

Granulomatose septique chronique

Un guide pour les professionnels de la santé

Ecrit par des professionnels de la santé, pour des professionnels de la santé

www.cgdsociety.org

La granulomatose septique chronique

La **granulomatose septique chronique (GSC)** est une maladie orpheline, chronique et génétiquement transmise qui affecte le système immunitaire. Au cœur de la maladie, une anomalie des cellules responsables de la phagocytose (neutrophiles et monocytes) qui ne peuvent détruire les bactéries et les champignons invasifs (*voir encadré 1*).

Les personnes touchées sont par conséquent susceptibles de contracter des infections bactériennes ou fongiques sérieuses pouvant même mettre leurs jours en danger, cependant l'immunité aux virus est normale chez ces patients. Ils souffrent également de symptômes associés à une inflammation chronique et qui sont souvent de nature granulomateuse

Incidence et prévalence de la GSC

L'incidence exacte de la GSC est inconnue. Au Royaume Uni et en Irlande, la prévalence de la GSC à la naissance est de l'ordre de 8,5 par million. Malgré une prophylaxie antibiotique et antifongique, la morbidité demeure significative en raison de fréquentes et sévères complications infectieuses. Des données rétrospectives collectées en 2001 estimaient un taux de survie de 50% à 30 ans; cependant grâce aux avancées en matière de diagnostic précoce et d'amélioration du traitement, les taux de survie vont probablement s'améliorer d'année en année.

Diagnostic

Le diagnostic fonctionnel de la GSC se fait en démontrant l'incapacité des phagocytes de personnes touchées à produire des superoxydes (*voir encadré 2*). Si on suspecte une GSC, il est essentiel de diriger le patient vers un centre spécialisé et de faire effectuer des tests diagnostics par un laboratoire qui entreprend ce type de test de manière régulière. On recommande d'effectuer des tests génétiques et de conseiller la famille élargie. Pour les immigrants, le test familial doit avoir lieu dans le pays d'accueil et dans le pays d'origine.

Transmission génétique et types de GSC

La majorité des cas de GSC du monde occidental est liée à une transmission via le chromosome X (*voir encadré 3*) mais la forme autosomique de la GSC est plus commune au Moyen Orient.

Manifestations cliniques

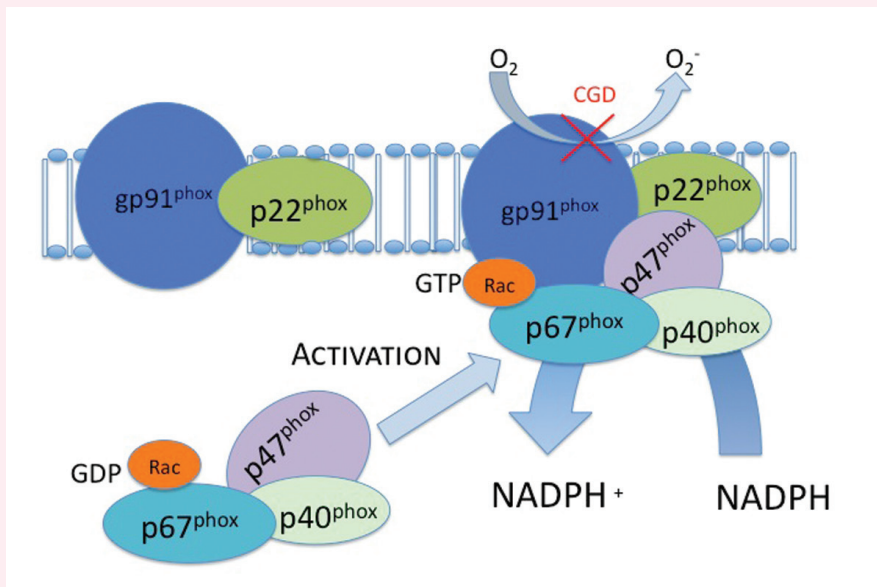
Des infections récurrentes se produisant sur toutes les surfaces épithéliales en contact direct avec l'environnement, comme la peau, les poumons et les intestins sont la caractéristique principale de la GSC. Le diagnostic se base sur des suspicions cliniques et sera confirmé en démontrant l'incapacité des personnes touchées à produire des superoxydes, par test au nitro bleu de tétrazolium ou par cytométrie en flux (*voir encadré 2*).

Des infections sur ces zones qui sont récurrentes, difficiles à traiter ou qui paraissent inhabituelles devraient faire suspecter une déficience immunitaire, comme par exemple la GSC. Les signes et symptômes seront ceux d'infections normales. Ces infections pourront à l'origine se présenter comme relativement mineures (par ex. une toux ou une lymphadénite cervicale) mais peuvent ne pas répondre facilement aux traitements conventionnels ou peuvent empirer. Les porteurs de la GSC liée au chromosome X peuvent également souffrir de problèmes de santé (*voir encadré 4*).

1

Les bases biochimiques de la GSC

Les neutrophiles de patients atteints de la GSC ne présentent pas « d'activité respiratoire réhaussée », l'augmentation du métabolisme oxydatif associée à la phagocytose. Ceci est la conséquence de l'absence d'un des éléments de la NADPH oxydase, qui se trouve dans les cellules phagocytes. La NADPH oxydase catalyse la formation de superoxyde qui est un précurseur de la génération de composés oxydants puissants, par le passage transmembranaire d'électrons de la NADPH oxydase vers l'oxygène moléculaire.



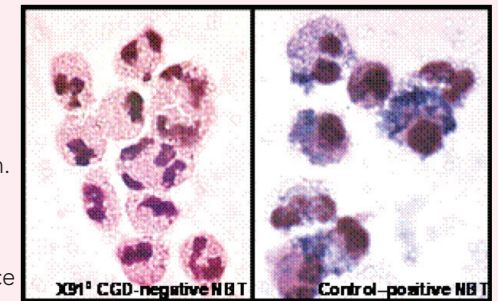
L'enzyme de la NADPH oxydase

2

Dépister la GSC

Le test au nitro bleu de tétrazolium (NBT) :

les neutrophiles sont stimulés à l'acétate et myristate de phorbol puis incubés sur un pigment jaune bleu de nitrotétrazolium. Des phagocytes normaux le réduiront au pigment bleu foncé, le formazan. Les cellules sont analysées sous microscope, ce qui nécessite un observateur expérimenté.

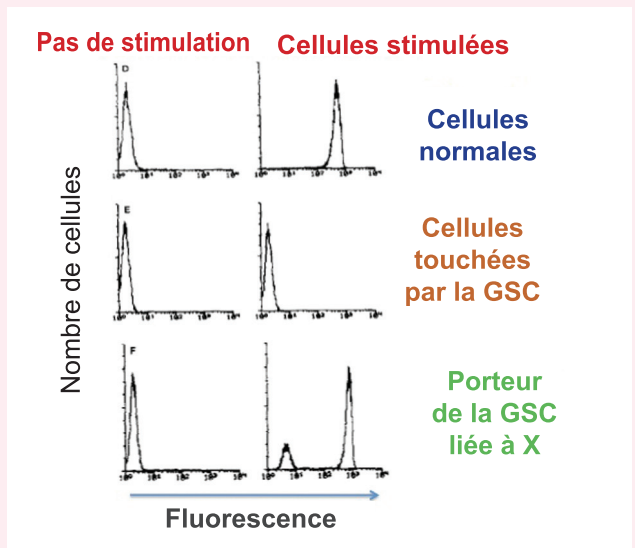


Diagnostiquer la GSC par un test NBT

Les mères porteuses de GSC liée au chromosome X sont identifiées par une population mixte de cellules NBT+ve et NBT-ve.

Cytométrie en flux de réduction de dihydrorhodamine :

Les principes sont les mêmes que pour le test NBT mais un pigment différent est utilisé. Le statut de porteur du chromosome X peut aussi être détecté.



Diagnostiquer la GSC par la cytométrie en flux

Il y a quatre types principaux de GSC qui se regroupent selon celle des quatre sous-unités qui est affectée par la mutation génétique.

Le gène CGD	Mode de la transmission génétique	Fréquence	Groupes touchés
gp91phox (CYBB)	Liée au chromosome X	65%	Hommes uniquement
p47phox (NCF-1)	Récessive autosomale	25%	Les deux sexes
p67phox (NCF-2)	Récessive autosomale	5%	Les deux sexes
p22phox (CYBA)	Récessive autosomale	5%	Les deux sexes

Problèmes de santé des porteurs de la GSC liée au chromosome X

Les porteurs de la GSC liée au chromosome X ne développeront probablement pas la maladie mais ils sont notoirement connus comme étant à risque de développer certains symptômes qui peuvent ressembler au lupus (en particulier en ce qui concerne les particularités liées à l'épiderme). Il est conseillé à ces porteurs, de consulter un rhumatologue et/ou un autre spécialiste s'ils présentent des ulcérations aphteuses, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires, une fatigue ou des maux de tête afin de traiter leurs symptômes de lupus, sans prendre en compte les résultats d'un test de lupus. Chez les porteurs de la GSC, comme le démontrent des études publiées, les résultats de test de lupus seront probablement négatifs mais les symptômes doivent être pris au sérieux.

Malgré l'apparition précoce de symptômes, certains patients peuvent demeurer non-diagnostiqués jusqu'à l'âge adulte mais la majeure partie des personnes touchées est diagnostiquée avant l'âge de 2 ans

Caractéristiques initiales courantes :

- Abscès cutanés
- Abscès périanaux
- Pneumonie
- Abscès hépatiques
- Osteomyélite
- Septicémie
- Diarrhée (peut-être diagnostiquée de façon erronée comme étant la maladie de Crohn)
- Lymphadénite

Gestion de la GSC

Prévention des infections

Les complications infectieuses décrites le plus couramment sont la pneumonie, la lymphadénite, les abscesses sous-cutanés, les abscesses hépatiques, l'ostéomyélite et la septicémie. Les pathogènes responsables de la majorité des infections de la GSC sont des bactéries catalase positives et plusieurs champignons (voir encadré 5).

La prise quotidienne d'antibactériens et une prophylaxie anti-fongique sont les facteurs les plus importants pour maintenir les personnes touchées par la GSC en bonne santé.

Bien que ces médicaments ne présentent pas de garantie absolue contre les infections, ils sont une clé pour réduire le nombre et la sévérité des infections qui touchent les personnes affectées par la GSC.

Les pathogènes responsables des infections dans la GSC

Les bactéries – les bactéries les plus communément impliquées incluent le *Staphylococcus aureus* et les *Enterobacteriaceae* à gram négatif comme *Salmonella*, *Klebsiella*, *Aerobacter* et *Serratia*. *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia*, *Actinomyces* et *Nocardia* sont des pathogènes dont l'importance dans la GSC est de plus en plus reconnue. Les bactéries à catalase négative, comme les streptocoques, sont rarement source de problèmes dans la GSC.

Ces bactéries à catalase positive décomposent le peroxyde d'hydrogène que le système immunitaire de l'hôte utilise pour lutter contre les infections. Par conséquent, les bactéries à catalase négative, comme les streptocoques, causent rarement des problèmes aux personnes affectées de la GSC en raison du peroxyde d'hydrogène qui s'accumule et protège contre les infections.

Le champignon – *Aspergillus fumigatus* est la cause la plus commune d'infection fongique chez les patients atteints de GSC bien que les cas d'infections par d'autres membres de la famille *Aspergillus*, tels que *A. nidulans*, et par d'autres champignons comme *Scedosporium apiospermum* et *Chrysosporium zonatum*, soient en hausse.

Les infections fongiques peuvent être difficiles à distinguer des infections bactériennes lors de leur présentation initiale (par ex. une toux) mais doivent toujours être envisagées chez ce type de patient s'il a pas de réponse à l'antibiothérapie.

Prophylaxie antibactérienne

Initialement, tous les patients devraient être placés sous co-trimoxazole. Bien que le syndrome de Stevens-Johnson soit associé à la prise de co-trimoxazole, ce médicament est généralement bien toléré par les patients atteints de GSC et son efficacité dans la réduction de l'incidence des infections sévères a été démontrée. Il a une large activité de lutte contre les pathogènes rencontrés dans la GSC, il est lipophile et se concentre par conséquent à l'intérieur des cellules et n'affecte pas la flore intestinale anaérobie.

Posologies préconisées pour la co-trimoxazole

Catégorie d'âge	Prophylaxie à la co-trimoxazole (tout en une prise quotidienne unique)
0–6 mois	120mg
6 mois–5 ans	240mg
6–12 ans	480mg
12 ans et plus	960mg

Prophylaxie antifongique

Tous les patients doivent initialement être placés sous itraconazole (5mg/kg par jour), car l'efficacité de celle-ci contre les espèces d'*Aspergillus* est bonne.

Les effets secondaires connus incluent une augmentation des enzymes hépatiques, des neuropathies périphériques et le syndrome de Stevens-Johnson, mais l'itraconazole est en général bien tolérée par les patients atteints de GSC et des études suggèrent son efficacité dans la réduction des incidences d'infections fongiques. Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant le début du traitement et tous les 6 mois par la suite.

Agir sur les symptômes significatifs

Les patients atteints de GSC peuvent opposer des défenses immunitaires normales aux virus (par ex. rhumes et gripes) et continueront 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 qui sont « normales » de celles causées par la GSC. Les familles sont éduquées afin qu'elles puissent détecter et agir sur les symptômes importants (voir encadré 6).

Il faut rappeler aux patients et à leurs familles l'importance de la prise quotidienne d'un traitement préventif. On leur conseille de prendre des précautions simples dans leur vie quotidienne afin de minimiser le risque d'infection. Celles-ci incluent de ne pas travailler ou jouer avec ou près de compost, de foin, de copeaux de bois, d'herbe coupée, d'autres déchets verts ou de bois de chauffe couvert de pourriture sèche ou de vieux champignons. Ceci évitera l'inhalation de fortes doses de champignons, il convient aussi d'éviter les granges, grottes, abris de jardin et autres zones poussiéreuses ou humides.

La liste complète des précautions recommandées se trouve sur le site de la CGD Society (Société de la GSC) www.cgdsociety.org. Les recommandations ont pour but de fournir un équilibre entre les précautions protectives et le besoin de maintenir une vie aussi normale que possible.

Vaccins

Le BCG est le seul vaccin habituel que les enfants et adultes atteints de GSC **ne doivent pas** recevoir car celui-ci a été associé à une infection BCG de dissémination. On recommande un vaccin anti-grippe annuel (dès 6 mois), en raison des complications bactériennes possibles lors d'une grippe.

Interventions invasives

Une couverture antibiotique est recommandée pour toute intervention invasive, à l'inclusion de sigmoïdo/colonoscopies, d'endoscopies d'IG supérieur, de bronchoscopies et de biopsies hépatiques/pulmonaires. La prophylaxie à la ciprofloxacine (en y ajoutant de la metronidazole s'il y a investigation en dessous du diaphragme) doit débuter avant la procédure et se poursuivre pendant au moins 24h après. Les interventions chirurgicales peuvent nécessiter des traitements plus longs ou des combinaisons d'antibiotiques différentes qui doivent être discutées avec un centre spécialisé.

6

Symptômes principaux d'une infection chez un patient à GSC

- Une fièvre à 38°C ou plus
- Des zones chaudes, sensibles ou enflées
- Des nodosités dures
- Des plaies purrulentées ou irritées
- Une diarrhée persistente
- Une toux ou des douleurs thoraciques persistentes
- Des sueurs nocturnes
- Des maux de tête fréquents ou persistants
- Une perte d'appétit
- Une perte de poids
- Des douleurs ou des difficultés à la miction
- Des difficultés à avaler la nourriture
- Des vomissements peu après avoir mangé (de manière plus ou moins consistante)

Traitement des infections aiguës

Toute maladie fébrile devrait être traitée sans tarder avec des antibiotiques, conduisant à une thérapie intraveineuse appropriée si nécessaire. Bien que cela puisse donner lieu à des inquiétudes au sujet du traitement inapproprié d'une infection virale ou d'un abus d'antibiotiques, l'approche de « la sécurité d'abord » doit invariablement être adoptée pour les patients atteints de GSC. Les patients atteints de GSC peuvent avoir besoin de traitements antibiotiques plus longs, avec parfois des doses plus élevées ou combinées, en raison de la réponse insuffisante de l'hôte. Si la réponse au traitement initial est insuffisante, il faut prendre conseil auprès d'un centre spécialisé.

Le spectre des bactéries qui causent les infections dans la GSC doit toujours être pris en compte lors du choix des antibiotiques. La ciprofloxacine par voie orale est un premier agent utile en raison de son large spectre d'action et de sa capacité à agir intracellulairement. Les bénéfices d'une utilisation de ciprofloxacine chez les enfants dépassent, dans ce contexte, les risques d'arthropathie.

Posologie de la ciprofloxacine dans le traitement d'une infection aiguë

Posologie (orale) :



IV antibiotiques

IV la teicoplanine et la ciprofloxacine sont un bon choix de traitement initial lors de septicémie sévère, avec l'ajout de metronidazole si on suspecte une infection sous le diaphragme. Si on isole un staphylocoque, la flucloxacilline et la fucidine (ou un autre antibiotique antistaphylococcique par ex. la clindamycine et la clarithromycine) peuvent être utilisés.

Les infections fongiques doivent toujours être prises en considération lors du diagnostic différentiel de tout syndrome de septicémie. Si on n'obtient pas de réponse rapide (dans les 7 à 10 jours) à la thérapie antibactérienne, il faut envisager de débuter un traitement antifongique empirique (en concertation avec un centre spécialisé).

Complications inflammatoires

Les complications inflammatoires de la GSC incluent :



Il est important de noter que la pneumonie aspergillaire fulminante est une véritable urgence dont le traitement demande aussi bien des antimycotiques que stéroïdiens.

La colite est probablement la complication inflammatoire significative la plus courante de la GSC. Ses caractéristiques histologiques incluent une apparente faible quantité de neutrophiles, une augmentation des infiltrats éosinophiliques et des macrophages pigmentés. Des granulomes peuvent être présents ou pas. Une colite associée à la GSC peut être diagnostiquée par erreur comme étant une maladie de Crohn où les symptômes de diarrhée, de perte de poids, de retard de croissance et de maladie périanale sont les premières constatations. Si on suspecte une colite, il faudra consulter un gastroentérologue pour effectuer une investigation endoscopique et une biopsie (car l'apparence peut être trompeusement normale).

Le suivi long terme de la GSC a révélé qu'avec l'amélioration de la survie et l'augmentation de l'âge, les symptômes d'obstruction des organes creux, ou les inflammations qui ne sont pas associées de manière évidente à une infection peuvent devenir prééminents. Bien que ce phénomène soit incomplètement compris, il est probable que cela soit dû à une réponse inflammatoire exhubérante à un stimulus mineur, par ex. une infection passée. On trouve des taux de sédimentation élevés et de faibles concentrations d'Hb même chez des patients apparemment non infectés ce qui reflète probablement une inflammation sub-clinique continue. Le taux de CRP est rarement élevé quand le patient semble sans infection et reste donc un meilleur indicateur de septicémie chez le patient gravement malade.

Les agents 5-ASA (par ex. la sulphasalazine et la mésalazine) sont utiles comme agents de première ligne pour le traitement des colites de la GSC. Les stéroïdes, et autres agents immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, peuvent être indiqués si le 5-ASA n'a pas pu atteindre ou maintenir une rémission. Cependant, ces agents doivent être utilisés avec précaution et en consultation avec un centre spécialisé, en particulier s'il y a une infection concurrente ou une historique de d'infection fongique.

NB : si les 5-ASAs sont utilisés en conjonction avec la co-trimoxazole, un compte sanguin complet doit être effectué mensuellement pendant les 3 premiers mois et les 3 mois suivants, en raison du risque potentiel de dyscrasie sanguine.

Obstruction des organes creux

Les personnes souffrant de GSC sont à risque d'obstruction des voies intestinales et urinaires en raison de l'inflammation granulomateuse. Les manifestations peuvent en être une difficulté à avaler (obstruction de l'oesophage), des vomissements (sténose du défilé gastrique), des douleurs abdominales (obstruction intestinale) ou des difficultés à la miction (obstruction de l'uretère). Toutes ces conditions peuvent répondre rapidement à la prise de stéroïdes mais il est essentiel de s'assurer qu'il n'y a aucune cause infectueuse avant de débiter une thérapie stéroïdienne. Les stéroïdes doivent être utilisés avec des précautions particulières, et préférablement en concertation avec un centre spécialisé s'il y a une historique connue d'infection concurrente ou fongique.

Les personnes souffrant de GSC sont à risque d'obstruction des voies intestinales et urinaires en raison de l'inflammation granulomateuse.

Suivi

clinique

Tous les patients doivent avoir un médecin/pédiatre attitré et accès aux conseils d'un immunologiste/médecin connaissant bien la GSC. On recommande un examen clinique ambulatoire régulier (tous les 6 mois si le patient va bien) qui sera effectué en partage par des centres spécialisés/locaux.

Analyses sanguines

On recommande d'effectuer régulièrement (environ tous les 6 mois) un bilan sanguin complet et des tests de la fonction hépatique (les traitements prophylactiques peuvent être toxiques à la moelle osseuse/associés à des altérations de la fonction hépatique). Une VSG et une CRP doivent aussi être effectués de manière régulière et dès que le patient est malade. On détecte souvent une anémie microcytique et hypochromique mais elle demeure souvent réfractaire à une supplémentation en fer.

Ophthalmologie

Les patients et porteurs de la GSC peuvent présenter des lésions chorioretiniennes qui devraient par conséquent être évaluées lors du diagnostic. L'étiologie de ces lésions n'est pas claire et elles ne semblent pas interférer avec la vision de la majorité des patients. Il est cependant recommandé d'évaluer ces lésions tous les 1-2 ans afin d'en documenter la progression. Ceux ne présentant pas de lésions lors du diagnostic devraient être suivis tous les 2-3 ans par un examen du fond d'oeil.

Dentaire

Il faut souligner l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire pour les personnes atteintes de la GSC. On conseille aux patients de se brosser les dents deux fois par jour et de se faire suivre régulièrement. De nombreux patients souffrent de gingivites et aphtes persistents. **Une prophylaxie antibiotique doit être prescrite pour tout traitement dentaire susceptible d'entraîner des saignements** : la ciprofloxacine (7,5mg/kg pour un enfant, 500mg pour un adulte, en préparation orale) doivent être pris avant l'intervention, suivie de 2 doses, séparées de 12 heures, dans les 24 heures qui suivent l'intervention.

Nutrition/croissance et développement

Certains enfants touchés par la GSC grandissent et se développent plus lentement que leurs pairs. Ils peuvent aussi atteindre plus tard la puberté. Les causes d'arrêt de croissance lors de la GSC ne sont pas complètement comprises et comprennent probablement plusieurs facteurs. Il semblerait qu'un certain nombre

d'enfants atteints de la GSC fassent une « croissance de rattrapage » et atteignent une taille adulte raisonnable. Il y a cependant certains enfants, en particulier ceux qui ont reçu des doses prolongées de stéroïdes, qui ont souffert d'infections répétées ou d'infections fongiques majeures, dont le développement et la croissance seront compromis.

La taille et le poids doivent par conséquent être pris et représentés 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 bénéficieront des conseils d'un nutritionniste et d'un apport de suppléments nutritionnels (rarement d'une alimentation par sonde) et devraient donc être dirigés vers un diététicien. On peut envisager une orientation vers un gastroentérologue et un endocrinologue, ceci en lien avec le centre spécialisé.

Les patients adultes peuvent aussi avoir des difficultés à maintenir leur poids, pour les mêmes raisons. Les patients mentionnent souvent une réduction de leur appétit et de leur intérêt pour la nourriture. Une fois encore, les conseils d'un diététicien sur la façon d'augmenter l'apport calorique est bénéfique. On doit suspecter une infection s'il y a une perte de poids soudaine et récente et considérer d'aiguiller le patient vers le spécialiste approprié par ex. un gastroentérologue.

Impact émotionnel de la GSC

La GSC présente de nombreux défis aux patients et à leurs familles. Ces défis incluent la gestion des éléments physiques de la maladie, ainsi que les difficultés psychologiques qui sont nécessaires pour faire face à une maladie complexe, tout en essayant de garder une vie de famille. Les familles trouvent parfois difficile de parler de ces aspects émotionnels, et ce pour un certain nombre de raisons dont la stigmatisation, la crainte d'être jugé et la peur de gérer ses propres émotions.

Il est important de donner du temps et d'encourager les familles à parler de leurs inquiétudes par rapport à eux-mêmes, leur enfant et d'autres membres de la famille. Ceci permet non seulement de former une alliance thérapeutique proche avec la famille mais permet aussi de mettre en avant et de discuter des sujets difficiles et de prendre en considération des sources appropriées de soutien.

Traitement de la GSC

La greffe de cellules souches hématopoïétiques pour la GSC

Bien que le traitement antibactérien et antifongique prophylactique à vie par la co-trimoxazole et l'itraconazole permette d'améliorer la survie à court et moyen terme, et que les stéroïdes et les aminosalicyles puissent soulager la colite et les autres complications inflammatoires, ces traitements ne sont pas une solution au défaut génétique sous-jacent. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peut guérir la GSC, par la résolution des infections et colites. Une GCSH peut permettre à ceux en échec de croissance, mais qui ont toujours un potentiel de croissance, de rattraper la croissance et d'atteindre une taille normale. Pour la majorité des patients, le traitement prophylactique peut être discontinué après une GCSH. La survie et la guérison sont équivalents avec un parent compatible ou un donneur bien assorti sans lien de parenté, ils atteignent 85–90% dans les centres spécialisés assignés à la majeure partie des patients souffrant d'immunodéficience primaire.

Il est difficile de recommander un moment spécifique pour la greffe mais elle doit être envisagée tôt. Puisqu'on constate des résultats de greffe pires chez les patients avec des infections réfractaires ou une inflammation importante, les patients doivent être considérés pour une greffe peu après le diagnostic, ou après le développement de symptômes spécifiques de pronostic, en particulier s'il existe un donneur bien assorti, ainsi les familles peuvent être conseillées efficacement. Bien que les greffes soient mieux tolérées par les enfants, des résultats positifs sont aussi possibles chez les adultes grâce à de nouvelles techniques de greffe.

On recommande que :

- Le typage des tissus antigènes HLA soit effectué peu après que le diagnostic soit fait, afin d'identifier des donneurs potentiels.
- La greffe soit envisagée peu après le diagnostic s'il existe un proche identique HLA ou un donneur compatible sans lien de parenté - les familles et patients devraient être vus par un spécialiste ayant une expérience des greffes sur les patients souffrant d'immunodépression primaire, et pouvant fournir des conseils de qualité et d'actualité quant aux risques et bénéfices

- La GCSH doit avoir lieu dans des centres reconnus spécifiquement pour les greffes sur des patients atteints d'immunodéficience primaire.
- Les protocoles de préparation standard, tels que publiés par le EBMT/ESID Inborn Errors Working Party (le groupe de travail de ESID - la société européenne pour l'immunodéficience - sur les transplantations de moelle osseuse et les erreurs innées du métabolisme), sont suivis et la préparation à intensité réduite est mise en oeuvre dans le cadre de tests cliniques, tels que ceux initiés par Güngör et al.

La thérapie génique pour la GSC

Le principe fondamental d'une transplantation de moelle osseuse réside dans le fait que des cellules souche peuvent être prélevées sur une autre personne et greffées à un patient atteint d'une maladie sanguine comme la GSC, ou même d'un cancer, pour garantir à vie une source de cellules fonctionnant normalement. En principe, ceci est très simple mais il y a des défis importants. Le problème principal d'une greffe issue d'un autre individu est la compatibilité des tissus (compatibilité HLA) qui risque de ne pas être parfaite. Il y a donc un risque de rejet, et aussi de réaction immunitaire contre le récepteur de la greffe qui est connue sous le nom de « maladie du greffon contre l'hôte ». Une bonne compatibilité diminue la probabilité que cela se produise, mais les risques restent élevés, en particulier si les patients sont malades ou ont des infections au moment du traitement. De nos jours il existe aussi des traitements qui peuvent limiter ce risque, mais ceux-ci peuvent entraîner de longues périodes d'immunosuppression, durant lesquelles le patient est relativement vulnérable à des infections sérieuses. Ceci s'ajoute au fait qu'une greffe pour des maladies comme la GSC nécessite une importante chimiothérapie afin de « tuer » les cellules souches de la moelle osseuse existante et de permettre aux nouvelles cellules saines de s'établir dans la moelle osseuse. Aujourd'hui, les greffes ont néanmoins de très bons résultats s'il y a une bonne compatibilité du donneur de moelle osseuse (à l'inclusion d'un donneur de sang de cordon), qu'il fasse partie de la famille ou non. Sans compatibilité, les risques peuvent être considérables.

C'est pourquoi de nombreux groupes dans le monde développent actuellement de nouvelles méthodes pour traiter la GSC. La thérapie génique est une de ces stratégies. L'objectif de celle-ci 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 neutrophiles, qui sont alors capables de fonctionner correctement. De nombreuses études ont démontré que cela fonctionne dans un laboratoire, et, plus récemment, sur des patients. Même la correction à court terme des déficiences de la GSC entraîne l'éradication des infections qui menacent la vie du patient et qui étaient résistantes à toute autre forme de traitement. Cette technologie est cependant relativement nouvelle. Nous savons maintenant que la manière d'introduire un traitement génétique dans des cellules de la moelle osseuse peut être amélioré pour rendre le traitement plus sûr, le pérenniser et augmenter son efficacité. Ceci est vrai non seulement pour la GSC mais aussi pour un large éventail de maladies qui ont été difficiles à traiter par le passé. Des essais cliniques utilisant une technologie moderne sur des patients atteints de GSC vont débiter en 2012, et sur la base de précédentes études de démonstration de principe trials, il est attendu que ces essais ouvrent la porte sur une thérapie alternative réaliste et sûre pour les patients.

Même la correction à court terme de déficiences de la GSC entraîne l'éradication des infections qui menacent la vie du patient et qui étaient résistantes à toute autre forme de traitement.

Autres ouvrages/informations

Prévalence, évolution clinique et complications de la GSC

Special article : chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry.

Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, Goldblatt D, Parker L, Cant AJ.

Clinical and Experimental Immunology, 2008; 152(2): 211–18.

Chronic granulomatous disease: the European experience.

van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW.

The Public Library of Science One, 2009; 4(4): e5234.

Vue d'ensemble et gestion clinique de la GSC

Modern management of chronic granulomatous disease.

Seger, RA.

British Journal of Haematology, 2008; 140(3): 255–66.

Chronic granulomatous disease: complications and management.

Rosenzweig SD.

Expert Review of Clinical Immunology, 2009; 5(1): 45–53.

Chronic granulomatous disease.

Holland SM.

Clinical Reviews in Allergy and Immunology, 2010; 38(1): 3–10.

La GSC et la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients.

Güngör T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, Schanz U. *Transplantation*, 2005 Jun 15; 79(11): 1596–606.

Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth.

Soncini E, Slatter MA, Jones LB, Hughes S, Hodges S, Flood TJ, Barge D, Spickett GP, Jackson GH, Collin MP, Abinum M, Cant AJ, Gennery AR. *British Journal of Haematology*, 2009; 145(1): 73–83.

Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.

Seger RA.

Immunology and Allergy Clinics of North America, 2010; 30(2): 195–208.

Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease.

Martinez CA, Shah S, Shearer WT, Rosenblatt HM, Paul ME, Chinen J, Leung KS, Kennedy-Nasser A, Brenner MK, Heslop HE, Liu H, Wu MF, Hanson IC, Krance RA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; 129(1): 176–83.

<http://www.esid.org/bone-marrow-transplantation-updated-ebmt-esid-guidelines-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-for-pi-350-0>

La thérapie génique pour la GSC

Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. Grez M, Reichenbach J, Schwäble J, Seger R, Dinuer MC, Thrasher AJ. *Molecular Therapy*, 2011; 19(1): 28–35.

Gene therapy matures in the clinic.

Seymour L and Thrasher AJ.

Nature Biotechnology, 2012 Jul 10; 30(7): 588–93.

Problèmes pour les porteurs de GSC

Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus.

Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. *Rheumatology*, 2006; 45(2): 178–81.

Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology.

Cale CM, Morton L, Goldblatt D. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007; 148(1): 79–84.

L'aspergillose et la GSC

Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease.

Segal BH, Romani LR. *Medical Mycology*, 2009; 47 (Supplement 1), S282–S290.

Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France.

Beaute J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bournoux ME, Mouy R, Gougerot-Pocidalo MA, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, Lortholary O; the French PID Study Group CEREDIH. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011; 30(1): 57–62.

Diagnostic différentiel de la GSC chez les patients présentant une maladie intestinale inflammatoire

Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease.

Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. *American Journal of Gastroenterology*, 2009; 104(1): 117–24.

Caractéristiques communes et différences essentielles des maladies inflammatoires de l'intestin de la granulomatose pédiatrique.

Damen GM, Krieken JH, Hoppenreijns E, van Os E, Tolboom JJ, Warris A, Yntema JB, Nieuwenhuis E, Escher JC. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2010 Dec; 51(6): 690–7. Review.

Complications inflammatoires intestinales dans la GSC

Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease.

Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, Hilligoss DM, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Paediatrics*, 2004; 114(2): 462–8.

Ophthalmologie

Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease.

Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. *Journal of Pediatrics*, 1999; 134(6): 780–3.

Chorioretinal lesions in patients with chronic granulomatous disease.

Kim SJ, Kim JG, Yu YS. *Retina*, 2003; 23(3): 360–5.

Pathologie orale dans la GSC

The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. Giannopoulou C, Krause KH, Müller F.

Seminars in Immunopathology, 2008; 30(3): 273–8.

Remerciements

La CGD Society remercie le Dr Andrew Gennery, le professor Adrian Thrasher et le Dr Nigel North pour leurs sections sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la thérapie génique et l'impact émotionnel de la GSC

Ce guide a été approuvé par le panel de CGD Society Medical Advisory Panel (August 2012).

© 2012 The CGD Society

Pour des informations complémentaires, veuillez visiter **www.cgdsociety.org**

Supported by

