues tout au long de la vie des patients	159
1°/ Caractéristiques des patients	159
2°/ Les différentes localisations	159
3°/ La iatrogénie	160
4°/ Les différents germes retrouvés	160
5°/ La morbidité	160
IV - Discussion	161
A - Introduction	161
B - Le diagnostic	161
C - Avant le diagnostic	161
D - Après le diagnostic	162
1°/ Introduction	162
2°/ Localisations des complications	162
3°/ Germes responsables des complications	162
4°/ Complications inflammatoires	163
5°/ Sur le plan protéique	163
6°/ Morbi-mortalité	163
E - Tout au long de la vie des patients	164
1°/ Localisations des complications	164
2°/ Germes rencontrés	165
3°/ Complications inflammatoires	165
4°/ Défaut protéique	165
5°/ Pronostic des patients	166
6°/ Qualité de vie des patients	166
V - Conclusion	167
CONCLUSION	168
BIBLIOGRAPHIE	170
TABLE DES MATIERES	194



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La granulomatose septique chronique est un déficit immunitaire primitif responsable d'une atteinte qualitative du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires. Il s'agit d'une maladie orpheline présentant un défaut de fonctionnement du complexe enzymatique NADPH oxydase membranaire des phagocytes qui entraîne un tableau clinique d'infections fongiques et bactériennes sévères à répétition. La maladie comporte également une atteinte inflammatoire chronique de nature granulomateuse.

L'auteur a réalisé, dans une première partie, une revue de la Littérature jusqu'en 2017 où la maladie est passée au crible de sa physiopathologie à sa prise en charge thérapeutique, en passant par son diagnostic clinique, biologique et génétique. Il a abordé, dans une seconde partie, la maladie du point de vue du patient et de ses problématiques. La troisième partie consiste en une étude observationnelle rétrospective des diverses complications pouvant survenir tout au long de la vie de ces patients chez ceux suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy depuis 40 ans. L'objectif principal, à savoir si un dépistage précoce de la granulomatose septique chronique permettait d'en améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients, a été confirmé lors de cette étude justifiant la nécessité de diffuser une information médicale de qualité. L'objectif secondaire a été de vérifier que les résultats de cette étude étaient sensiblement comparables aux données de la Littérature.

Ce travail de thèse s'adresse à tout médecin désireux d'obtenir une information éclairée sur la granulomatose septique chronique, ainsi qu'aux personnes non-initiées qui souhaiteraient avoir quelques notions sur la maladie et sur sa prise en charge. L'étude des cas nancéiens s'adresse aux médecins spécialistes et évoque des pistes de recherche scientifique, notamment sur le lien entre génotype et phénotype des formes de granulomatose septique chronique liées au chromosome X.

---

## TITRE EN ANGLAIS

From patients to physicians, a comprehensive medical information about chronic granulomatous disease.

Study of chronic granulomatous disease's complications in patients follow-up at the Nancy's university hospital for 40 years

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2018

---

## MOTS CLES :

Granulomatose septique chronique, déficit immunitaire primitif, bactéricidie, métabolisme oxydatif, granulome, nitrobleu de tétrazolium, aspergillose, thérapie génique, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

---

## INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---