

## Granulomatose septique chronique

1. Pathologies génétiques entraînant une anomalie de la phagocytose des microbes par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.
2. Révélation par des complications infectieuses graves, récurrentes, pouvant engager le pronostic vital si la prise en charge diagnostique et thérapeutiques n'est pas correctement réalisée et/ou des complications inflammatoires (colite inflammatoire, atteinte uro-vésicale, pulmonaire, ...).
3. Confirmation diagnostique sur une prise de sang pour faire le DHR123 (qui remplace actuellement le NBT test) et le diagnostic génétique (5 gènes et 2 modes de transmission, lié à l'X – la plus fréquente - ou autosomale récessive).
4. Prévention systématique et à vie basée sur médicaments antibiotiques (Bactrim) et antifongiques (Sporanox actuellement) indispensables pour réduire le risque d'infections invasives tout au long de la vie.
5. Le seul traitement curateur à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse avec un donneur intrafamilial, ou un donneur de ficher ou un cordon).
6. Il existe des protocoles de thérapie génique en cours mais il est trop tôt pour en connaître l'efficacité.
7. Soutien personnel et familial
8. Prise en charge ALD 100 %
9. Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi dans un centre hospitalier compétent en immunologie-hématologie (réseau du centre de référence CEREDIH, voir site internet : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr))

### DÉFINITION

La granulomatose septique chronique est un déficit immunitaire primitif de l'immunité innée caractérisé par des infections graves et répétées causées par des bactéries et des champignons (appelées infections invasives) mais aussi des complications inflammatoires qui peuvent être invalidantes (colite inflammatoire proche de la maladie de Crohn, atteinte uro-vésicale, atteinte pulmonaire, ...). C'est une maladie génétique rare dont la fréquence estimée est d'environ entre 1/250 000. Elle représente donc en moyenne 3 nouveaux cas par an.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La GSC est due à un défaut de fonctionnement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages qui n'assurent plus leur rôle dans la lutte contre les bactéries et les champignons. En revanche, l'immunité contre les virus et les parasites est normale. Les neutrophiles et les macrophages ont la propriété d'englober les bactéries et les champignons (phagocytose). Puis, ces micro-organismes sont dégradés par un complexe enzymatique (complexe NADPH oxydase). Dans la GSC, la NADPH oxydase est absente ou non-fonctionnelle et les cellules du patient sont incapables de détruire les bactéries et champignons phagocytés, responsable d'une infection chronique, invasive avec réaction inflammatoire granulomateuse chronique.

Les signes de la maladie apparaissent habituellement dans la petite enfance mais peuvent parfois être inaperçus. Elle peut même se révéler à l'âge adulte. Elle se traduit, dès le plus jeune âge, par des infections sévères et récidivantes, avec fréquemment des foyers granulomateux, cutanés, ganglionnaires (adénites), et des localisations viscérales diverses (pneumopathie, ostéoarthrite, abcès hépatiques). Pour autant, elle présente des manifestations très diverses tant dans leur expression que dans leur gravité. Les complications inflammatoires peuvent se voir chez 2/3 des patients, de localisation habituellement digestive, uro-vésicale, pulmonaire même si d'autres organes peuvent être atteints (en même temps ou séparément).

Il n'y a pas de méthode de prévention de ces complications inflammatoires mais les traitements actuellement disponibles ont permis une certaine amélioration de la prise en charge des patients. Néanmoins, des complications inflammatoires peuvent évoluer par poussées avec des rechutes plus ou moins fréquentes et sévères.

## TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

Une infection par un germe inhabituel est très évocatrice de GSC (ex : abcès hépatique à *Nocardia*, aspergillose pulmonaire, ...).

Le diagnostic est basé sur une prise de sang pour faire le DHR123 (qui remplace actuellement le NBT test). La transmission de la maladie La GSC présente deux modes d'hérédité : dans la forme liée à l'X (2/3 des cas), seuls les garçons sont atteints, les filles pouvant être vectrices. Les formes autosomales récessives (4 formes génétiques actuellement) concernent 1/3 des patients (filles et garçons).

La recherche de la mutation génique responsable de la maladie est primordiale pour le conseil génétique et pour pouvoir proposer aux familles des diagnostics anténataux précoces sur prélèvements de trophoblaste ou liquide amniotique. Les femmes vectrices ont des symptômes dans 30 % des cas (lupus cutané discoïde, quelques difficultés de cicatrisation, ...).

Il y a une forme particulière de GSC qui associe d'autres atteintes (difficultés transfusionnelles liée à une perte d'une protéine interagissant avec les protéines du groupe sanguin et/ou atteinte rétinienne et/ou atteinte musculaire de type myopathie de Duchenne et/ou pathologie métabolique par déficit en OCT) : il s'agit du Syndrome de McLeod, qui reste rarissime mais est important à connaître.

## TRAITEMENT

Prise en charge spécifique par équipe compétente (voir site internet CEREDIH)

Prévention systématique et à vie basée sur médicaments antibiotiques (Bactrim) et antifongiques (Sporanox actuellement) indispensables pour réduire le risque d'infections invasives tout au long de la vie.

Seul traitement curateur : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules proviennent de la moelle osseuse, du sang périphérique ou de sang de cordon et la greffe de moelle dans cette indication est très particulière et doit être réalisée par une équipe hautement spécialisée et expérimentée. Au cours d'une greffe, on administre par voie intraveineuse au patient immunodéficient des cellules souches de moelle osseuse, de sang périphérique ou de sang de cordon provenant d'un donneur afin de remplacer les cellules déficientes de son système immunitaire par des cellules normales du système immunitaire du donneur.

Le donneur idéal est un frère ou une sœur normale compatible. Pour les situations où un tel donneur n'est pas disponible, une greffe avec un donneur suffisamment compatible issu du fichier des donneurs volontaires est une option à discuter par l'équipe référente expérimentée.

L'indication est essentiellement basée sur des infections graves répétées malgré une bonne prise des médicaments anti-infectieux et/ou par des complications inflammatoires non contrôlées par les thérapeutiques adaptées.

Des essais de thérapie génique ont lieu actuellement (Angleterre notamment) et il est encore trop tôt pour savoir si cela peut représenter une option dans un futur proche pour un patient qui aurait besoin d'une greffe mais qui n'aurait pas de donneur suffisamment compatible.

## PRONOSTIC MÉDICAL

Le pronostic de la granulomatose septique chronique a été considérablement amélioré depuis sa première description à la fin des années 50 et essentiellement depuis une vingtaine d'années.

Cette amélioration du pronostic est due à plusieurs facteurs, notamment une prise en charge plus précoce et plus agressive des infections fongiques, mais également à l'utilisation prophylactique à vie de médicaments antibiotiques (Bactrim) et antifongiques (Sporanox actuellement) indispensables pour réduire le risque d'infections invasives tout au long de la vie. Cette survie prolongée a une conséquence importante.

Les patients, devenus adultes, sont ensuite pris en charge par des médecins d'adultes. L'expérience acquise par les pédiatres de l'unité d'immuno-hématologie tout au long des années passées au côté des enfants atteints de GSC doit absolument être transmise aux médecins d'adultes qui vont traiter ces patients qui souffrent de pathologies inhabituelles.

Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter aux recommandations présentes sur le site internet du CEREDIH ([www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr))

---

*Auteur Dr. Nizar Mahlaoui*

*(Unité d'immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques - Necker)*