



ANNEE: 2018

THESE N°: 338

GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE
(A PROPOS DE 02 CAS FAMILIAUX ET REVUE DE LA LITTÉRATURE)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Meryem ZAIDOUNI
Née le 10 Avril 1993 à RABAT

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Granulomatose septique chronique - Infections récidivantes –
Granulome - NADPH oxydase - Greffe de moelle.

JURY

Mr. A. AGADR
Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat
Mr. R. ABILKASSEM
Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat
Mme A. HASSANI
Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat
Mme M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie- CHU Rabat

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٣١

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

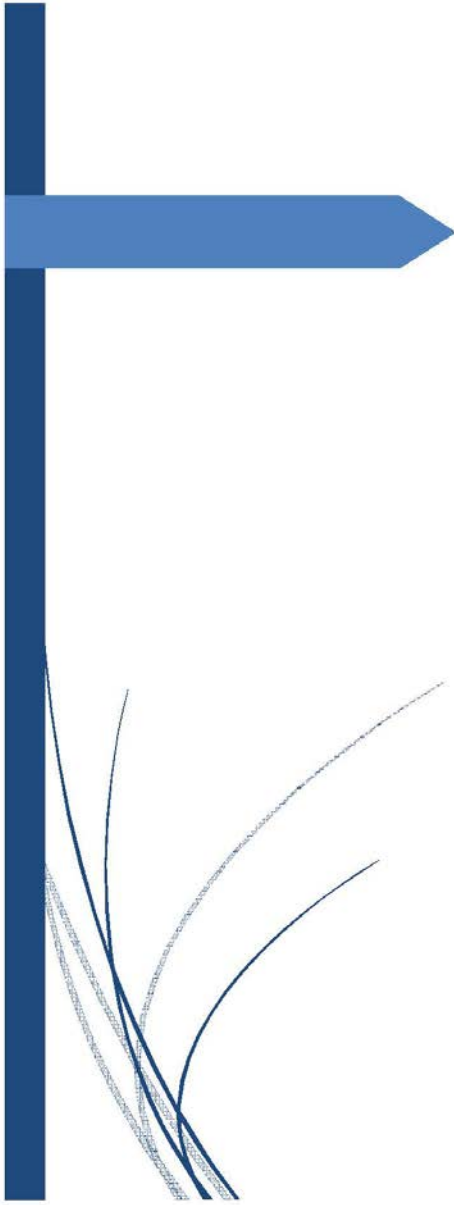
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





CACES

A Allah

*Le tout Puissant,
Sans vous, je ne suis rien
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*

A mes chers parents

*Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour et d'affection, aucune
dédicace ne saurait exprimer l'amour que je vous porte..*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance, de
mon profond attachement et du grand respect que je vous dois.*

*Qu' Allah le tout puissant vous protège et vous accorde santé, bonheur
et prospérité.*

A mes chères sœurs Dounia - Fatima

*Mon amour pour vous et ma gratitude sont si profondes. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de bonheur et de succès.
Qu'Allah vous protège et consolide les liens qui nous unissent.*

A ma grand-mère

*Ce travail est le résultat de tes prières incessantes et de ton amour.
Qu'Allah te préserve et t'accorde sa bienveillance.*

A mes cousins et cousines

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et mon amour le plus profond, en réponse de votre sympathie et l'aimabilité avec laquelle vous m'entourer.

A toute ma famille

*En témoignage de mes sentiments les plus sincères.
Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus profonde.*

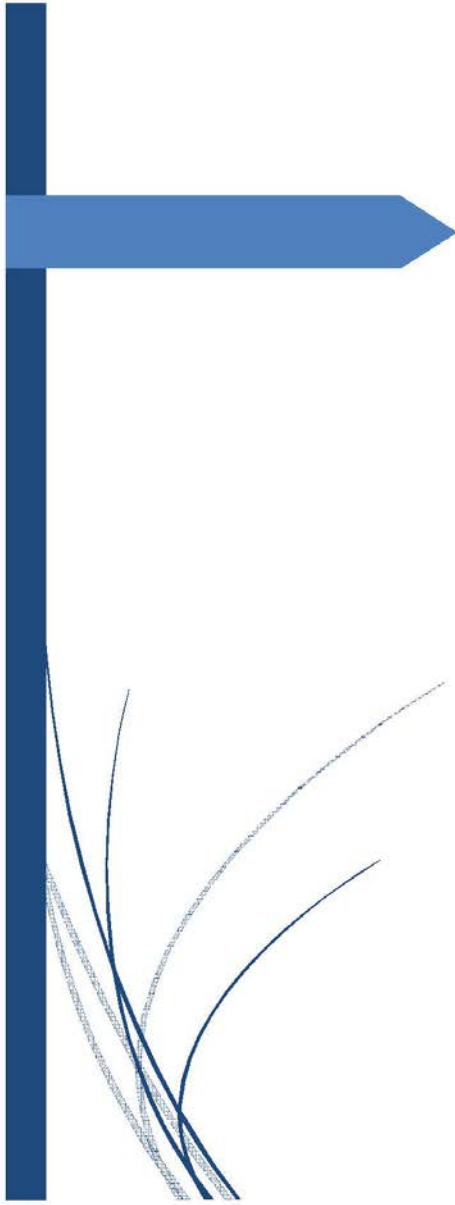
A mes chères amies

Sara zouini, sara zbiekh, sara zizoun, Nahla, Nihal, Manal ...

En souvenir des moments agréables qu'on a passé ensemble, des épreuves qu'on a surpassé et de tout ce qu'on a partagé. Notre amitié est pour moi un cadeau. je vous dédie ce travail en vous témoignant mes sentiments les plus tendres, avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux que j'ai omis de citer



EMENTS

A notre Maître et président de thèse

Mr le professeur A. AGADR

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique et votre compétence ont suscité en nous une
grande admiration.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma haute
considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

A notre Maître et rapporteur de thèse

Mr le professeur R. ABILKASSEM

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

je vous remercie vivement de m'avoir aidé à l'élaboration de ce travail.

Cela a été pour moi un grand honneur de bénéficier de vos précieuses directives, vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour et vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma grande estime et ma sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A notre Maître et juge de thèse

Mme le professeur A. HASSANI

Professeur de Pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre

admiration à la valeur de votre compétence.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude et

notre respect le plus sincère.

A notre Maître et juge de thèse

Mme le professeur M.EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie à l'hôpital d'enfant de Rabat

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et nous sommes touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profonde reconnaissance et nos remerciements les plus sincères.

LISTE DES ABREVIATIONS :

5-ASA :	5-aminosalicylic acid
AJI :	arthrite juvénile idiopathique
AR :	autosomique recessive
BCG :	Bacille Calmette-Guérin
Cas9 :	CRISPR associated protein 9
CGD :	Chronic granulomatous disease
CRISPR :	Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats
CSPH	Cellules souches et progénitrices hématopoïétiques
CYBA :	cytochrome-b α
CYBB :	cytochrome-b β
cytb558 :	cytochrome b558
DHR 123 :	Dihydrorhodamine 123
DIP :	déficits immunitaires primitifs
EBV :	Epstein Barr Virus
FAD :	Flavine Adénine Dinucléotide
FRO :	facteurs réactifs d'oxygène
FRO :	formes réactives de l'oxygène
G6PD :	glucose-6-phosphate déshydrogénase
G-CSF :	facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GM-CSF :	facteurs de stimulation des colonies de granulocytes macrophages
GMO :	greffe de la moelle osseuse
GS :	glutathion synthétase
GSC :	Granulomatose septique chronique
GSC-AR :	Granulomatose septique chronique autosomique récessive
GSC-X :	Granulomatose septique chronique liée au chromosome X
GTP :	guanosine triphosphate
GVHD :	graft versus- host- disease
H₂O₂ :	peroxyde d'hydrogène
HLA :	antigène leucocytaire humain
HOCl :	acide hypochloreux
IFNγ :	interféron gamma
IgE :	immunoglobuline E
IL :	interleukine
INOS :	inducible nitric oxide synthase
LED :	lupus érythémateux disséminé
LFA	Facteur d'adhésion leucocytaire
LPS :	lipopolysaccharide
MICI :	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MO :	moelle osseuse
MPO :	la myéloperoxydase

NADPH oxydase :	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase
NBT :	nitrobleu de tétrazolium
NCF :	neutrophil cytosolic factor
NETs :	Neutrophil Extracellular Traps
NF-kappaB :	facteur nucléaire kappa-B
O₂⁻ :	anion superoxyde
PAMS :	pathogen-associated molecular pattern
PCR :	réaction de polymérisation en chaîne
phox :	phagocytic oxydase
PMA :	l'acétate de myristate de phorbol
PNN :	polynucléaire neutrophile
PTI :	thrombocytopénie immunitaire
R 123 :	rhodamine 123
S.aureus :	staphylocoque aureus
SARM :	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SCID :	syndrome d'immunodéficience combinée sévère
TCSH :	transplantation de cellules souches hématopoïétiques
TLR :	récepteur Toll-like
TMP-SMX :	Triméthoprime-sulfaméthoxazole
TNF-α :	Le facteur de nécrose tumorale alpha

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Radiographie thoracique de face montrant une opacité lobaire supérieure droite.	11
Figure 2: TDM et IRM thoraciques montrant le processus expansif	12
Figure 3: Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation intense lobaire supérieure droite.	12
Figure 4: Les processus de phagocytose et de production de dérivés toxiques de l’oxygène responsables de la destruction des microorganismes pathogènes développés par les polynucléaires neutrophiles lors d’une infection	34
Figure 5: Le complexe NADPH oxydase au repos et après activation	37
Figure 6: Synthèse, maturation et adressage membranaire du cytochrome b558 dans les neutrophiles.	41
Figure 7: Activation de la NADPH oxydase	44
Figure 8: Bases moléculaires de la granulomatose septique chronique (GSC)	50
Figure 9: Garçon de 12 ans atteint de GSC présentant : A.lymphadénopathie massive dans les régions cervicale, axillaire et pré-auriculaire. B. lymphadénopathie massive dans les zones épitrochléaires et inguinales. C. radiographie thoracique révélant des abcès dans les deux poumons. Des cultures de sang ont mis en évidence <i>Staphylococcus aureus</i>	79
Figure 10: Gommages cutanées associées à une chéilite végétante et croûteuse chez un enfant atteint de GSC.	79
Figure 11: Iléocoloscopie montrant plusieurs ulcères rectaux bien définis ressemblant à la maladie de Crohn.....	80
Figure 12: Ostéomyélite chez un garçon de 32 mois, ayant des antécédents d'abcès sous-cutanés récurrents sur sa jambe.	80
Figure 13: Abcès hépatiques chez un patient de 10 ans atteint de GSC.....	81
Figure 14: Lymphadénite chez un garçon de 10 ans atteint de GSC se présentant avec une enflure du côté droit du cou et une fièvre.....	82

Figure 15: Infection pulmonaire chez un homme de 20 ans atteint de GSC et présentant des douleurs dorsales.....	83
Figure 16: infection pulmonaire chez un patient de 8 ans atteint de GSC se présentant pour une fièvre et une détresse respiratoire.....	84
Figure 17: Gastrite granulomateuse de GSC chez un patient de 12 ans présentant une douleur épigastrique.....	85
Figure 18: Obstruction fonctionnelle de la sortie gastrique dans la GSC	85
Figure 19: Infections fongiques invasives chez des patients atteints de GSC.....	86
Figure 20: Abscès cérébraux multiples chez un garçon de 6 ans atteint de GSC et présentant des maux de tête.....	86
Figure 21: Test au nitrobleu de tétrazolium (NBT) sur les polynucléaires d'un sujet sain (à gauche) et d'un sujet atteint de granulomatose septique chronique (à droite). .	89
Figure 22: Le test dihydrorhodamine (DHR) pour le diagnostic de la GSC.	91
Figure 23: test diagnostique de la GSC DHR 123 en cytométrie de flux type PHAGOBURST®.....	92
Figure 24: Diagnostic fonctionnel et biochimique de la GSC. A : test de phagocytose et de réduction du NBT à partir des neutrophiles d'un patient atteint de GSC ; B : immunodétection des composants protéiques du complexe NADPH oxydase des neutrophiles des patients atteints de GSC de type lié à l'X ou autosomal récessif.....	94
Figure 25: TDM thoracique d'une infection fongique invasive chez un patient GSC-X de 5 mois. (a) pré-TCSH et (b) après TCSH.....	126

LISTE DES TABLEAUX :

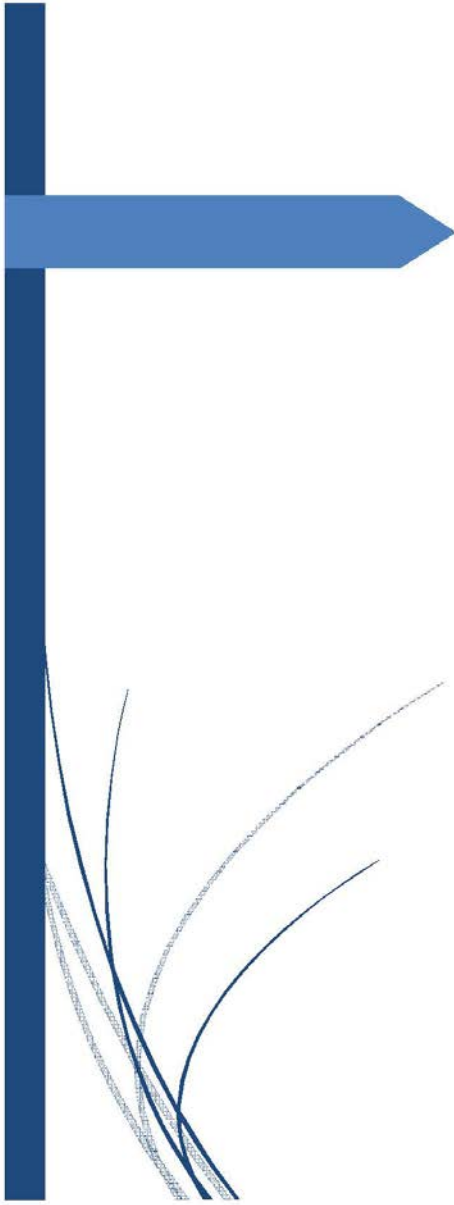
Tableau 1: cohorte de 429 patients GSC divisés selon nationalité/ethnicité/type de GSC dans un centre européen	28
Tableau 2: Composition et caractéristiques de la NADPH oxydase.....	43
Tableau 3: Les formes génétiques de la GSC, les gènes impliqués et leurs fréquences	48
Tableau 4: les différents types de Mutations GSC liées à chaque gène codant un composant de la NADPH oxydase.	49
Tableau 5: Isolement des micro-organismes par type d'infection	68
Tableau 6: Principales manifestations inflammatoires cliniques rapportées chez des patients atteints de GSC	76

SOMMAIRE :

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	5
DISCUSSION.....	23
I. HISTORIQUE	24
II. EPIDEMIOLOGIE	26
A. Dans le monde	26
B. Au Maroc	30
III. BASES MOLECULLAIRES DE LA GSC ET RAPPELS GENERAUX	32
A. Les cellules phagocytaires neutrophiles et macrophages	32
1. Les neutrophiles	32
2. Les macrophages	35
B. Le complexe NADPH oxydase des cellules phagocytaires	35
1. Structure	36
a. Composants membranaires de la NADPH oxydase (cytochrome b558).	37
b. Les composants cytosoliques de la NADPH oxydase	39
2. La synthèse et la maturation du cytochrome b558	40
3. Activation du complexe NADPH oxydase et production de FRO	41
IV. GENETIQUE	45
A. La transmission liée à l’X (GSC-X)	45
B. La transmission autosomique récessive (GSC-AR)	46
V. PATHOGENIE ET CONSEQUENCES CLINIQUES	51
A. Susceptibilité aux infections	51
1. Altération de la microbicidie des neutrophiles	51
2. Dysrégulation des récepteurs de l’immunité innées	52
3. Altération de la formation des NETs (Neutrophil extracellular traps) ou (Pièges extracellulaires des neutrophiles)	52

B. L'Inflammation excessive	53
1. Expression élevée des médiateurs de l'inflammation	53
2. Activation de l'inflammasome	54
3. Efférocytose altérée	54
VI. DIAGNOSTIC CLINIQUE	57
A. Les infections récurrentes	57
1. Sites d'infection	58
2. Agents pathogènes	61
3. infections bactériennes	63
4. infections fongiques	65
5. Infections parasitaires	67
B. Manifestations inflammatoires et autres	69
1. Granulomes	69
2. Manifestations Gastro-intestinales	70
3. Manifestations Hépatiques	71
4. Manifestations Génito-urinaires	71
5. Manifestations Ophtalmiques	72
6. Manifestations Pulmonaires	72
7. Manifestations Orales	73
8. Manifestations cutanées	74
9. Manifestations ostéoarticulaire	74
10. Manifestations Autoimmunes	74
11. Retard de croissance	74
12. Le syndrome de McLeod	75
C. Porteurs liés à l'X (femmes vectrices ou transmettrices de la GSC)	77
VII. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	87
A. Bilan non spécifique	87
B. Bilan spécifique	87
1. Diagnostic fonctionnel (Tests de la fonction des neutrophiles)	88
a. Test au Nitrobleu de tétrazolium (NBT)	88

b.	Test d'oxydation de la Dihydrorhodamine 123 (cytométrie en flux)	89
c.	La chimiluminescence ou la fluorescence en plaque type Elisa	92
d.	Test de réduction du cytochrome c (spectrophotométrie)	93
e.	L'oxygraphie	93
2.	Diagnostic biochimique	94
3.	Diagnostic génétique	95
VIII.	DIAGNOSTIC PRENATAL	98
IX.	DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	98
X.	TRAITEMENTS	101
A.	Traitements prophylactiques	101
1.	Prophylaxie antibactérienne	102
2.	Prophylaxie antifongique	102
3.	Thérapie immunomodulatrice à l'interféron-gamma (IFN γ)	105
B.	Traitements curatifs	108
1.	Infections aiguës	108
a.	Surveillance et diagnostic	108
b.	Traitement	109
2.	Traitement des manifestations inflammatoires	115
3.	Traitements radicaux de la GSC	117
a.	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)	117
b.	Thérapie génique / réparation de gènes	127
C.	Vaccination dans la GSC	130
D.	Recommandations	132
XI.	PRONOSTIC	137
XII.	TRANSITION À L'AGE ADULTE	139
	CONCLUSION	140
	RÉSUMÉS.....	145
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	149



DUCTION

La granulomatose septique chronique (GSC ou CGD) familiale est un déficit immunitaire primitif de l'immunité non spécifique, rare d'origine génétique. Dans la dernière version de la classification phénotypique des déficits immunitaires primitifs (DIP), la GSC fait partie du groupe V (Défauts congénitaux du nombre ou de la fonction des phagocytes) [1]. Elle est due à un défaut du métabolisme oxydatif des phagocytes (polynucléaires, neutrophiles, monocytes, macrophages et éosinophiles) [11]. Ces cellules phagocytaires sont incapables de produire des dérivés toxiques de l'oxygène, suite à différentes anomalies de la **NADPH oxydase** (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase), complexe enzymatique impliqué dans la destruction des microorganismes. Cette pathologie se caractérise par des infections bactériennes et fongiques répétées et la formation de granulomes avec atteinte polyviscérale. Cette pathologie a été étudiée pour la première fois en 1957 par Berendes, Bridges et Good qui l'ont décrit comme une maladie granulomateuse fatale de l'enfant avant l'âge d'un an [2,3]. La GSC se révèle habituellement avant l'âge de cinq ans, mais peut être diagnostiquée à l'âge adulte [4].

La découverte de l'origine génétique de la GSC et, notamment, la caractérisation des gènes impliqués a permis une meilleure compréhension de l'hétérogénéité clinique de cette pathologie. Des mutations dans chacun des 5 gènes codants pour les 5 glycoprotéines constituant l'enzyme NADPH oxydase sont associées aux différentes formes de GSC [5].

Dans la majorité des cas la transmission de la maladie est liée à l'X ; dans le reste, la transmission est autosomale récessive, et plus rarement, autosomale dominante [11,6]. La mise en évidence du défaut fonctionnel des phagocytes par test de nitrobleu de tetrazolium (NBT) ou par le test d'oxydation de la

Dihydrorhodamine 123 (DHR 123) ainsi que la caractérisation des mutations génétiques à l'origine de la GSC sont indispensables pour assoir le diagnostic de la maladie.

Les manifestations cliniques sont de deux types : infectieuse et inflammatoire. Les manifestations les plus fréquentes faisant suspecter la maladie sont des infections bactériennes ou fongiques invasives et récurrentes généralement causées par des micro-organismes catalase-positifs. Les sites fréquents d'infection sont les poumons, la peau, les ganglions lymphatiques et le foie. Même en l'absence d'infection, il persiste des manifestations de l'échec de la phagocytose et de la réponse inflammatoire excessive telles que des granulomes de localisations multiples particulièrement problématique dans les voies gastro-intestinales et génito-urinaires. D'autres manifestations inflammatoires sont également visibles.

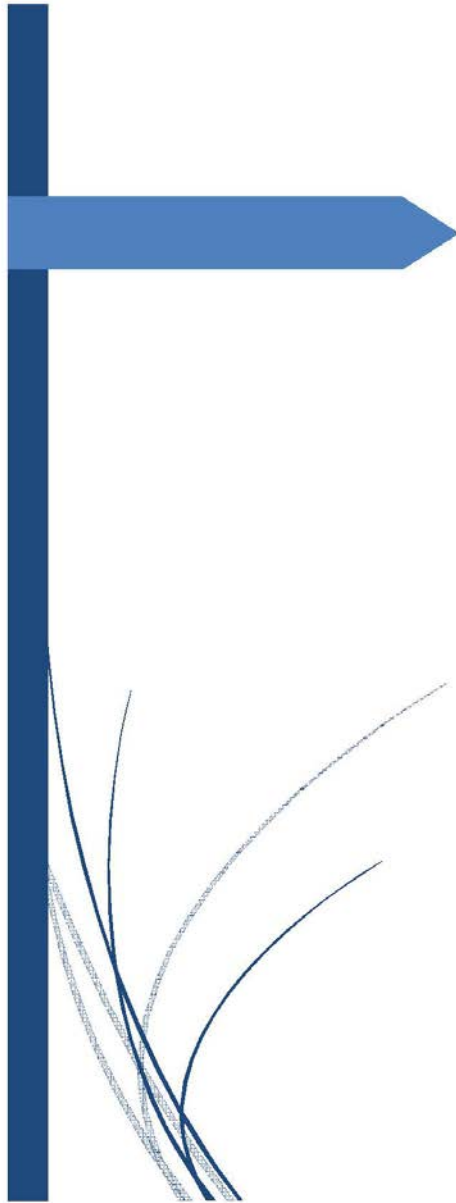
Depuis quelques années, les avancées dans le diagnostic et les traitements de cette pathologie ont permis d'améliorer l'espérance de vie de ces patients [7-9].

Notre travail a pour objectifs de :

- Déterminer les aspects épidémiologiques, les bases moléculaires et physiopathologiques, les différentes formes génétiques, les présentations cliniques, les moyens diagnostiques ainsi que l'approche thérapeutique et préventive de la GSC à travers 2 cas familiaux suivis au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat et à l'unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris.

- Mettre l'accent sur les difficultés thérapeutiques censées améliorer la prise en charge de cette pathologie grave dans notre pays.

Nous espérons aussi que cette thèse pourra contribuer à sensibiliser les médecins à cette maladie.



VELS ET ODES

Depuis 2001 et sur une période de 17 ans, 2 cas familiaux de GSC confirmés génétiquement ont été répertoriés au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Les données ont été recueillies à partir des dossiers de patients hospitalisés dans le service de pédiatrie de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat et des comptes rendus d'hospitalisations et de suivi dans l'unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris. Les informations sélectionnées concernaient la période allant du diagnostic au mois de juillet 2017.

Observations :

Observation n°1 :

❖ IDENTITÉ :

M est un enfant de sexe masculin, né le 26/6/1993, l'aîné d'une fratrie de 4, âgé de 8 ans lors de son hospitalisation le 27/8/2001 au service de pédiatrie de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, originaire d'Agadir, mutualiste des FAR.

❖ MOTIF D'HOSPITALISATION : Fièvre prolongée.

❖ ANTÉCÉDENTS :

Antécédents Personnels :

- M est issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra-utérine, poids de naissance de 3200g, Taille : 51 cm.
- Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation (PNI),

sans réactions particulières.

- Le développement psychomoteur est normal.
- Allergie : Suspicion d'intolérance aux protéines de lait de vache à l'âge de 4 mois devant des plaques érythémateuses et vomissements.
- Infections ORL et pulmonaires récidivantes.
- Antécédent d'une plaie de l'arcade sourcilière qui a mis plus d'un mois à cicatriser.

Antécédents familiaux :

- Parents consanguins au 1^{er} degré.
- Père suivi pour gingivostomatite récidivante.
- Mère bien portante.
- Une sœur K âgée de 6 ans, hospitalisée au service à l'âge de 5 ans, pour une pneumopathie sévère.
- 2 Frères jumeaux âgés de 4 ans bien portants.
- Une cousine décédée à l'âge de 2 ans dans un contexte fébrile non documenté.
- Il n'y a pas de cas similaire dans la famille, ni de cas de maladie auto-immune, de néoplasie ou de déficit immunitaire primitifs.

❖ HISTOIRE DE LA MALADIE :

M a été hospitalisé à J 20 d'évolution d'un syndrome fébrile ayant fait l'objet d'un traitement antibiotique et antipyrétique en ambulatoire à Agadir sans résultat. Cette fièvre est apparue après un séjour de vacance à la campagne

d'Essaouira. Les parents auraient remarqué au début, un exanthème intéressant les paumes des mains et les plantes des pieds et un énanthème buccal, il s'en est suivi une desquamation au niveau des mains et des pieds.

❖ EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :

Examen général :

M est asthénique, pale, fébrile à 38,5°, poids 20Kg (-1,5 DS) pour une taille de 119 cm (-2 DS), état hémodynamique stable avec une tension artérielle mesurée à 120/65 mmHg et temps de recoloration cutané < 3''.

Examen cutané trouve :

- Deux lésions inflammatoires saillantes au niveau de l'arc postérieur de la première cote droite (2/7cm).
- Présence d'une éruption eczématiforme au niveau de la face antérieure des deux jambes.

Examen abdominale :

- Abdomen souple, respire normalement, dépressible et indolore, il n'y a pas d'hépto-splénomégalie ni de masse palpable.

Examen ORL :

- Il n'y pas de douleurs des sinus, pas de céphalée positionnelle, pas de jetage postérieur, pas d'obstruction nasale, pas de rhinorrhée, pas d'angine, pas d'otite ni d'aphtes.

Examen pleuro-pulmonaire :

- Il n'y a pas de déformation thoracique.

- Fréquence respiratoire à 20 cycles/mn.
- Abolition des murmures vésiculaires à la partie supérieure du champ pulmonaire droit.

Examen cardio-vasculaire :

- Les bruits du cœur sont réguliers sans souffle ni bruit surajouté.
- Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque droite ni gauche.

Examen des aires ganglionnaires :

- Aires ganglionnaires sont libres en dehors de quelques petits ganglions axillaires.

Examen urologique :

- Il n'y a pas de signes fonctionnels urinaires.

Examen locomoteur :

- Les articulations sont libres, il n'y a pas de déformations ni de tuméfactions.

Examen des organes génitaux externe (OGE) :

- OGE de type masculin, testicules en place.

Examen neurologique : normal.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

❖ SUR LE PLAN PARACLINIQUE :

• Hémogramme :

- Anémie hypochrome microcytaire à 7,8 g/dl.
- Hyperleucocytose à 19500/mm³ dont 80% polynucléaire neutrophiles.

- Hyperplaquetoses à 1026000/mm³.
- **Syndrome inflammatoire** avec une VS à 65 mm la première heure, une CRP à 192,9mg/l, et un fibrinogène à 6,6g/l.
- **Ionogramme sanguin + Bilan hépatique** : IL n'y a pas de perturbation hydro-électrolytiques ni enzymatiques hépatiques.
- **La fonction rénale** est normale.
- **Les hémocultures** réalisées sont revenues stériles.
- **Electrophorèse des protides** : hypergammaglobulinémie.
- **La sérologie VIH** est négative.
- **La recherche de Bacille de Koch** par tubage gastrique 3 jours de suite est négative.
- **IDR à la tuberculine** : négative.
- **La Radiographie thoracique** à objectivée une opacité lobaire supérieure droite (**figure 1**).
- **Le scanner thoracique a montré (figure 2) :**
 - La présence d'un processus expansif de densité tissulaire développé au niveau des gouttières costo-vertébrales droites, s'étendant à la paroi postéro-latérale droite avec lyse costale (3^{ème} côte).
 - Extension endothoracique à l'apex droit et extension intra-canalair refoulant la moelle vers la gauche.
 - Adénopathies médiastinales postérieures bilatérales avec compression bronchique et atélectasie du segment apical du lobe supérieur droit.

- **IRM thoracique** a confirmé les données de scanner thoracique (figure 2).
- **Echographie abdominale** est normale.
- **Scintigraphie osseuse** : hyperfixation vertébrale de C3 à D4 et des arcs postérieurs des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} côtes droites.
- **L'examen anatomo-pathologique après biopsie pulmonaire** scannoguidée a trouvé un processus inflammatoire aigue suppuré avec présence de composants mycéliens hautement évocateur d'aspergillose.
- **L'examen parasitologie** d'un prélèvement de pus a isolé un aspergillus fumigatus.
- **La sérologie aspergillaire** a été positive.

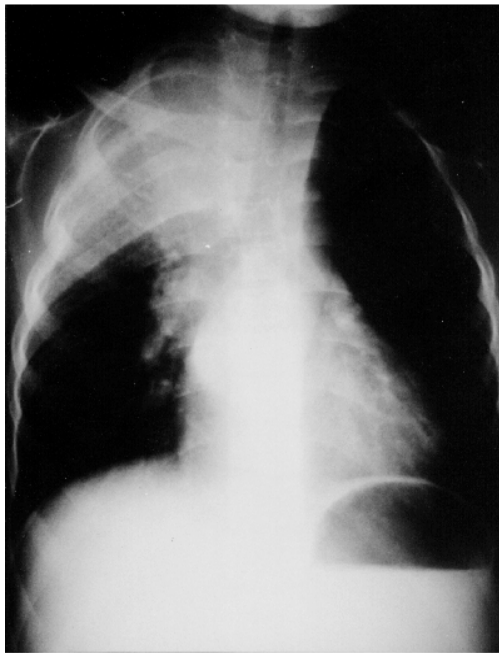


Figure 1: Radiographie thoracique de face montrant une opacité lobaire supérieure droite.



Figure 2: TDM et IRM thoraciques montrant le processus expansif

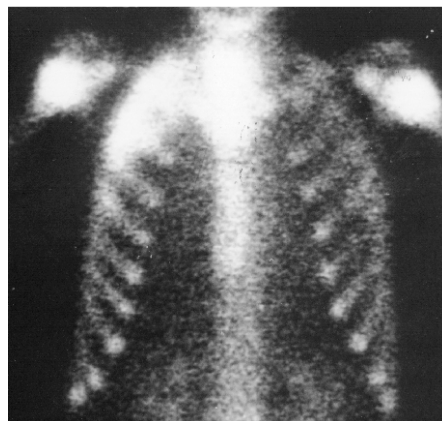


Figure 3: Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation intense lobaire supérieure droite.

❖ CONCLUSION CLINIQUE :

Enfant de sexe masculin, âgé de 8 ans, issu de parents consanguins au premier degré. Dans ses antécédents familiaux, on trouve une gingivo-stomatite récidivante chez le père, une sœur ayant des antécédents de pneumopathie sévère, une cousine décédée en bas âge dans un contexte fébrile non documenté.

Dans ses antécédents personnels : les premières années de vie ont été marquées par des infections pulmonaires et ORL récidivantes avec notion d'une plaie de l'arcade sourcilière qui a mis plus d'un mois à cicatriser.

Il a été hospitalisé pour fièvre prolongée en rapport avec une aspergillose thoraco-pulmonaire invasive sur un terrain de déficit immunitaire très probable (forte suspicion de déficit immunitaire portant sur un trouble de l'immunité non spécifique).

- **Bilan Immunologique :**

- **Dosage pondéral des immunoglobulines :** normal en dehors d'une hyper IgG.
- **Dosage des sous populations lymphocytaires :** non fait.
- **Test au nitrobleu de tétrazolium (NBT)** a été pathologique avec une explosion oxydative des polynucléaires nulle.

Le diagnostic de **granulomatose septique chronique (GSC)** a été retenu.

- ❖ **SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :**

- Antibiothérapie initiale à base de céphalosporine 3^{ème} génération par voie intraveineuse à la dose de 100 mg/Kg/j.
- Dès suspicions d'aspergillose thoraco-pulmonaire invasive :
Amphotéricine B (Fungisone) à la dose de 0,7 mg/Kg/j associé au
Flucytosine (Ancotil) à la dose de 100 mg/Kg/j.

- ❖ **ÉVOLUTION :**

L'évolution a été défavorable sur le plan clinique et radiologique avec extension de la tuméfaction en dehors du thorax sur la région cervicale

postérieure et extension de l'opacité occupant toute la moitié supérieure de l'hémi-thorax droit.

L'enfant a été transféré à l'unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique à l'hôpital Necker-enfants malades à Paris pour mettre en place une thérapeutique plus efficace non disponible au Maroc (Traitements antifongiques efficaces, Interféron gamma, transfusion de leucocytes) et la réalisation de l'étude génétique.

La poursuite de traitement à Paris par :

- Association de : Amphotéricine B (Ambisome), Flucytosine (Ancotil) pendant 6 mois.
- Correction de l'anémie par transfusion de culots globulaires.
- Transfusion de concentrés granuleux : 5 fois/semaine pendant 8 semaines.
- Interféron gamma (ImukineR) pendant 6 mois.

Sous ce traitement l'évolution a été marquée :

- Sur le plan clinique par : apyrexie complète et nette amélioration de l'état général. Très nette diminution puis disparition de la tuméfaction sus-claviculaire et para-vertébrale.
- Sur le plan biologique : négativation de la VS et la CRP.
- Sur le plan radiologique : la TDM et l'IRM thoracique montrent une régression des lésions avec disparition de la compression médullaire.
- Sur le plan tolérance du traitement : Bonne tolérance.

Sur le plan étiologique :

- **Test au nitro-bleu de tétrazolium (NBT) a montré une explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (pas de réduction de NBT).**
- **Etude génétique a permis de trouver une mutation homozygote du gène NCF1 codant la protéine p47phox.**
- Il s'agit donc d'une GSC de forme génétique **autosomique récessive.**
- L'étude génétique des parents a montré une délétion du nucléotide GT à l'état hétérozygote.
- L'étude génétique de la fratrie faite mais prélèvement perdu.

Un traitement prophylactique à base d'Itraconazole (sporanox) à la dose de 5mg/kg/j et de triméthoprime + sulfaméthoxazole à la dose de 5mg/kg/j (basé sur TMP) a été démarré.

Résumé des complications infectieuses et granulomateuse depuis le diagnostic :

Complications infectieuses de la GSC:

- ✓ Aspergillose invasive en 2001 avec atteinte médiastino-pulmonaire multi-focale et osseuse (lésions costo-vertébrales et cervico-dorsales avec extension intra-canalair).
- Biopsie pulmonaire retrouvant un processus granulomateux avec filaments aspergillaires : cultures positive à *Aspergillus fumigatus*.
- Plusieurs lignes de traitement antifongique : Amphotéricine B (Ambisome^R), Flucytosine (Ancotil^R) pendant 6 mois puis

Caspofungine (Cancidas^R) et Voriconazol (V-fend^R) pendant 10 mois jusqu'au novembre 2002.

- Traitement associé : Transfusion de concentrés granuleux : 5 fois/semaine pendant 8 semaines, Interféron gamma (Imukine^R) pendant 6 mois.

Autres :

- ✓ Suspicion de tuberculose pulmonaire maladie en septembre 2005 : traité initialement par quadrithérapie Pyrazinamide/ Ethambutol/Isoniazide/ Oflocet) avec relais par Isoniazide/Oflocet pour une durée de 12 mois.
- ✓ Grippe A non compliquée en 2006.
- ✓ 2013 : Zona thoracique traité pendant 5 j par Valaciclovir (Zelitrex^R) d'évolution favorable.

Complications granulomateuse et non infectieuses de la GSC:

- ✓ 2007 : Atteinte digestive avec colite granulomateuse d'intensité modérée traité par Mesalazine (Pentasa) pendant 1 an sans récurrence.
- ✓ 2008: DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) d'évolution simple.
- ✓ 2012 : Processus inflammatoire au niveau intestinal sans symptomatologie digestive. Reprise de Mesalazine (Pentasa) 2 g/j.
- ✓ 2013 : Plusieurs épisodes de rectorragies sans douleurs abdominales, sans glaires et sans diarrhée.

- ✓ 2014 : Abscès de la marge anale à germe pyogène avec fistule anale (plusieurs lignes de traitement chirurgical).
- ✓ 2015 : Collection pelvienne avec fistule anale inter sphinctérienne d'allure active communicant avec un abcès périnéal de 17 ×12 mm. Colonoscopie normale macroscopiquement et histologiquement en faveur d'une colite granulomateuse. Sur le plan cutané : une acné rosacée sur la joue droite d'évolution favorable sous traitements.
- ✓ 2016 : Présence d'une fistule active sous sphinctérienne complexe de la fosse ischio-anale (surveillance clinique et imagerie). Mesalazine (Pentasa) 2 g le soir au long cours.
- ✓ 2017 : 24 ans, va bien, étudiant dans une école de commerce.

Observation N°2 :

Il s'agit de l'enfant K de sexe féminin, née le 25/10/1995, sœur de M (Observation n° 1), 2^{ème} d'une fratrie de 4, habitant Agadir, mutualiste des FAR.

❖ Antécédents familiaux :

- Parents consanguins au 1er degré. Ils sont porteurs sains de la délétion du nucléotide GT (hétérozygote). Père suivi pour gingivo-stomatite récidivante et mère bien portante.
- Frère M âgé de 12 ans suivi pour GSC forme autosomique récessive avec déficit en protéine p47phox.
- 2 frères jumeaux âgés de 8 ans bien portants.
- Une cousine décédée à l'âge de 2 ans dans un contexte fébrile.
- Il n'y a pas de cas de maladie auto-immune, de néoplasie ou de déficit

immunitaire primitifs documenté.

❖ **Antécédents personnels :**

- K est issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine. Poids à la naissance : 3500 g, Taille : 50 cm, Périmètre crânien : 35 cm.
- La période néonatale s'est déroulée sans problème. Le développement psychomoteur est normal, elle est correctement vaccinée selon le PNI, sans incidents.
- Allaitement maternel pendant 4 mois puis mixte. Diversification alimentaire à l'âge de 6 mois sans incidents.

❖ **Nous rapportons les éléments clés de son histoire depuis 2000 jusqu'au mois de juillet 2017 :**

2000 : Hospitalisée au service de pédiatrie de HMIMV à Rabat à l'âge de 5 ans, pour une pneumopathie sévère ayant cédé difficilement aux antibiotiques.

2002 : Diarrhée intermittente, avec douleurs abdominales évoluant depuis 12 mois non explorée.

2003 : Plusieurs épisodes de pneumopathies entre 2000 et 2003.

2004 : Tuberculose ganglionnaire cervicale traitée par quadrithérapie pendant 6 mois.

2005 : Pneumopathie du lobe moyen et du lobe inférieur droit sans documentation bactériologique malgré des biopsies pulmonaires, ayant nécessité le recours à de multiples traitements antibiotiques et antifongiques, amenant au diagnostic de GSC (absence de réduction du

NBT-test) et l'étude génétique qui a trouvé une **mutation homozygote du gène NCF1 codant la protéine p47phox**. L'étude génétique chez le reste de la fraterie est revenue normale. Un traitement prophylactique à base d'Itraconazole (sporanox) à la dose de 5mg/kg/j et de triméthoprime + sulfaméthoxazole (TPM-SMX) à la dose de 5 mg/kg/j (basé sur TMP) a été démarré. L'évolution a été favorable, avec persistance de toux mais sans surinfection.

2006 :

- Cassure de la courbe staturo-pondérale avec amaigrissement et des diarrhées glairo-sanglantes.
- L'endoscopie digestive a montré une congestion sigmoïdienne et rectale, avec fissures périnéales.
- L'examen anatomopathologique a conduit à une colite granulomateuse traitée par Mésalazine (Pentasa) puis corticothérapie.
- Sur le plan infectieux : K n'a pas fait d'infections sévères notables.

2009 :

- Douleurs abdominales avec retard staturo-pondéral important et amaigrissement malgré un traitement par Pentasa et corticothérapie.
- Endoscopie digestive : Colite ulcérée gauche, gastrite nodulaire antrale.
- Colite granulomateuse résistante à l'association de Mésalazine (Pentasa) + Corticothérapie ayant nécessité l'introduction de Modulen en nutrition entérale à débit continu pendant 6 mois, permettant la stabilisation pondérale avec renforcement du traitement antérieur par l'adjonction d'un

traitement par anti-TNF alpha : Infliximab (Remicad).

2010 : Poids : 27,2Kg (-3DS), taille : 139 cm (-4DS), ulcération buccales multiples.

- Dyspnée d'effort depuis quelques mois.

- Hippocratisme digital.

- Douleurs abdominales sur un fond chronique constant avec des crises spasmodiques.

- Examen cardiaque et pulmonaire : normal

- Examen de la marge anale : abcès à 7 heures fistulisé avec émission de pus évoluant depuis 3mois

- TDM thoracique : aspect en verre dépoli diffus au niveau des 2 champs pulmonaire associé à un nodule apical dorsal droit.

- Coloscopie : colite ulcéré gauche sévère, ulcération aphtoïde au niveau de l'ilion terminal, colique droit, colique transverse, et rectal, disséminées. Marisque anale à 12 heures et abcès anal à 7 heures.

- Fibroscopie œsogastroduodénale : antre présentant des ragades congestives verticales en rayons de roue convergente vers le pylore, muqueuse fragile.

- Histologie : au niveau du colon : lésions granulomateuses diffuses ainsi qu'au niveau gastrique. Lésions granulomateuses avec cellularité augmentée au niveau du chorion.

- Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome restrictif sévère avec capacité pulmonaire totale à 50%.

- Reprise de Modulen sur sonde nasogastrique en continue et un traitement anti-inflammatoire par Anakinra (inhibiteur du récepteur à l'interleukine 1), sans effet franc sur le transit.

- Bilan biologique : hémogramme normal, pas de syndrome inflammatoire avec VS et CRP normales ce qui élimine un problème infectieux.

Devant l'atteinte pulmonaire diffuse secondaire à une prolifération granulomateuse pulmonaire associée à une atteinte granulomateuse digestive :

- Une greffe de moelle osseuse comme traitement curatif a été indiquée.

- Allogreffe d'un donneur géno-identique apparenté (la mère) en Mai 2010 sans complications au décours de l'allogreffe.

- Arrêt du traitement de fond.

2014 : Hospitalisée pour altération de l'état général évoluant depuis 4 mois, avec une fièvre, des arthralgies, un érythème malaire bilatérale, un syndrome d'activation macrophagique. Le bila auto-immun a confirmé le diagnostic de lupus érythémateux disséminé avec syndrome des anti-phospholipides. Introduction d'un traitement par Corticothérapie et d'un traitement de fond par Azathioprine (Imurel).

2016 :

- 6 ans post greffe avec une excellente reconstitution hématologique et immunologique.

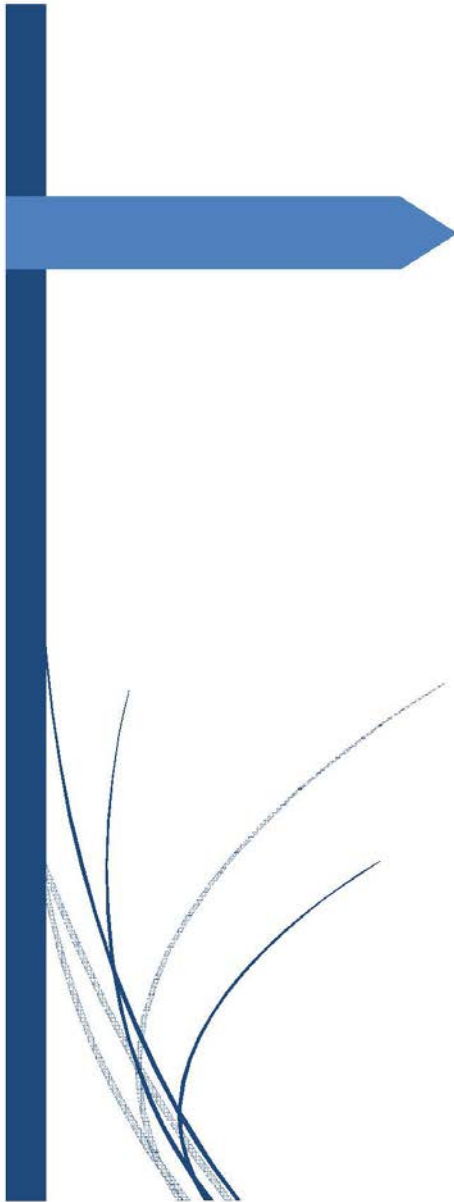
- Insuffisance ovarienne prématurée secondaire au traitement reçue pour la greffe.

- Zona cervical d'évolution favorable.

2017: K va bien, examen clinique normal. Poursuit ses études à la faculté de droit.

En résumé :

K âgée actuellement de 22 ans, présente une granulomatose septique chronique SECONDAIRE à une **mutation homozygote du gène NCF1 codant la protéine p47phox** diagnostiquée à l'âge de 10 ans, compliquée d'une part de colite granulomateuse résistante à de multiples traitements immunosuppresseurs avec un retentissement majeur sur la croissance staturo-pondérale et d'autre part d'une atteinte granulomateuse respiratoire. Elle a bénéficiée d'une allogreffe géno et phéno-identique à l'âge de 15 ans sans complications au décours. Elle a présenté 4 ans post greffe un lupus érythémateux disséminé avec syndrome des anti-phospholipides biologiques d'évolution favorable.



VISION

I. HISTORIQUE :

La granulomatose septique chronique a été décrite pour la première fois en **1957** par Bridge et al. comme une maladie granulomateuse fatale chez l'enfant [2,12].

Bridge, Berendes et Goods ont attiré l'attention sur ce nouveau syndrome touchant les garçons, marqué par la répétition d'incidents infectieux. Ce syndrome comporte le plus souvent une suppuration locale et sur le plan histologique, la constitution d'un granulome disséminé dans les divers parenchymes.

- **En 1966**, la découverte de la diminution du pouvoir bactéricide des polynucléaires permet d'expliquer la fréquence des infections au cours de ce syndrome [13,14].

- Depuis, de nombreuses formes cliniques de la maladie ont été rapportées, montrant ainsi le polymorphisme de cette dernière. **Dès 1967**, les premiers cas féminins apparaissent dans la littérature, avec apparition de la notion de mères transmettrices (MT) [15, 16, 17].

- **En 1968**, Baehner et Nathan parlent d'un déficit enzymatique du système d'oxydo-réduction du polynucléaire, et proposent un test diagnostique simple de réduction du nitrobleu de tetrazolium (NBT) [18]. dans la même année Baehner et Karnovsky mettent en évidence l'anomalie au niveau de la NADPH oxydase des PNN [19].

- **En 1969** Douglas SD. et al. observent l'existence de plusieurs types de syndromes de dysfonctionnement des neutrophiles et proposent une 1ère classification de la GSC [20].

- **En 1976**, Publication des premiers essais de la greffe de la moelle osseuse (GMO) comme traitement curatif de la GSC [21].
- **En 1978**, Kobayachi a rapporté une étude où les patients sous traitement prophylactique continu par le TMP-SMX (triméthoprime-sulfaméthoxazole) bénéficiaient de périodes de longue durée sans épisodes infectieux [22]. Cette antibioprophylaxie a bouleversé le pronostic de la maladie GSC.
- **En 1983**, Le TMP - SMX est largement adopté dans la thérapie curative et prophylactique [23, 24].
- **Entre 1985 et 1987**, Les grands progrès de la génétique permettent le début de clonage des multiples gènes codant les constituants de la NADPH oxydase ainsi que la détermination des bases moléculaires des différentes formes génétiques hétérogènes de la GSC [25- 28].
- **En 1987-1988**, on assiste à l'identification et la purification des principales protéines composant le système NADPH oxydase [29-31].
- **En 1991**, L'immunothérapie interféron gamma est adoptée dans la chimioprophylaxie de la GSC [32].
- **En 1992**, Réalisation des premiers essais sur la possibilité de traiter la maladie par la méthode de thérapie génique en utilisant des virus de type EBV comme vecteur [33, 34].
- **En 1994**, Utilisation de l'Itraconazole dans la prophylaxie antimycosique (*Aspergillus*++) [35].

II. EPIDEMIOLOGIE :

A. Dans le monde :

- **L'incidence** de cette pathologie est estimée entre 1/200 000 et 1/250000 naissances par an [36, 37] mais peut varier selon les pays et les pratiques ethniques. À ce jour, la plupart des informations concernant la présentation et les résultats des patients atteints de GSC vient de pays développés [11,36-39, ,47,49,140].

- **La diversité génétique** de la GSC dépend de la population et de l'influence environnementale. la GSC liée à l'X se trouve plus fréquente dans les populations non consanguine alors que la GSC Autosomique récessive est plus fréquente dans les zones avec haute consanguinité [40 ,41].

- **La Consanguinité** est rapportée dans la littérature de la GSC avec une fréquence variable [15, 42, 43]. Les taux d'**incidence** globaux de la GSC semblent être plus élevés dans les populations consanguines [41].

- **Sexe** : Même si les deux sexes sont touchés lors de la GSC. L'atteinte masculine reste très prédominante dès les premières descriptions avec un sex-ratio H/F de 7/1 [44, 43, 45]. Cette prédominance s'explique par la grande fréquence des mutations liés à l'X.

- **Age** : La GSC peut se manifester à tout moment, de la petite enfance jusqu'à la fin de l'âge adulte, la majorité des patients sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans. Dans plusieurs séries, l'âge moyen au moment du diagnostic est de **2,5 à 3 ans** [38,46-48]. Bien que l'amélioration des tests diagnostiques devraient rendre la détection de la GSC plus précoce, un nombre croissant de patients sont diagnostiqués plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte. Cela est dû à la reconnaissance de cas plus légers de GSC autosomique récessive qui

peuvent se manifester tardivement, et aux antimicrobiens puissants qui traitent par inadvertance de nombreuses infections associées à la GSC, retardant le diagnostic jusqu'à ce que des infections plus graves indiquent que la GSC est la cause sous-jacente [36].

La GSC liée à l'X a tendance à apparaître plus tôt et à être plus sévère que les formes autosomique récessives [36].

- **Morbidité-Mortalité** : La **morbidité** de la maladie a été rapportée comme 0,26-1,1 infections sévères par patient-année [46-50] avec une étude dans les années 1990 rapportant 1,7 infections graves par patient-année chez ceux avec la forme liée à l'X et 0,5 infections graves par patient-année chez ceux avec la forme autosomique récessive (AR) [49] . La mort est souvent due à une infection par *Aspergillus* ou *Burkholderia* [36,37,46,47,50].

La **mortalité** a diminué au fil du temps. La première revue de cette maladie, publiée en 1967, décrivait plus de 50% de mortalité à 6 ans et près de 65% de mortalité à 7 ans [51]. Une étude publiée en 1990 rapporte 30% de mortalité à 10 ans et 50% à 20 ans [52]. dans les études publiées depuis 2000, la mortalité semble être plus importante pour les patients avec la forme liée à l'X que pour ceux avec la forme AR [36,37]. La mortalité par an (tous âges confondus) est actuellement estimée dans les centres spécialisés autour de 3% pour les formes liées à l'X et à 1% pour les formes récessives [53].

- Dans **différentes séries de déficits immunitaires primitifs (DIP)**, la GSC a représenté :

- 11,9% des 1240 cas de DIP au **japon** [54].
- 2,7% des 1209 DIP en **Australie/newzeland** [55].
- 3,6% des 168 DIP en **Afrique du sud** [56].

- 7,8% des 64 DIP en **Egypte** [57].

• Des données cliniques et épidémiologiques de la GSC provenant de 429 patients de différents pays **européens** incluant des immigrants provenant d'autres pays (turquie, nord afrique..) ont été collectés et analysés à l'aide d'un questionnaire [37] (Tableau1).

Tableau 1: cohorte de 429 patients GSC divisés selon nationalité/ethnicité/type de GSC dans un centre européen [37].

Country/ Region of Origin	Total	CGD type	
		<i>X-linked</i>	<i>AR*</i>
France	84	75 (89%)	9 (11%)
Germany	69	54 (78%)	15 (22%)
The Netherlands	62	43 (69%)	19 (31%)
Arab/North African	38	11 (29%)	27 (71%)
Poland	30	21 (70%)	9 (30%)
Spain	25	16 (64%)	9 (36%)
Sweden	24	12 (50%)	12 (50%)
Switzerland	24	19 (79%)	5 (21%)
Denmark	22	12 (55%)	10 (45%)
Israeli/Jewish	16	9 (56%)	7 (44%)
Turkey	12	4 (33%)	8 (67%)
Former Yugoslavia	8	7 (88%)	1 (12%)
Belgium	6	5 (83%)	1 (17%)
East and South Asia	6	1 (17%)	5 (83%)
Italy	2	1	1
Austria	1	0	1
Total	429	290 (67%)	139 (33%)

*AR = autosomal recessive.
doi:10.1371/journal.pone.0005234.t001

Parmi ces patients, 82% étaient des hommes et 18% étaient des femmes. La GSC liée à l'X (GSC-X) représentait 67% des cas, l'autosomique récessive

(GSC-AR) 33%. La GSC-AR a été diagnostiqué plus tard dans la vie, et la moyenne de survie était significativement meilleure chez les patients GSC-AR (49,6 ans) que chez les GSC-X (37,8 ans), ce qui suggère une évolution plus fruste de la maladie chez les patients GSC-AR.

Dans le sous-groupe GSC-AR, la carence en p47phox était la plus fréquente (49%), comme dans la cohorte américaine de GSC [36], suivie de p22phox (16%) et de p67phox (8%).

Une observation à noter est la forte prévalence des formes autosomiques récessives de la GSC chez les groupes d'immigrants des pays arabes/maghrébins (71%) et en Turquie (67%), reflétant l'effet de mariages consanguins communs à ces communautés [37].

- **Des séries de GSC publiés récemment :**

- Dans une cohorte **chinoise** de 48 patients [253], La plupart des patients avaient une GSC liée à l'X, confirmant la prédominance de la maladie liée à l'X dans le monde entier dans les populations non consanguines. La plupart des diagnostics étaient après 2010 sans doute dû à une plus grande sensibilisation de la maladie. Tous ont été diagnostiqués dans la petite enfance avec une mortalité à 22%.

- Deux cohortes de patients GSC **indiennes** ont été signalées récemment. Dans l'une, il y avait une incidence similaire de GSC-X et GSC-AR [254] Tout les patients ont été diagnostiqués dans la petite enfance et il y avait un important taux de mortalité de 29%. La deuxième cohorte a comparé 21 patients avec la même délétion génétique dans p47phox. Tous les patients étaient diagnostiqué dans la petite enfance, avec une mortalité estimée à 24% [255].

- Une cohorte **égyptienne** de 28 patients a montré une prédominance de l'GSC- AR (82%), principalement due à des mutations dans CYBA [256].
- Une étude **tunisienne** a rapporté sur 11 patients une mutation unique en NCF2 [257]. Tous les patients étaient diagnostiqués dans l'enfance avec une forte incidence de tuberculose et une mortalité de 80%.
- Une étude **israélienne** de 84 patients a examiné une population mixte de patients juifs et arabes (258). La GSC liée à l'X était plus commune dans les populations juives, et la GSC-AR a été trouvé principalement dans les populations arabes et juives consanguines [259].
- Une série **mexicaine** décrivait une cohorte de 27 patients atteints de GSC, parmi une plus grande population de déficits immunitaires primitifs [260]. La mortalité était de 33%.
- **La société latino-américaine** pour les immunodéficiences a étudié une cohorte de 71 patients de **cinq pays**, y compris le Mexique [261]. La GSC lié à l'X était le plus souvent représenté (75%), suivi par des défauts dans p47phox (23%).

B. Au Maroc :

L'incidence de la GSC au Maroc est difficile à estimer. Sa fréquence, parmi les DIP, ne semble pas avoir de spécificité, cependant la pénurie de publications des cas de la GSC ne permet pas d'en juger.

Dans une étude réalisé au sein de l'unité d'immunologie clinique (UIC) du CHU Ibn Rochd concernant 421 cas de DIP durant la période entre 1998 et 2012, la GSC a représenté **2,4%** des DIP (11 cas) touchant exclusivement des garçons avec un âge moyen de diagnostic de 3,29 ans et un taux de mortalité de 18,2% [58].

Concernant notre travail, 2 cas de GSC à transmission autosomale récessive ont été répertoriés à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V durant la période allant de 2001 jusqu'à 2017 (17 ans), le patient M de sexe masculin et sa sœur K de sexe féminin, l'âge de diagnostic était un peu tardif : 8 ans pour le patient M et 10 ans pour sa sœur K, une consanguinité parentale de 1^{er} degré était présente.

III. BASES MOLECULAIRES DE LA GSC ET RAPPELS GENERAUX :

A. Les cellules phagocytaires neutrophiles et macrophages :

Les phagocytes (neutrophiles, macrophages, éosinophiles) sont les principaux acteurs de la réponse immunitaire innée non spécifique, et constituent la première ligne de défense de l'hôte contre les microorganismes.

1. Les neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles représentent près de 50-70 % des leucocytes circulants et possèdent une demi-vie courte dans le sang (environ 5 jours) [59]. Près de 10^{11} neutrophiles sont produits par jour, et cette quantité peut s'élever à 10^{12} par jour lors d'une infection. Ils possèdent un noyau polylobé et un cytoplasme contenant quatre types de granules : les granules primaires (ou azurophiles) riches en myéloperoxydase, défensine, élastase, lysozyme..., les granules secondaires (ou spécifiques) contenant principalement de la lactoferrine mais également du cytochrome b558 (cytb558) et d'autres composés antimicrobiens, les granules tertiaires contenant des métalloprotéases comme la gélatinase MMP9, et enfin les vésicules sécrétoires contenant des protéines/récepteurs destinées à l'expression membranaire (dont le cytb558, CD11b, CD16...) ou d'autres molécules sécrétées dans le plasma [60].

Lors d'une infection de l'organisme humain, les pathogènes circulants vont être reconnus comme non-soi par le système immunitaire et donc être opsonisés par différentes molécules dont les immunoglobulines ou les dérivés du complément. Guidés par un gradient de concentration des chimioattractants libérés au site inflammatoire et infectieux, les neutrophiles circulants vont

adhérer à l'endothélium vasculaire par l'intermédiaire d'intégrines. Aidés par une libération de protéases telles que la gélatinase à partir de leurs granules tertiaires, ils traversent la paroi vasculaire par diapédèse et migrent au site infectieux pour neutraliser les pathogènes. Les opsonines (IgG, dérivés du complément C3b) mais également les motifs PAMS (pathogen-associated molecular pattern) à la surface des agents pathogènes permettent leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques des neutrophiles. Le processus de **phagocytose** est alors déclenché, permettant l'englobement intracellulaire des microorganismes (Figure 4). Les différentes granules migrent vers le phagosome avec des cinétiques différentes et forment un phagolysosome dans lequel ils déversent les molécules lytiques responsables de la digestion du pathogène. Parallèlement à la phagocytose, le complexe NADPH oxydase membranaire est activé (comme nous le verrons plus loin) et produit des dérivés toxiques de l'oxygène également appelés **formes réactives de l'oxygène (FRO)** responsables de la mort du microorganisme [61]. La formation de **NETs (Neutrophil Extracellular Traps)** ou « piège extracellulaires des neutrophiles » qui consistent en une décondensation de la chromatine associée à une libération d'ADN et de protéines granulaires dans le milieu extracellulaire, va participer également à la défense anti-infectieuse en piégeant et tuant les microorganismes [62].

Les neutrophiles existent dans l'un des trois états: quiescent, activé ou amorcé. Les neutrophiles amorcés sont susceptibles de subir ce qu'on appelle une « **explosion oxydative** » (équivalent à la consommation rapide d'oxygène et la production de superoxyde et d'autres FRO) lorsque des récepteurs spécifiques sont déclenchés [129].

Trois types principaux d'agonistes sont capables d'amorcer les neutrophiles:

- Médiateurs inflammatoires chimiotactiques
- Immunoglobulines et complément
- Les cytokines inflammatoires et les facteurs de croissance tel que : le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha), le lipopolysaccharide (LPS), le peptidoglycane, le facteur de stimulation des colonies de monocytes/granulocytes (GM-CSF), le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), substance P, orthovanadate et interleukine-1 (IL-1).

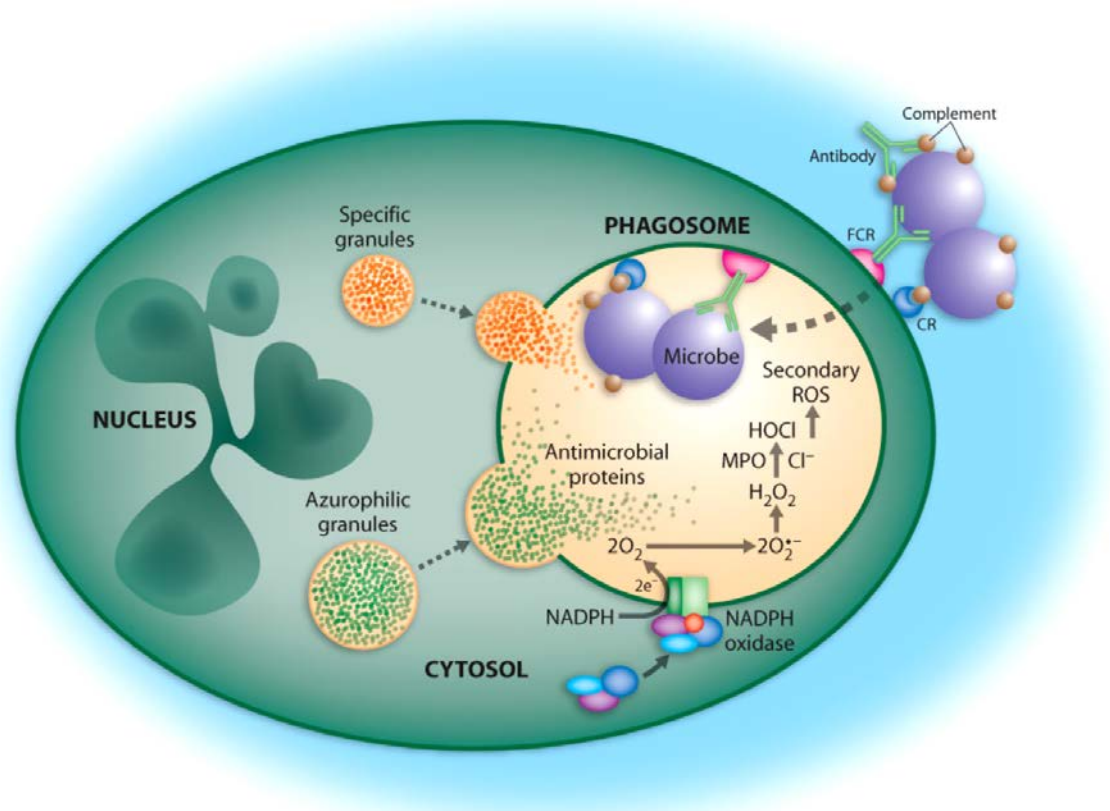


Figure 4: Les processus de phagocytose et de production de dérivés toxiques de l'oxygène responsables de la destruction des microorganismes pathogènes développés par les polynucléaires neutrophiles lors d'une infection [63].

2. Les macrophages :

Les macrophages sont issus de la différenciation des monocytes du sang circulant dans les tissus. Ils possèdent une durée de vie de plusieurs mois, ce qui est primordial puisqu'ils permettent alors de protéger le patient d'un risque d'infection quand la production de neutrophiles est interrompue (chimiothérapie, médicaments, greffe de moelle osseuse...). Comme les neutrophiles, les macrophages vont jouer un rôle important dans la défense immunitaire grâce à la phagocytose des pathogènes et la production de FRO, mais également la modulation de l'immunité par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et par leur capacité à présenter l'antigène. De plus, ils vont pouvoir phagocyter les cellules apoptotiques de l'organisme, participant ainsi à la résolution de l'inflammation [64]. Ils possèdent également une enzyme, la INOS (inducible nitric oxide synthase) responsable après induction par un LPS (Lipopolisaccharide) et l'IFN γ (interféron gamma) de la production de NO, dérivé toxique également antimicrobien mais aussi métabolite intermédiaire clé de la signalisation intracellulaire [65].

Il existe plusieurs types de macrophages : les macrophages M1 dits «activés classiquement», jouant un rôle majeur dans la réponse pro-inflammatoire, et les macrophages M2 dits «activés alternativement », possédant des fonctions immuno-modulatrices et favorisant le remodelage matriciel et la réparation tissulaire [66].

B. Le complexe NADPH oxydase des cellules phagocytaires :

La famille des NADPH oxydases chez l'homme comprend 7 isoenzymes NOX/DUOX (NOX1, 2, 3,4 et 5, DUOX1 et DUOX2) qui sont exprimées dans

de nombreux types cellulaires et tissus, et qui possèdent des mécanismes d'activation variés ainsi que des rôles biologiques physiologiques spécifiques. Ces enzymes NOX/DUOX sont, entre autres, impliquées dans des mécanismes de synthèse d'hormones, d'oncogénèse, des maladies du système nerveux central, du système cardiovasculaire et du métabolisme [67,68]. Nous nous intéresserons ici uniquement à l'enzyme NADPH oxydase des cellules phagocytaires encore nouvellement appelée et de façon impropre NOX2.

1. Structure :

La NADPH oxydase des phagocytes entièrement assemblée est un complexe enzymatique à cinq protéines. À l'état basal (de repos), il existe deux composantes [11] (Figure 5 et 6) :

- L'hétérodimère lié à la **membrane**, appelé cytochrome b588, élément redox du complexe, qui est composé de deux sous-unités gp91phox(ou NOX2) et p22phox et est intégré dans les parois des granules secondaires.

- Protéines dans le **cytosol** (p47phox, p67phox et p40phox) (phox = phagocytic oxidase)

Toutes ces protéines sont nécessaires pour la génération correcte de superoxyde. L'activation et l'assemblage de l'oxydase fonctionnelle nécessite également la participation de **Rac2**, une petite protéine de liaison au guanosine triphosphate (GTP), et de **Rap1**, une petite GTPase [129].

Les différentes sous-unités de la NADPH oxydase sont sous forme dissociée dans les phagocytes au repos. Sous forme active, elle est responsable de la production d'anions superoxydes (O_2^-) par réduction de l'oxygène moléculaire selon la réaction enzymatique suivante : $2 O_2 + NADPH \rightarrow 2 O_2^- + NADP^+ + H^+$ [69].

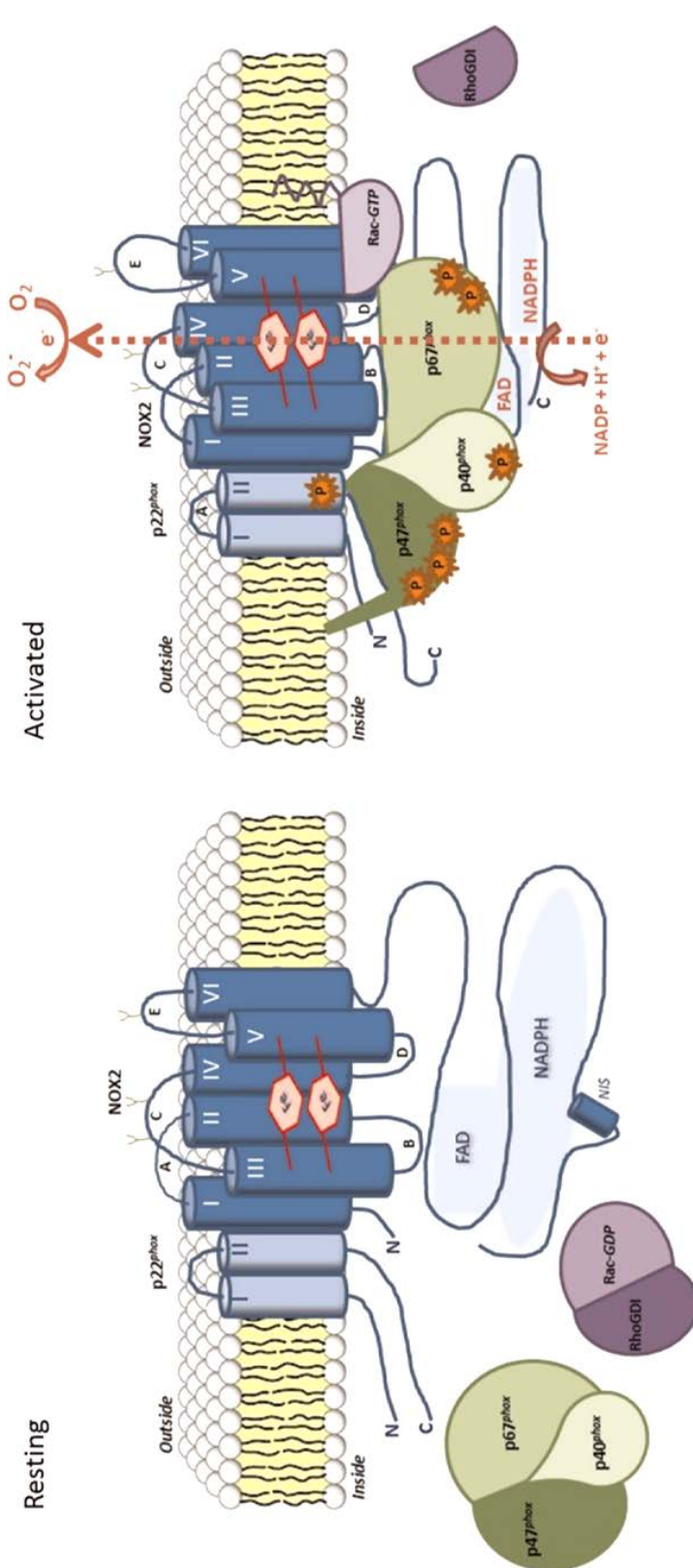


Figure 5. Le complexe NADPH oxydase au repos et après activation [68].

Le complexe NADPH oxydase des cellules phagocytaires est dissocié dans les phagocytes au repos. Le Cytochrome b558 composé de Nox2 et de p22phox est localisé dans la membrane plasmique et les facteurs cytosoliques p47phox, p67phox et p40phox forment un complexe dans le cytoplasme. La protéine de liaison Rac s'associe au Rho-GDI dans sa forme de GDP inactif. Lors de l'activation, les événements de signalisation provoquent des phosphorylations et des changements conformationnels des sous-unités de la NADPH oxydase conduisant à leur assemblage. Rac-GTP activé se déplace, ancre dans la membrane et se lie au complexe NADPH oxydase. Le complexe NADPH oxydase entièrement assemblé est capable de déclencher le transfert d'électrons de NADPH à FAD et aux hèmes pour réduire l'oxygène moléculaire en superoxyde.

a. Composants membranaires de la NADPH oxydase (cytochrome b558) :

- NOX2 :

La sous-unité **NOX2** (ou gp91phox) constitue la sous-unité bêta (ou chaîne lourde) du cytochrome b558. C'est une protéine fortement glycosylée de 570 acides aminés (PM : 65,3 kDa) composée de 6 hélices transmembranaires situées du côté amino-terminal comportant 2 sites extracellulaires de glycosylation (boucles C et E), de 2 boucles B et D intra-cytoplasmiques, et d'une queue cytosolique carboxy-terminale hydrophile contenant les sites potentiels de fixation du FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) et du NADPH (Figure 5) [70, 71]. Les deux hèmes, liés à 4 histidines situées dans le 3^{ème} et le 5^{ème} passage transmembranaire, sont essentiels au passage électronique du FAD vers l'O² extracellulaire [72].

- p22phox :

La sous-unité α du cytb558, **p22phox** (ou chaîne légère), est une protéine non glycosylée de 195 acides aminés (PM 22kDa). Comme NOX2, sa structure n'est à ce jour pas complètement élucidée. Elle serait formée d'une région N-terminale avec des régions hydrophobes permettant son ancrage dans la membrane plasmique mais le nombre de passages transmembranaires (2 à 4) reste incertain [73, 74,75].

Le cytb558 doit son nom à ses propriétés spectrales spécifiques. Il peut être détecté et quantifié par son spectre différentiel à partir d'un extrait soluble membranaire. Ce spectre présente deux principaux pics d'absorption aux longueurs d'onde 426 nm et 558 nm [76,77].

b. Les composants cytosoliques de la NADPH oxydase :

- p47phox :

La sous-unité **p47phox** est une protéine de 390 acides aminés (PM : 44,7 kDa). Sous-unité organisatrice, elle permet la migration du complexe cytoplasmique p47phox-p40phox-p67phox jusqu'au cytb558 après activation de la NADPH oxydase (Figure 5 et 6) [78,79].

- p67phox :

La sous-unité **p67phox** est une protéine de 526 acides aminés (PM : 59,8 kDa) contenant au niveau de sa partie N-terminale un domaine interagissant avec Rac, et également des domaines d'interaction avec p40phox, p47phox et le cytb558 (Figure 5, 7) [80- 83]. Elle est considérée comme « l'activateur » du complexe NADPH oxydase [84, 85].

- p40phox :

Dernière sous-unité identifiée [86], **p40phox** est une protéine de 339 acides aminés (PM : 39 kDa) interagissant faiblement avec p47phox et p67phox (Figure 5, 7), et dont la fonction régulatrice (activatrice ou inhibitrice) est toujours controversée [87].

- Rac1/2 :

Appartient à la sous-famille Rho au sein de la superfamille Ras des petites protéines (environ 21 kDa) liant le GTP sous leur forme active [88]. Le cytosol des neutrophiles contient principalement Rac2 (> 96 %). Rac1/2 est nécessaire à la fonction de la NADPH oxydase et se lie exclusivement à p67phox [89]. L'activation du complexe NADPH oxydase nécessite sa dissociation de rhoGDI au niveau du cytosol et sa liaison au GTP (Figure 5) [90].

2. La synthèse et la maturation du cytochrome b558 :

L'expression de NOX2 dans les neutrophiles est dépendante de la synthèse concomitante de la protéine p22phox et inversement [91]. La synthèse des deux sous-unités du cytb558 est donc nécessaire pour leur stabilisation mutuelle au niveau de la membrane [92]. Le déroulement normal de l'ensemble des étapes de synthèse et de maturation de NOX2 et p22phox (Figure 6) permet d'obtenir un cytb558 membranaire fonctionnel essentiel à l'activité du complexe NADPH oxydase et indispensable pour une réponse immunitaire innée efficace.

La sous-unité NOX2 est tout d'abord synthétisée dans le réticulum endoplasmique sous la forme d'un précurseur non glycosylé qui est immédiatement partiellement glycosylé pour donner le précurseur p65phox possédant des chaînes latérales riches en mannose (Figure 6) [93]. Puis, grâce aux 4 histidines 101, 115, 209 et 222 l'incorporation de deux hèmes par coordination est possible, phénomène indispensable à l'association de p65phox-p22phox [72]. Les monomères p65phox et p22phox non associés seraient très instables et rapidement dégradés par le protéasome [94]. Après incorporation des hèmes et formation du dimère, celui-ci est alors dirigé vers l'appareil de Golgi où NOX2 subit une N-glycosylation au niveau des résidus asparagine Asn132, Asn149, Asn240 [95].

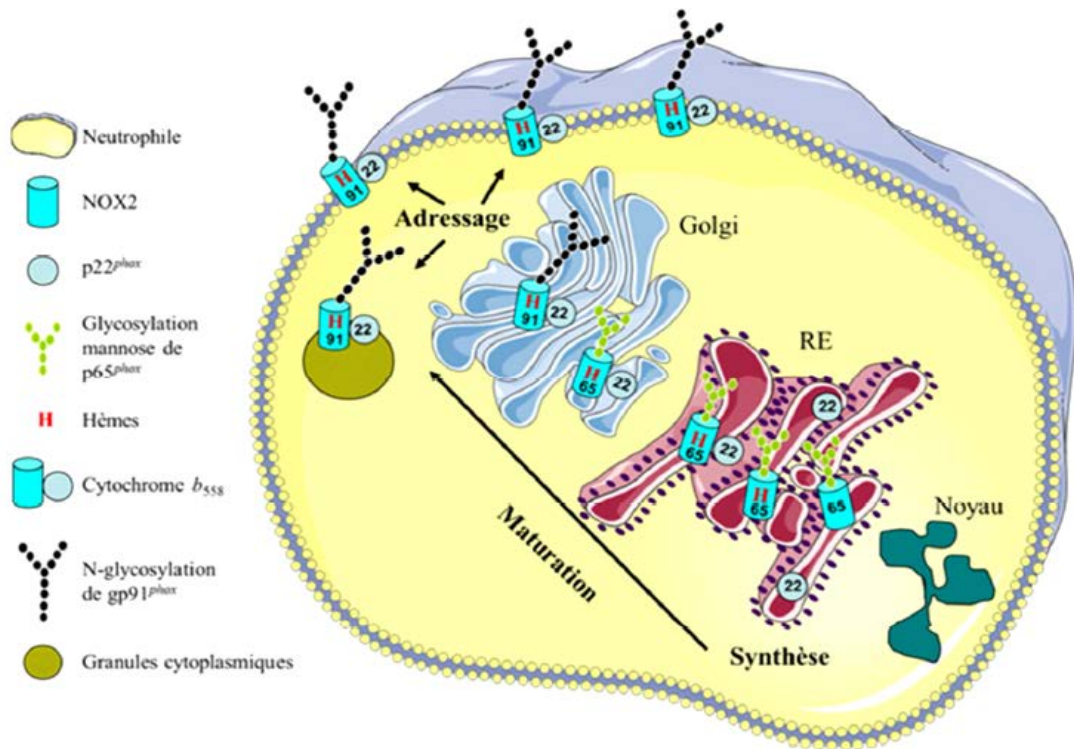


Figure 6: Synthèse, maturation et adressage membranaire du cytb558 dans les neutrophiles.

D'après le Manuscrit de soutenance du diplôme EPHE de Sylvain Beaumel (TheREx/TIMC, UMR CNRS 5525).

3. Activation du complexe NADPH oxydase et production de FRO :

Dans les cellules au repos, le complexe NADPH oxydase inactif est dissocié et les protéines p67phox, p47phox et p40phox forment un complexe dans le cytosol (Figure 5). Lors de la reconnaissance spécifique d'un pathogène ou autre agent stimulant par la cellule phagocytaire, le déclenchement d'une cascade de signalisation intracellulaire conduit à la phosphorylation des facteurs cytosoliques induisant un changement conformationnel. Ils migrent alors vers la membrane plasmique, ou la membrane de la vacuole de phagocytose, pour

s'associer au cytb558 et former le complexe NADPH oxydase actif [11] (Figure 5). Après assemblage du complexe, un transfert électronique du NADPH vers l'oxygène moléculaire est alors possible. Le NADPH cytoplasmique, qui est un composé reconstitué à partir de NADP par la glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD) dans le shunt hexose monophosphate (figure 7), est oxydé en NADP^+ au niveau de la queue cytosolique de NOX2 avec transfert de deux électrons vers le FAD puis vers les deux hèmes (liant chacun un atome de fer), et enfin vers l' O_2 qui est réduit en anion superoxyde O_2^- (Figure 5, 7).

La consommation intense d'oxygène associée à cette activation, appelée « burst oxydatif » ou « explosion oxydative », va conduire à la génération d'une quantité importante d' O_2^- (100 fois plus qu'au repos), un oxydant avec une activité microbicide modérée. Cet anion superoxyde constitue le point de départ de la synthèse des FRO hautement toxiques pour le pathogène. Ainsi, il peut être transformé, soit spontanément soit par la superoxyde dismutase, en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 qui, à son tour, peut être transformé par la myéloperoxydase (MPO) des granules azurophiles en acide hypochloreux HOCl très toxique (Figure 4, 7). D'autres métabolites peuvent être produits tels que le radical hydroxyle HO^\cdot hautement réactif ainsi que des oxydants pro-inflammatoires comme l'anion peroxynitrite ONOO^- , le nitryl chloride NO_2Cl et le NO_2^\cdot . Pour réguler ce système et éviter l'accumulation de dérivés toxiques de l'oxygène dans la cellule comme le peroxyde d'hydrogène, il y a intervention d'enzymes de détoxification comme la catalase qui le réduit en O_2 et en H_2O , et la glutathion peroxydase [11].

Tableau 2: Composition et caractéristiques de la NADPH oxydase.

	Composants membranaires (cytochrome b558)		Composants cytosolique		
	gp91-phox (NOX2)	p22-phox	p47-phox	p67-phox	p40-phox
Nombre d'acides aminés	570	195	390	526	339
Poid moléculaire en KDa	65,3	22	44 ,7	59,8	39
Localisation (durant la phase inactive)	Membrane des granules spécifiques et membrane plasmique		Cytosole et cytosquelette		
Gène	CYBB	CYBA	NCF 1	NCF 2	NCF 4

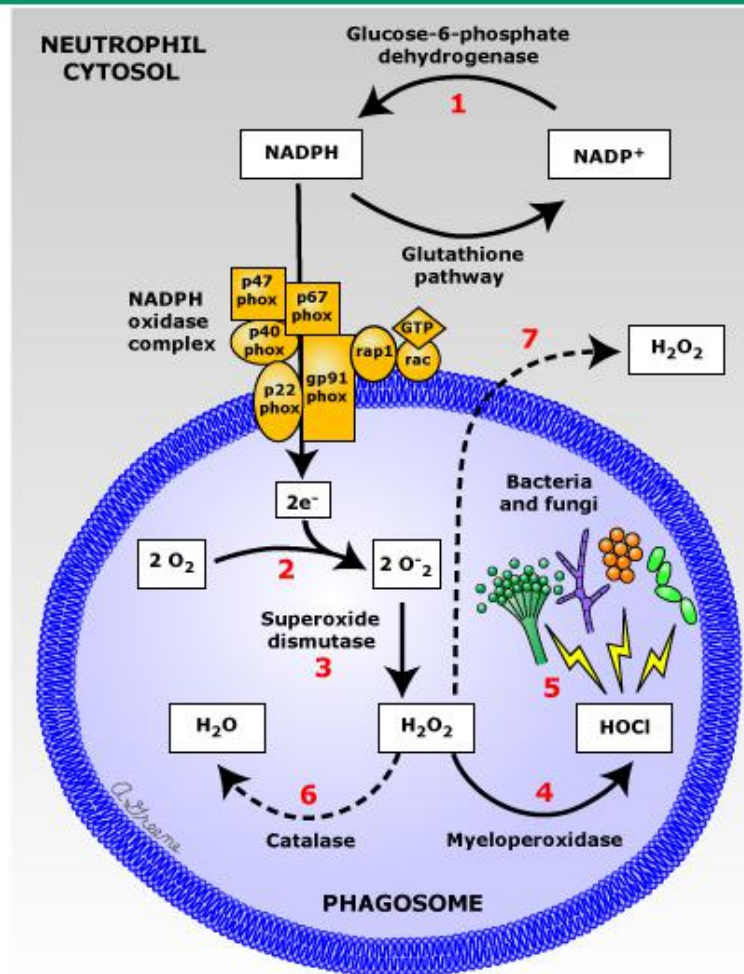


Figure 7: Activation de la NADPH oxydase [129]

Glucose-6-phosphate déshydrogénase est nécessaire pour la production de « NADPH », un composant essentiel du système NADPH oxydase (1). Le système phagocytaire NADPH oxydase génère O_2^- en transférant un e^- de NADPH à O_2 (2). Le superoxyde est métabolisé en H_2O_2 par la superoxyde dismutase (3). Le peroxyde d'hydrogène peut suivre différentes voies métaboliques à l'intérieur de la cellule. La myéloperoxydase peut la transformer en HOCl (4), qui est impliquée dans la destruction des micro-organismes en combinaison avec d'autres facteur réactifs de l'oxygène (5). le peroxyde d'hydrogène peut être dégradé en H_2O et O_2 , évitant ainsi un effet délétère sur la cellule (6) ou peut diffuser à l'extérieur de la cellule(7).

IV. GENETIQUE :

La GSC peut être causée par des mutations dans l'un des 5 gènes codant pour les différentes sous-unités du complexe NADPH oxydase : cinq glycoprotéines (NOX2, p22phox, p47phox, p67phox et p40phox) chacune codée respectivement par les gènes *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* et *NCF4* (tableau 2 et 3). Les mutations dans ces cinq gènes représentent tous les cas connus de GSC [129].

La localisation des mutations est très variable : région promotrice de gène, jonction intron/exon, exons ; ainsi que le type de mutations retrouvées : délétions et/ou insertions de taille variable avec décalage du cadre de lecture, mutations ponctuelles non-sens, faux-sens, inversions... La majorité des mutations conduisent à l'absence de la protéine par défaut de synthèse de l'ARNm ou par instabilité de la protéine mutée (tronquée ou malconformée). Il existe deux modes de transmission de la maladie : lié à l'X ou autosomique récessif.

A. La transmission liée à l'X (GSC-X) :

Représente 65 à 70% des cas de GSC [96] aux États-Unis et en Europe. Elle est due à des mutations affectant le gène *CYBB* (13 exons) qui est localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.1) et codant pour la sous-unité NOX2 (ou gp91phox) [27].

Comme toutes les pathologies touchant le chromosome X, seuls les garçons sont malades, les femmes étant « vectrices ». Des mutations de novo apparaissent dans environ 10 % des cas [11].

Il existe trois formes variantes de GSC-X (ou CGD-X) selon le taux

d'expression de NOX2 : La forme **CGDX^o**, dans laquelle les deux sous-unités NOX2 et p22phox du cytb558 sont absentes, c'est la forme la plus classiquement retrouvée. Des variants plus rares de la maladie, **CGDX+** et **CGDX-**, peuvent également être diagnostiqués [68,97,98]. Dans la forme **CGDX+**, la sous-unité NOX2 est produite en quantité normale mais sous forme inactive. A l'inverse, dans la forme **CGDX-**, NOX2 est fonctionnelle mais sous-exprimée [92].

B. La transmission autosomique récessive (GSC-AR) :

Il existe **quatre formes** selon le gène affecté : *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* (NCF = neutrophil cytosolic factor) et *CYBA* [99]. Moins fréquentes, elles touchent des patients des deux sexes et nécessitent une mutation bi-allélique transmise par chacun des deux parents. C'est pourquoi une **consanguinité** parentale est souvent observée dans les formes AR [100, 101].

- Les mutations sur le gène *NCF1* (9 exons) situé sur le bras long du chromosome 7 (7q11.23) et codant pour **p47phox** [102] sont responsables de la majorité des GSC autosomiques récessives (environ 20-25 %) [131] .

- Le gène *NCF2* (16 exons) est situé sur le bras long du chromosome 1q25 et code pour **p67phox** [103]. La forme **CGDAR67** représente moins de 5 % des cas de GSC [99].

- Le gène *CYBA* (6 exons) localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q24) code pour **p22phox** [104]. Moins de 5 % des patients GSC sont touchés par cette forme. [96].

- Un seul cas de mutation touchant le gène *NCF4* (10 exons) codant pour **p40phox** a été rapporté en 2009 [105]. Ce gène *NCF4* est localisé sur le bras

long du chromosome 22 (22q13) [106].

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une vraie GSC, deux patients portant une même **mutation dominante** dans le gène codant la petite protéine **Rac2** ont développé un syndrome d'immunodéficience sévère, prouvant bien l'importance de ce composant dans l'activité de l'enzyme NADPH oxydase [107,108, 109].

La grande majorité des mutations identifiées dans les protéines de la phagocyte oxydase entraînent une absence complète ou presque complète de la protéine. Une quantité normale d'une protéine non fonctionnelle ou hypofonctionnelle résulte des mutations restantes. Les exposants +, -, et ° sont utilisés pour indiquer les niveaux d'expression de protéines : normales, diminuées ou absentes, respectivement [11].

Tableau 3: Les formes génétiques de la GSC, les gènes impliqués et leurs fréquences [110].

Sous-unité	Gènes	Localisation chromosomique	Mode de transmission	Sous-type	Dénomination	Fréquence
gp91^{phox} (Nox2)	<i>CYBB</i> Taille : 30 kb Nb d'exons : 13	Xp21.1	Liée à l'X	X91 ⁰ X91 ⁻ X91 ⁺	CGDX91 ⁰ CGDX91 ⁻ CGDX91 ⁺	65 %
p22^{phox}	<i>CYBA</i> Taille : 8,5 kb Nb d'exons : 6	16q24	Récessive autosomale	A22 ⁰ A22 ⁺	CGDAR22 ⁰ CGDAR22 ⁺	< 5 %
p47^{phox}	<i>NCF1</i> Taille : 15,2 kb Nb d'exons : 11	7q11.23	Récessive autosomale	A47 ⁰	CGDAR47 ⁰	25 %
p67^{phox}	<i>NCF2</i> Taille : 37 kb Nb d'exons : 16	1q25	Récessive autosomale	A67 ⁰ A67 ⁻	CGDAR67 ⁰ CGDAR67 ⁻	< 5 %
p40^{phox}	<i>NCF4</i> Taille : 18 kb Nb d'exons : 10	22q13	Récessive autosomale	A40 ⁰	CGDAR40 ⁰	1 cas

CYBA : cytochrome-b α ; CYBB : cytochrome-b β ; NCF : facteur cytosolique des neutrophiles; X91⁰ : [lié à l'X avec des mutations dans le gène gp91phox CYBB]* sans expression de la protéine gp91phox et sans activité NADPH oxydase, X91⁻ : [*] avec diminution de l'expression de la protéine gp91phox et diminution de l'activité de la NADPH oxydase, X91⁺ : [*] avec expression normale de la protéine gp91phox mais sans activité NADPH oxydase; A22 : autosomique avec des mutations dans le gène p22phox CYBA (pour l'exposant, voir X91); A47 : autosomique avec des mutations dans le gène p47phox NCF1 (pour l'exposant, voir X91); A67 : autosomique avec des mutations dans le gène p67phox NCF2 (pour l'exposant, voir X91); A40 : autosomique avec des mutations dans le gène p40phox NCF4 (pour l'exposant, voir X91).

Tableau 4: les différents types de Mutations GSC liées à chaque gène codant un composant de la NADPH oxydase. [265]

Gène	Composant	Types de Mutations GSC
CYBB	gp91phox	Grandes délétions (Xb°), petites délétions (Xb°, Xb-), insertions (Xb°), mutations non-sens (Xb °), mutations faux-sens (Xb0, Xb-, Xb +) mutations du site d'épissage (Xb°, Xb-), mutations du promoteur (Xb-)
CYBA	p22phox	Grandes délétions, petites délétions, insertions, mutations non-sens, mutations faux-sens, mutations au site d'épissage (toutes conduisant à A22°, sauf une mutation faux-sens A22-)
NCF1	p47phox	Croisement inégal avec des pseudogènes, grandes délétions, petites délétions, mutations non-sens, mutations faux-sens, mutations de sites d'épissage (tous menant à A47°)
NCF2	p67phox	Grandes délétions (A67°), petites: délétions (A67°, A67-), insertions (A67°), mutations non-sens (A67°), mutations faux-sens (A67°, A67-), mutations au site d'épissage (A67°, A67-)
NCF4	p40phox	Un patient avec une insertion de 10-pb (paires de base) et une mutation faux-sens (A40-). Plusieurs autres patients non déclarés.

Xb : mutation lié à l'X (dans le gène CYBB).

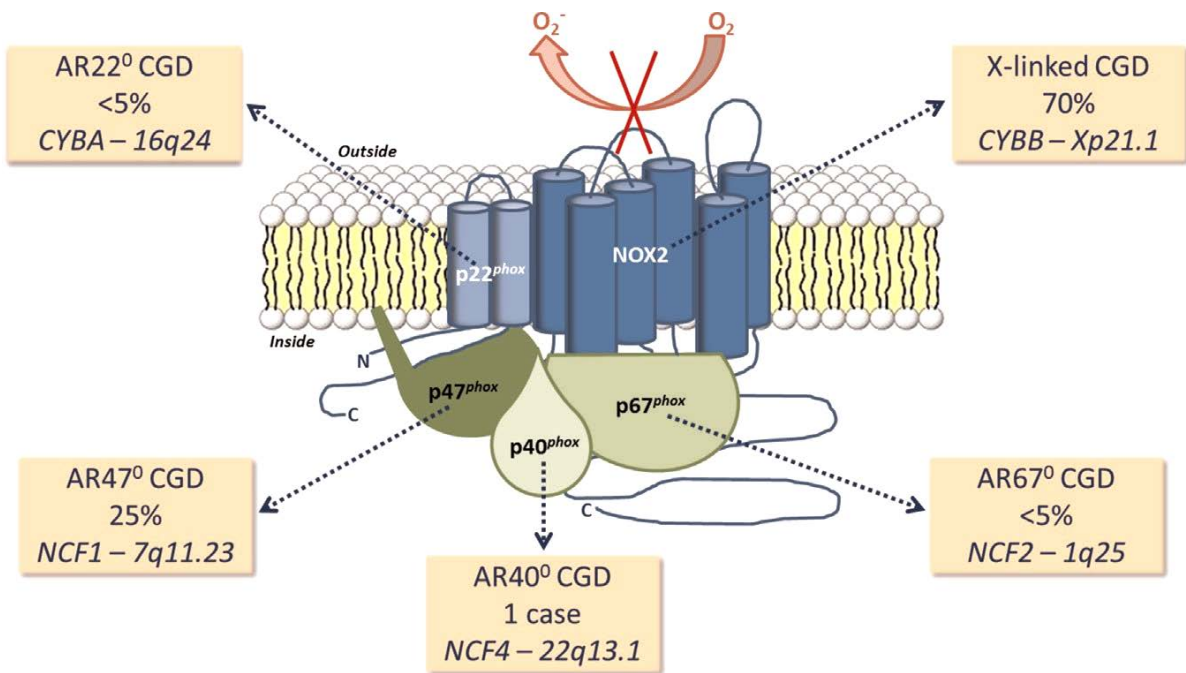


Figure 8: Bases moléculaires de la granulomatose septique chronique :

La GSC est causée par des altérations dans *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* ou *NCF4* codant pour *Nox2*, *p22^{phox}*, *p47^{phox}*, *p67^{phox}* et *p40^{phox}* respectivement. La forme génétique principale est la GSC liée à l'X, qui représente environ 70% du total des cas. Trois formes de GSC autosomiques récessives, AR-CGD47°, AR-CGD67° et AR-CGD22°, représentent le reste des cas décrits, l'AR-CGD47° étant la forme AR la plus fréquente (25% des cas). Une seule variante de *NCF4* a été décrite jusqu'à présent [68].

V. PATHOGENIE ET CONSEQUENCES CLINIQUES :

La GSC résulte de mutations qui entraînent la perte ou l'inactivation fonctionnelle de l'une des sous-unités du complexe NADPH oxydase. Les différentes anomalies de la NADPH oxydase donnent les conséquences suivantes :

A. Susceptibilité aux infections :

1. Altération de la microbicidie des neutrophiles :

La production de facteurs réactifs d'oxygène (FRO) par les phagocytes conduit à **l'activation des protéases granulaires des neutrophiles**, comme l'élastase et la cathepsine G. Ces protéases sont responsables de la destruction des micro-organismes phagocytés. En effet, l'étude menée en 2002 par Reeves et al. [111] a montré que des souris déficientes en protéases des granulocytes neutrophiles, mais normales en ce qui concerne la production de superoxyde et la capacité d'iodation, sont incapables de résister aux infections staphylococciques et aux candidoses ; d'où la conclusion que le **superoxyde** agit comme une molécule **d'activation intracellulaire** des protéases granulaire et non comme une molécule microbicide directe, comme on le pensait auparavant [111].

L'activation des phagocytes provoque l'afflux d'une énorme concentration de FRO dans la vacuole endocytaire. L'accumulation résultante de charge anionique est compensée par une poussée d'ions K^+ qui traversent la membrane d'une manière dépendante du pH. L'augmentation consécutive de la force ionique engendre la libération de protéines de granules cationiques, y compris l'élastase et la cathepsine G, à partir de la matrice de protéoglycane sulfatée

anionique [111].

2. Dysrégulation des récepteurs de l'immunité innées :

Les pathogènes tels que les bactéries, les champignons et les parasites, affichent sur leurs surfaces des molécules nommés « motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) ».

Ces composants moléculaires des micro-organismes sont reconnus par des récepteurs de l'immunité innée appelés « récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires » qui incluent les récepteurs Toll-like (TLR). Une étude menée sur 15 patients GSC montre pour la première fois la dysrégulation des récepteurs de l'immunité innée dans cette maladie [112]. les patients atteints de GSC, comparés à la population générale de patients qui ont une pneumonie bactérienne, expriment des taux diminués de plusieurs **récepteurs neutrophiles**, y compris les TLR (TLR5 et TLR9), les récepteurs du complément (CD11b, CD18 et CD35) et un récepteur des chimiokines (CXCR1) tandis que les patients atteints de pneumonie qui n'ont pas de GSC ont généralement des niveaux d'expression plus élevés que la normale de ces protéines. Une diminution de l'expression des récepteurs TLR5 entraîne une altération de **l'activation des neutrophiles**, Une diminution de l'expression des récepteurs CD11b / CD18 altère la **phagocytose** et une diminution de l'expression des récepteurs CXCR1 altère la **chimiotaxie**. Les niveaux d'expression de TLR5 et CD18 peuvent être en corrélation avec la gravité de la GSC [112].

3. Altération de la formation des NETs (Neutrophil extracellular traps) ou (Pièges extracellulaires des neutrophiles) :

Les NETs sont des filaments de chromatine décondensée associés à des

protéines issues principalement des granulations et du cytoplasme des neutrophiles.

Les neutrophiles peuvent continuer à participer à l'activité antimicrobienne même après avoir subi une apoptose. Au cours de la mort des cellules neutrophiles, les noyaux se gonflent, la chromatine se dissout, et de grands brins d'ADN décondensés sortent de la cellule, entraînant avec eux des protéines du cytosol, des granules et des histones des noyaux [113,114]. Ces pièges extracellulaires des neutrophiles s'entremêlent et peuvent contribuer à la destruction extracellulaire des bactéries et des champignons [114, 115].

La formation de NETs est probablement accrue par le **peroxyde d'hydrogène**, et par conséquent, les patients atteints de GSC ne forment pas des NETs normaux [116,117].

B. L'Inflammation excessive :

Alors que le mécanisme d'hyper-susceptibilité à l'infection est bien compris dans la GSC, la base des troubles inflammatoires pathologiques qui surviennent en l'absence d'infection évidente n'a pas été entièrement expliquée. Différents mécanismes peuvent être impliqués dans l'inflammation excessive observée chez les patients atteints de GSC.

1. Expression élevée des médiateurs de l'inflammation :

La production défectueuse de **FRO** conduit à une expression accrue de gènes de l'inflammation. C'est ce que met en évidence une étude menée par Brown.KI et al.[118].

Dans cette étude, il est démontré que les monocytes au repos et activés provenant d'individus atteints de GSC exprimaient des niveaux

significativement plus élevés de **médiateurs inflammatoires** que les cellules témoins; l'expression dans les cellules GSC ressemblait à celle des cellules normales stimulées par un lipopolysaccharide. L'absence de maladie aiguë, d'infection ou d'endotoxine circulante dans le sang des patients atteints de GSC au moment de l'échantillonnage correspondait à une inflammation « sans infection ». L'expression accrue des médiateurs inflammatoires était en corrélation avec l'expression élevée de NF-kappaB (facteur nucléaire kappa-B) et dépendait de la signalisation ERK1/2. Les résultats sont en accord avec l'hypothèse que les **FRO** sont des **médiateurs anti-inflammatoires** qui contrôlent l'expression des gènes et limitent potentiellement le développement de troubles inflammatoires stérils (non infectieux).

2. Activation de l'inflammasome :

Les **FRO** amortissent l'activation de l'inflammasome (complexe protéique impliqué dans l'immunité innée responsable de l'activation des processus inflammatoires) chez les individus en bonne santé. Cette **inhibition** est altérée chez les patients atteints de GSC [119, 120,130].

3. Efférocytose altérée :

L'efférocytose est le processus par lequel les cellules inflammatoires apoptotiques sont reconnues et éliminées par les phagocytes. Les défauts de l'Efférocytose, peuvent contribuer à l'inflammation accrue, prolongée et granulomateuse de cette maladie [121]. Une **capacité efférocitaire altérée** a été démontrée pour les macrophages murins de GSC in vitro et in vivo [122,123] ainsi que pour les cellules PLB-985 (lignée cellulaire myélomonoblastique) déficientes en gp91phox humaine, et dans une étude, pour les macrophages dérivés de monocytes de patients GSC [124]. L'Efférocytose conduit

généralement à la suppression active de la production de **médiateurs inflammatoires** par les macrophages, et ceci serait déficient en cas de GSC [122, 125,126].

Le traitement par la pioglitazone restaure l'efférocytose, mais il reste à voir si cette thérapie peut améliorer les troubles immunitaires et inflammatoires observés dans la GSC [121].

Les patients atteints de GSC vont donc souffrir d'infections graves à répétition causées par des agents pathogènes opportunistes, s'accompagnant d'une réponse inflammatoire persistante dérégulée et exagérée, entraînant des manifestations cliniques telles qu'ulcérations de la peau, colites, et surtout la formation de granulomes, avec une très grande diversité des organes atteints.

La **sévérité** de la maladie n'est pas toujours la même. Les formes GSC-X sont généralement plus sévères et plus précoces que les formes de transmission AR [37,101].

Certaines formes de GSC, comme les formes autosomiques récessives affectant la protéine p47phox (**CGDAR47°**), ou formes liées à l'X de type X- avec une légère production d'anions superoxydes (**CGDX-**) peuvent être découvertes chez des sujets adultes [4], ce retard diagnostique pouvant s'expliquer par la fréquence modeste des manifestations infectieuses [127].

A cause du rôle important de la sous-unité p67phox dans le fonctionnement du complexe NADPH oxydase, les patients présentant un déficit en protéine p67phox semblent avoir une mortalité plus élevée que les formes p47phox [37].

Quelle que soit l'anomalie en cause, il a été montré que la sévérité des

complications est liée à la présence ou non d'une **activité NADPH oxydase résiduelle** (production résiduelle de FRO) qui est liée à son tour à la spécificité de la mutation quel que soit le gène affecté. Cette activité résiduelle peut donc servir à prédire le **pronostic** et la survie des patients GSC [128].

VI. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

Les patients atteints de GSC se présentent généralement avec des infections récurrentes ou sévères causées par des agents bactériens ou fongiques. D'autres se présentent avec des caractéristiques comme un retard de croissance, une cicatrisation anormale, une diarrhée et une dermatite infectée. Une bécégite et un retard dans la chute du cordon sont souvent observés et peuvent orienter le diagnostic. Les patients atteints de GSC peuvent présenter une hépatomégalie, une splénomégalie ou une lymphadénite [132] lors d'un examen physique.

A. Les infections récurrentes :

Lors d'une étude de Winkelstein sur 368 patients (registre américain) [36], les 3 agents infectieux les plus fréquemment retrouvés sont *l'Aspergillus* (41%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Burkholderia cepacia* (8%). Toujours dans cette étude, les types d'infections les plus retrouvées sont les pneumopathies (79%), les abcès cutanéomuqueux (68%) (Dont des abcès anaux) et les adénites suppuratives (53%), abcès de foie (27%), ostéomyélites (25%) et septicémies (18%).

Les patients GSC peuvent présenter peu de signes cliniques et de symptômes, malgré la présence d'une infection importante. Les infections **bactériennes** de la GSC ont tendance à être symptomatiques et sont associées à une fièvre et un nombre élevé de leucocytes [133]. Tandis que les infections **fongiques** sont généralement associées à moins de fièvre et une leucocytose plus faible et sont donc plus difficiles à reconnaître cliniquement. Les infections fongiques sont souvent détectées soit à des stades asymptomatiques sur le dépistage systématique des infections [134] ou à un stade avancé. À titre

d'exemple, les patients atteints d'ostéomyélite fongique peuvent ne pas être diagnostiqués que lorsqu'ils ont une atteinte multiorganique [135]. La réponse aux infections virales est normale chez les patients GSC. Une production réduite de superoxyde résiduel est associée à un risque plus élevé d'infections sévères et à une mortalité plus élevée [136].

1. Sites d'infection :

Les sites d'infection les plus courants sont les poumons, la peau, les ganglions lymphatiques et le foie [36].

Les types d'infections graves le plus souvent observés - par ordre décroissant de fréquence - comprennent [136,137] :

- 1- Pneumonie
- 2- Abscess (peau, tissus, organes)
- 3- Adénite suppurée
- 4- Ostéomyélite
- 5- Bactériémie / fongémie
- 6- Infections cutanées superficielles (cellulite / impétigo)

- **L'infection pulmonaire** constitue l'atteinte infectieuse la plus fréquente et la principale cause de mortalité dans la GSC [138]. Elle est documentée dans près de 80% des cas [11, 4, 6, 36,139] dans le passé du patient ou constitue le mode de révélation. Les signes cliniques associent la fièvre, la toux et la dyspnée. L'évolution est souvent torpide avec une discordance radioclinique, la pauvreté de l'expression clinique contrastant avec l'importance et la variété des signes radiologiques : Pneumopathies, abcès pulmonaires, infiltrats

réticulonodulaires, miliaires, épanchements pleuraux, etc. La réalisation d'un scanner thoracique est indispensable, notamment en cas d'aspergillose [140]. Il permet de préciser l'extension de l'infection (plèvre, paroi thoracique, rachis, diaphragme, foie). L'envahissement pariétal constitue un facteur de gravité. Les germes impliqués dans les infections pulmonaires sont les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte [127] : le pneumocoque est rarement en cause (catalase négative) mais on retrouve le staphylocoque aureus, les entérobactéries, les mycobactéries, *Aspergillus* [134], et *Nocardia* [141]. 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 [142].

- Des **abcès du foie** surviennent chez 35 % des patients [101]. Le premier épisode d'abcès hépatique survient dans l'enfance ou vers l'adolescence et peut être le mode de révélation de la maladie. Ces abcès sont souvent récurrents, comme le montre une étude rétrospective portant sur 61 abcès diagnostiqués chez 22 patients atteints de GSC [143]. *Staphylococcus aureus* est le microorganisme le plus souvent retrouvé (dans 90% des cas) [101]. Les signes cliniques sont aspécifiques : fièvre, douleurs abdominales avec irradiation scapulaire. Les calcifications hépatiques sont plus rares, asymptomatiques et témoignent de l'ancienneté des lésions [127].

- **L'atteinte ganglionnaire (lymphadénite)** est fréquente pendant l'enfance. L'aire cervicale chez l'adulte comme chez l'enfant est touchée avec prédilection [142]. L'évolution peut se faire vers l'abcédation et la fistulisation [127]. Ces atteintes ganglionnaires sont souvent dues à *S. aureus*, mais il existe des formes de lymphadénites nécrosantes graves causées par *Granulibacter*

bethesdensis [144, 145].

- Les **infections ostéoarticulaires** 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. Ces infections sont primaires ou secondaires, associées ou non à une pneumopathie. Les microorganismes impliqués sont : *Aspergillus fumigatus*, *Serratia marcescens* et les mycobactéries atypiques. Cependant, les ostéomyélites à *Serratia* sont souvent révélatrices de la maladie chez les nourissons avant un an [127].

- **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 [146]. Elles siègent au niveau du visage dans les zones péri-orificielles, au niveau du cuir chevelu, prenant l'aspect d'une dermite séborrhéique et au niveau des plis, touchant essentiellement les plis axillaires, parfois le périnée et le sillon interfessier. Le *staphylocoque doré* est le microorganisme le plus fréquemment rencontré, avant les champignons [147]. 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 invalidant [127].

- Des sites infectieux moins spécifiques, comme les **sinusites**, les **otites** moyennes ou les **abcès dentaires** sont rencontrés [127]. La **gingivite**, la **stomatite**, la **gastro-entérite** sont également fréquentes [11, 36, 38,46-48]. Les infections **neuroméningées** sont possibles, mais rares.

Dans tous les cas, compte tenu de la grande variété des microorganismes 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 [127].

2. Agents pathogènes :

En général, les micro-organismes qui infectent les patients atteints de GSC sont des bactéries et des agents fongiques **producteurs de catalase (catalase positifs)**. La catalase est une enzyme qui inactive le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) normalement produit par certaines bactéries et champignons au cours de leur croissance [129].

On pensait que les micro-organismes «catalase négative» « fournissent » aux phagocytes défectueux le peroxyde d'hydrogène nécessaire à leur propre lyse, court-circuitant ainsi partiellement le déficit de la NADPH oxydase caractéristique de la GSC [11]. Cependant, la majorité des agents pathogènes sont catalase positifs, et seulement quelques uns provoquent des infections dans la GSC, suggérant que la production de catalase seule est insuffisante pour la pathogénicité. De plus, la suppression ciblée des gènes de catalase chez *Aspergillus nidulans* et *staphylocoque aureus* lors de 2 études séparées n'a pas affecté la virulence de ces 2 pathogènes dans des modèles murin de GSC, suscitant des doutes sur le rôle central des catalases en tant que facteur de virulence dans la GSC [148,149].

Parmi les agents infectieux fongiques, 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 [127].

Parmi les agents infectieux bactériens, le ***staphylocoque aureus*** est le plus

fréquemment en cause ainsi que les **entérobactéries**, dont *Salmonella* [127]. 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*, *Granulobacter bethesdensis*.. ont émergé, donnant lieu à des infections généralisées sévères [36,144].

Dans une série comprenant 268 patients suivis dans un seul centre d'Amérique du Nord sur une période de 40 ans publiée en 2014, la grande majorité des infections sévères sont dues à **cinq agents pathogène** que l'on cite par ordre de fréquence (l'incidence estimée des infections graves est indiquée pour chaque pathogène) [136] :

- **Aspergillus** (2,6 cas par 100 patients/années)
- **S. aureus** (1,44 cas par 100 patients/années)
- **Burkholderia (Pseudomonas) cepacia** (1,06 par 100 patients/années)
- **Serratia marcescens** (0,98 par 100 patients/années)
- **Espèces Nocardia** (0,81 par 100 patients/années)

Une autre série de 27 patients suivis dans un autre centre en Amérique du Nord de 1985 à 2013 a trouvé que les causes les plus fréquentes d'infections graves, par ordre de fréquence, étaient *S. aureus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Aspergillus et Burkholderia* [137].

En dehors de l'Amérique du Nord, la *Salmonelle* et le Bacille Calmette-Guérin (**BCG**) sont des infections fréquentes et devraient suggérer le diagnostic. Les autres micro-organismes isolés moins fréquemment comprennent les *espèces Streptococcus, Neisseria meningitidis, Acinetobacter junii, les espèces Candida, Klebsiella pneumoniae et Klebsiella oxytoca, Mycobacterium*

tuberculosis, mycobactéries non tuberculeuses Proteus et Leishmania [38, 47,48].

3. Infections bactériennes :

La fréquence des infections bactériennes dans la GSC a diminué depuis que la prophylaxie au triméthoprime-sulfaméthoxazole est devenue courante dans les années 1980. La plupart des infections pulmonaires, cutanées et osseuses étaient staphylococciques à l'ère d'avant la prophylaxie. A la mise en route de cette dernière, les infections staphylococciques se limitent essentiellement au foie, aux ganglions lymphatiques et à la peau [36]. L'acné faciale sévère et résistante et l'inflammation douloureuse des narines sont des manifestations cutanées infectieuses courantes de l'infection à *S. aureus*. D'autres pathogènes sont maintenant les causes les plus fréquentes d'infections pulmonaires et osseuses chez les patients GSC.

Burkholderia cepacia qui est un pathogène classique chez ces patients [150], est impliqué dans des pneumopathies et des septicémies, et représente une des causes principales de décès d'origine infectieuse [151] . On note que les patients GSC sont sujets à des infections pulmonaires récurrentes avec des souches différentes de *Burkholderia*, tandis que les patients atteints de mucoviscidose, chez qui ce pathogène est également courant, ont tendance à avoir une infection pulmonaire chronique avec la même souche [150].

Les nourrissons présentent souvent des infections osseuses et des tissus mous de *Serratia marcescens* [135]. Des infections à *S. marcescens* surviennent encore chez les enfants plus âgés et les adultes atteints de GSC, mais le mode de présentation est différent [152]. Elle peut être responsable d'abcès disséminés et d'infections cutanées avec de grands ulcères mal cicatrisés [152].

Il est de plus en plus suggéré qu'il existe au cours de la GSC une susceptibilité particulière aux **infections mycobactériennes** [153-156]. En effet, si dans les principales séries américaine, européenne, italienne et anglaise, l'incidence des infections mycobactériennes reste faible, la fréquence des tuberculoses est nettement plus élevée en zone d'endémie, comme en Chine [157] ou en Iran [158] ou en Amérique latine [159]. De nombreux cas de **BCGites** ont été décrits, qu'elles soient localisées ou disséminées [153, 160] et il importe donc de ne pas vacciner ces enfants par le BCG. De même, une infection par le BCG doit faire rechercher une GSC. Par contre les cas d'infection à mycobactéries atypiques sont très rares (moins d'une dizaine de cas dans la littérature) [161,162, 163].

Granulobacter bethesdensis, un coccobacille gram négatif , jusqu'alors inconnu a été décrit en 2006 chez un patient atteint de GSC [144]. Ce germe à croissance lente, et de mise en évidence difficile peut être à l'origine d'infections récidivantes d'évolution chronique, avec des adénites ou une hépatosplénomégalie [164]. IL peut causer une fièvre, une perte de poids et une lymphadénite pyogranulomateuse nécrosante [144,164]. Une bactériémie fatale a été également rapportée [145].

Les infections à *Nocardia spp.* Semblent être relativement fréquentes; une étude rétrospective des données de 150 patients suivis au National Institute of Health (NIH) [133] montrait que 16% d'entre eux avaient eu au moins un épisode d'infection à *Nocardia sp.* L'infection était pulmonaire chez tous les patients, et il s'y ajoutait une dissémination dans 25% des cas (ostéomyélite, abcès cérébral). Dans 21% des cas, il y avait une infection fongique concomitante.

Escherichia coli et *Salmonella spp.* sont documentés dans les septicémies et les infections urinaires [37].

Pseudomonas aeruginosa peut être un pathogène colonisant les bronches, surtout en cas de bronchectasies [151].

Il a été rapporté une susceptibilité particulière des patients GSC dans certaines régions (Sud des Etats-unis notamment) à l'infection à *Chromobacterium violaceum*, un coccobacille dont l'incidence reste très faible cependant [154, 156].

La bactériémie est rare, mais lorsqu'elle survient, elle est généralement due aux organismes : *Burkholderia cepacia* [165 -168], *S. marcescens* [135] *Chromobacterium violaceum* [154,169]

L'infection par des micro-organismes **catalase-négatifs** est rare, mais des infections à *Actinomyces spp.* (bactérie commensales des muqueuses, catalase negative) ont été mises en évidence lors d'une étude chez 10 patients GSC [170]. Les principales localisations étaient des adénites cervicales (7/10), des abcès hépatiques (4/10) et des infections pulmonaires (3/10).

4. Les infections fongiques :

La fréquence et le taux de mortalité liés aux infections fongique ont été considérablement réduites depuis l'avènement de la prophylaxie par l'itraconazole et l'utilisation du voriconazole et du posaconazole pour le traitement des infections fongiques filamenteuses (ex. *Aspergillus*). Cependant, même chez les patients sous prophylaxie antifongique azolée, les infections fongiques persistent et restent la **principale cause de décès infectieux** dans la GSC [171].

Les agents fongiques qui échappent à la prophylaxie azolée sont généralement résistants et nécessitent un diagnostic et une thérapie plus agressive. Une étude a retrouvé que les micro-organismes qui ont été souvent identifiés morphologiquement comme étant *Aspergillus fumigatus* sont, en fait, des espèces différents (ex : *Neosartorya udagawae* [172]), ce qui est mieux déterminé par un diagnostic moléculaire. Beaucoup de ces organismes sont plus virulents que *A. fumigatus* et nécessitent un traitement antifongique combiné et peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale [173,174]. De même, le diagnostic morphologique peut être trompeur pour les organismes souvent considérés comme des *Paecilomyces variotii*, qui sont en fait *Geosmithia argillacea*, une espèce encore plus réfractaire au traitement [175,176].

Les infections fongiques commencent généralement dans les poumons après l'inhalation de spores ou d'hyphes. Les spores fongiques sont courantes dans l'air, mais il existe des expositions spécifiquement problématiques pour les patients GSC, comme le jardinage, la tondeuse à gazon, le ratissage des feuilles, le paillage.. La pneumonie fongique peut se propager localement aux côtes et à la colonne vertébrale ou par métastase au cerveau [129].

La principale infection fongique est l'**aspergillose** : dans les différentes séries une aspergillose survient chez environ 1/3 des patients. Le site le plus souvent atteint est le poumon [151]. *Aspergillus fumigatus* est le plus fréquemment rencontré, mais *Aspergillus nidulans* a aussi été mis en évidence comme étant particulièrement fréquent au cours de cette maladie [177, 134]. Ce dernier provoque un taux significativement plus élevé d'ostéomyélite et de mortalité que les autres champignons [134, 178,179].

Des **candidoses invasives** sont rapportées (abcès et septicémies) [151].

De façon beaucoup plus rare, des infections impliquant d'autres agents fongiques ont été décrites : infections à *Paecilomyces sp.* [180], *Penicillium sp.* [181] *Scedosporium apiospermum* [182], *Fusarium sp.* [183], *Phaeoacremonium parasiticum* [184]. Des formes « fulminantes » de pneumopathies fongiques ont été décrites suite à des expositions massives à des moisissures [185].

5. Infections parasitaires :

Quelques cas de **leishmaniose** viscérale sont rapportés, en Italie et en Espagne [186, 187, 47].

Tableau 5: Isolement des micro-organismes par type d'infection [269]

Agent pathogène	Présentation/ type d'infection
Infections bactériennes	
Staphylococcus aureus	Infections des tissus mous Lymphadénite - Abscès du foie Ostéomyélite - Pneumonie Sepsis
Espèces Burkholderia [150] : B. cepacia B. gladioli B. pseudomallei	Pneumonie Sepsis
Serratia marcescens [152,266]	Les plus commun : Ostéomyélite - Infections des tissus mous Moins fréquent : Pneumonie - sepsis
Espèces Nocardia [133] : N. asteroides N. nova - N. farcinica N. otitidis caviarum	Pneumonie Ostéomyélite Abscès cérébral
Granulibacter bethesdensis [144]	Lymphadénite nécrosante Sepsis Méningite
Chromobacterium violaceum [156]	Sepsis
Francisella philomiragia [169]	Sepsis
Infections fongiques [267, 268]	
Aspergillus : A. fumigatus - A. nidulans A. viridinutans - A. flavus A. terreus - A. niger	Pneumonie Osteomyélite Abscès cérébral Lymphadénite
Espèces Paecilomyces : P. variotti P. lilacinus	Pneumonie Infections des tissus mous Osteomyélite
Autres champignons : Geosmithia argillacea [175] Neosartorya udagawa	Pneumonie Infections des tissus mous
Mycoses	
Espèces Candida C. albicans C. glabrata C. lusitaniae	Sepsis Infections des tissus mous Abscès de foie Lymphadénite
Trichosporon species T. beigeli - T. inkin Arthrographis kalrae	Pneumonie Infections des tissus mous Méningite

B. Manifestations inflammatoires et autres :

Les patients atteints de GSC sont également sujets à des granulomes dans divers organes, un retard de croissance, une maladie pulmonaire chronique et des troubles auto-immunes. Contrairement à de nombreuses autres immunodéficiences, la GSC n'est probablement pas associée à une incidence accrue de néoplasie, bien que plusieurs cancers aient été identifiés chez des patients atteints de GSC [188].

1. Granulomes :

Les patients atteints de GSC sont disposés à la formation de granulomes. Ceux-ci peuvent affecter tous les viscères creux mais sont particulièrement problématiques dans les voies gastro-intestinales et génito-urinaires [189]. D'autres tissus et organes, tels que la rétine, le foie, les poumons et les os, peuvent aussi être concernés [190]. Les raisons exactes de la formation de granulomes chez les patients atteints de GSC sont inconnues. Il semble que les cellules ne parviennent pas à dégrader les signaux chimiotactiques et inflammatoires normalement ni les cellules apoptotiques, ce qui peut entraîner une inflammation persistante et exubérante.

Les foyers inflammatoires de type granulomateux se caractérisent à l'examen microscopique par la présence de cellules géantes multinucléées, formées par la fusion de macrophages qui ont séquestré des bactéries, mais ne les ont pas détruites. Ces granulomes sont généralement de petite taille (quelques millimètres de diamètre), mais ils acquièrent quelquefois des dimensions importantes, évoquant un tableau pseudotumoral [11]. Au niveau du tube digestif et des voies urinaires, on peut retrouver des granulomes obstructifs.

2. Manifestations Gastro-intestinales :

Les manifestations gastro-intestinales de la GSC comprennent les douleurs abdominales, la diarrhée, la colite, la proctite, les sténoses, les fistules et l'obstruction. Dans une série de 140 patients atteints de GSC, 43% des patient ayant une GSC lié à l'X et 11% des patients ayant une GSC-AR ont présenté des manifestations gastro-intestinales [191]. Tous les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire confirmée se sont plaints de douleurs abdominales.

La diarrhée a été signalée dans 39% des cas et les nausées et vomissements dans 24% des cas. 35% avaient une obstruction gastro-intestinale (gastrique, œsophagienne, duodénale et autre).

Toujours dans cette série, 65% des patients avec une atteinte gastro-intestinale présentaient des lésions coliques **granulomateuses** ou **ulcératives** [191]. La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ont été diagnostiquées chez seulement 20% des personnes atteintes de lésions inflammatoires de l'intestin. Le génotype GSC semble accentuer les risques génétiques standards associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (**MICI**) [192]. dans la même série, Les granulomes de la maladie inflammatoire intestinale dans la GSC étaient caractérisés par des agrégats histiocytaires nettement définis avec inflammation lymphocytaire environnante, contrairement aux granulomes mal formés observés habituellement dans une maladie de Crohn. D'autre part, lorsque la coloration pour le marqueur du macrophage CD68 a été faite, la maladie intestinale dans la GSC avait des niveaux de coloration beaucoup plus faibles que les patients normaux ou les patients atteints de la maladie de Crohn non atteint de GSC [193].

Il est important de garder à l'esprit la colite granulomateuse liée à la GSC

car les patients atteints de cette maladie ont des conséquences pire (parfois fatales) avec l'inhibition du TNF-alpha par rapport aux patients atteints de la maladie de Crohn [194].

Les lésions inflammatoires granulomateuses du tube digestif peuvent être sténosantes [262]. On 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-Behcet, mais aussi des oesophagites et gastrites [263].

3. Manifestations Hépatiques :

Les anomalies hépatiques sont fréquemment identifiées. Dans une cohorte de 194 patients atteint de GSC, les enzymes hépatiques étaient élevées dans 73%, avec des élévations persistantes de la phosphatase alcaline dans 25% des cas. L'hépatite induite par les médicaments a été rapportée dans 15% des cas. Chez les patients ayant des enzymes hépatiques anormales qui ont subi une biopsie du foie, l'histologie a révélé des granulomes dans 75% des cas et une hépatite lobulaire dans 90% des cas. 80% des patients présentaient une veinopathie portale souvent associée à une splénomégalie. Les abcès du foie et l'hépatomégalie ont été observés dans un tiers des cas. L'hypertension portale était un facteur de risque important de mortalité [195].

4. Manifestations Génito-urinaires :

Les troubles urologiques sont assez communs. Dans une série de 60 patients atteints de GSC, environ 40% des patients présentaient des manifestations urologiques, y compris des sténoses urétérales et urétrales, des

infections des voies urinaires, une altération de la fonction rénale et des granulomes vésicaux [196]. Tous les patients qui ont présenté des sténoses urologiques avaient des défauts des composants membranaires de la NADPH oxydase gp91phox ou p22phox [196].

Dans une étude rétrospective portant sur 25 patients atteints de GSC présentant des troubles urinaires, six avaient une **hydronéphrose** [197]. 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.

5. Manifestations Ophtalmiques :

Des lésions chorioretiniennes sont décrites chez un quart des patients atteints de GSC liée à l'X à cause des mutations dans le gène de gp91phox [198] et sont également détectées chez certaines mères porteuses de GSC. Ces lésions sont pour la plupart des cicatrices rétiniennes asymptomatiques associées à l'agrégation des pigments.

Certaines de ces lésions contiennent de l'ADN bactérien (détecté par PCR) [199]. La signification clinique de cette découverte n'est pas claire, mais elle peut refléter l'ensemencement à distance. Cependant, ces lésions ne progressent pas malgré une immunosuppression agressive dans certains cas, ce qui suggère qu'elles ne sont pas des sites d'infection active. La kératite a également été rapportée [38].

6. Manifestations Pulmonaires :

Les maladies respiratoires chroniques dues à des infections pulmonaires récurrentes sont fréquentes, en particulier chez les adultes [38, 171,200]. Les

résultats sur TDM thoracique comprennent la bronchectasie, la bronchiolite oblitérante et la fibrose chronique [38,200].

Une entité clinique spécifique à la GSC est la pneumonie du paillis, appelée ainsi car les patients atteints de GSC peuvent - après inhalation de grandes quantités de spores fongiques et d'hyphes comme ceux retrouvés dans le paillis, le foin, la mousse de tourbe - développer un syndrome caractéristique de dyspnée, d'hypoxie et de fièvre entraînant une insuffisance respiratoire et la mort dans les 10 jours [201]. Ce syndrome est important à reconnaître car il sera mieux traité par l'administration simultanée de glucocorticoïdes et d'antifongiques.

Les événements respiratoires potentiellement non infectieux (définis comme une opacité pulmonaire radiologique ayant un profil inflammatoire et dont la cause infectieuse n'est pas confirmée) sont fréquents chez les adultes atteints de GSC. Dans une série d'adultes [171], cette entité est survenue chez 28% des patients. Environ les deux tiers de ces patients ont présenté des symptômes respiratoires, et la plupart ont reçu un traitement immunomodulateur tel que les glucocorticoïdes systémiques.

7. Manifestations Orales :

L'ulcération aphteuse récurrente est fréquente chez les patients atteints de GSC et particulièrement fréquente chez les femmes porteuses de GSC. D'autres manifestations buccales peuvent inclure la parodontite, la gingivite et l'hypertrophie gingivale [38,202-205].

8. Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées non infectieuses de la GSC comprennent la photosensibilité, le lupus discoïde, les lésions granulomateuses et la vascularite [38].

9. Manifestations ostéoarticulaire :

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 [206].

10. Manifestations Autoimmunes :

Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les patients atteints de GSC, affectant jusqu'à 5% des patients [36]. On décrit le lupus érythémateux discoïde et le lupus érythémateux disséminé (LED) qui peuvent aussi survenir chez les mères porteuses de GSC à une fréquence au moins pareil [207,208]. La thrombocytopénie immunitaire (PTI) et l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) sont également plus fréquentes chez les patients atteints de GSC par rapport à la population générale [36]. D'autres maladies auto-immunes rapportées incluent la maladie pulmonaire auto-immune, la néphropathie à immunoglobuline A, le syndrome des antiphospholipides et l'épanchement péricardique récidivant [209].

11. Retard de croissance :

Les patients atteints de GSC ont souvent un retard de croissance. Dans une série de 94 patients, environ 75% étaient au-dessous de la moyenne du poids et de la taille par rapport à la population générale au moment du diagnostic [38].

35% ont nécessité une supplémentation nutritionnel nasogastrique et /ou parentérale. Dans une autre petite série de 23 patients, environ 20% étaient au dessous du 10 percentile pour la taille et le poids [46]. La croissance s'améliore souvent à la fin de l'adolescence [210], et de nombreux patients atteignent leur potentiel de croissance attendu à l'âge adulte. La greffe de cellules souches hématopoïétiques semble corriger la plupart des cas de retard de croissance quelle qu'en soit la cause [211].

12. Le syndrome de McLeod :

Le gène codant pour le système d'antigène des cellules sanguines Kell (XK) est localisé à Xp21, immédiatement adjacent (télomérique) au gène CYBB (le gène de gp91phox). Les patients présentant des délétions dans le chromosome X peuvent avoir des délétions dans des parties des deux gènes (trouble du gène contigu) et ainsi présenter une GSC liés à l'X associée au syndrome de McLeod. Ce syndrome provoque une acanthocytose et une expression faible ou absente des antigènes Kell du groupe sanguin érythrocytaire : Kell (-). Cela peut entraîner une anémie, une élévation de la créatine phosphokinase et des manifestations du système nerveux périphérique et central tardives (129).

Des précautions particulières doivent être prises lors de la transfusion de patients atteints de GSC lié à l'X avec un syndrome McLeod afin d'éviter les transfusions Kell (+) chez ces patients Kell (-) [212,213]. Tous les patients atteints de GSC liée à l'X doivent être testés pour les antigènes de Kell. Ceux qui ont un test négatif devraient l'avoir noté sur leur dossier médical et porter des indentifiants médicaux indiquant qu'ils doivent recevoir du sang Kell(-) si nécessité de transfusion.

Tableau 6: Principales manifestations inflammatoires cliniques rapportées chez des patients atteints de GSC [270]

Organe	Caractéristiques cliniques
Tube digestif	Aphtes orales récurrentes - Obstruction œsophagienne - Gastrite – Hépatite - Sténose pylorique – Colite - Diarrhée - Fistule anale - Douleur abdominale.
Tractus urogénital	cystite - Sténose urétrale Orchite granulomateuse
Poumon	Maladie granulomateuse pulmonaire - Dyspnée Fibrose étendue - Épaississement pleural
Les yeux	Choriorétinite – Uvéite - Granulome oculaire
Peau	Acné granulomateuse - Photosensibilité Lésions nodulaires inflammatoires
Autres	Arthrite – Vascularite - Lupus érythémateux discoïde

Chez nos 2 patients, les manifestations infectieuses et inflammatoires étaient toutes deux présentes et comparables à celles rapportés dans la littérature :

- Le patient M a présenté jusqu'ici des infections ORL/pulmonaires récidivantes dans l'enfance, une Aspergillose invasive avec atteinte pulmonaire et costo-vertébrale qui a motivé le diagnostic, une tuberculose pulmonaire maladie, une colite granulomateuse d'intensité modérée, Abscès et fistule anale ,et une acné rosacée sur la joue droite .
- La patiente K a présenté des pneumopathies récidivantes, une Tuberculose ganglionnaire cervicale, une colite granulomateuse sévère, une atteinte granulomateuse pulmonaire, un retard staturo-pondéral, Abscès et fistule anale, le lupus érythémateux disséminé, et le syndrome des antiphospholipides.

C. Porteurs liés à l'X (femmes vectrices ou transmettrices de la GSC) :

L'état de la porteuse de GSC-X n'est pas entièrement silencieux. Chez ces femmes, la lyonisation (c'est-à-dire l'inactivation de l'un ou l'autre des chromosomes X dans chaque cellule) conduit à deux populations de phagocytes: l'une avec une fonction respiratoire oxydative normale (test DHR normal) et l'autre avec altération de l'activité oxydase. [214]. Par conséquent, les porteuses de GSC présentent un motif mosaïque caractéristique sur les tests de la fonction des neutrophiles (test NBT et test DHR).

20% des cellules ayant une activité oxydase normale sont suffisantes pour prévenir les infections bactériennes et fongiques les plus graves. Ainsi, la

plupart des porteuses de mutations GSC-X ne sont pas compromises dans leur capacité à gérer les problèmes infectieux. Tandis que les porteuses ayant moins de 20% de l'activité oxydase normale due à la lyonisation asymétrique des chromosomes X peuvent présenter le phénotype de GSC légère à sévère [215-218]. Dans une large série de porteuses liés à l'X, ceux avec <20% de cellules à activité normale (DHR+) présentaient de graves complications infectieuses, alors que toutes les porteuses, quel que soit le pourcentage de cellules DHR +, présentaient des taux accrus de **complications inflammatoires** et **auto-immunes** [219]. En outre, la déviation progressive de l'inactivation du chromosome X avec l'âge chez des porteuses précédemment saines de mutations liés à l'X peut conduire à des manifestations tardives de GSC [220]. Ces femmes peuvent présenter d'autres manifestations du portage hétérozygote de mutations GSC liées au chromosome X, y compris le lupus érythémateux discoïde, les ulcères aphteux, les lésions chorio-rétiniennes et la photosensibilité [221, 222].

Ainsi, Les femmes vectrices de la forme GSC-X ne présentent généralement pas de manifestations infectieuses sévères lorsque leur activité NADPH oxydase est normale (20 à 80% d'activité), alors que des manifestations auto-immunes sont fréquemment retrouvées [223].

A l'inverse, les porteurs des formes GSC-AR sont asymptomatiques.

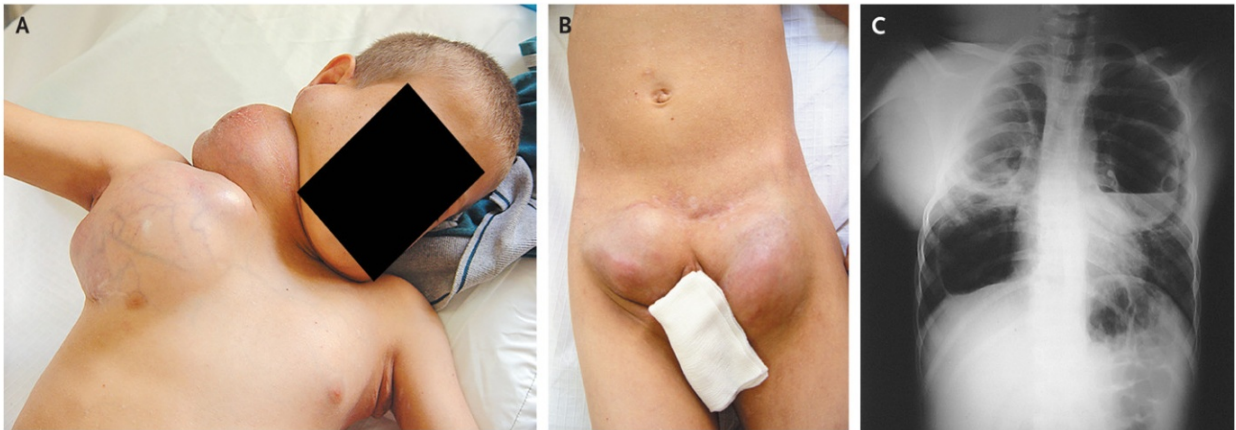


Figure 9: Garçon de 12 ans atteint de GSC présentant :
A. lymphadénopathie massive dans les régions cervicale, axillaire et pré-auriculaire. B. lymphadénopathie massive dans les zones épitrochléaires et inguinales. C. radiographie thoracique révélant des abcès dans les deux poumons. Des cultures de sang ont mis en évidence *Staphylococcus aureus* [249].



Figure 10: Gommages cutanées associées à une chéilite végétante et croûteuse chez un enfant atteint de GSC.

Un germe de type *Serratia marcescens* a été isolé à l'examen bactériologique du pus [264]

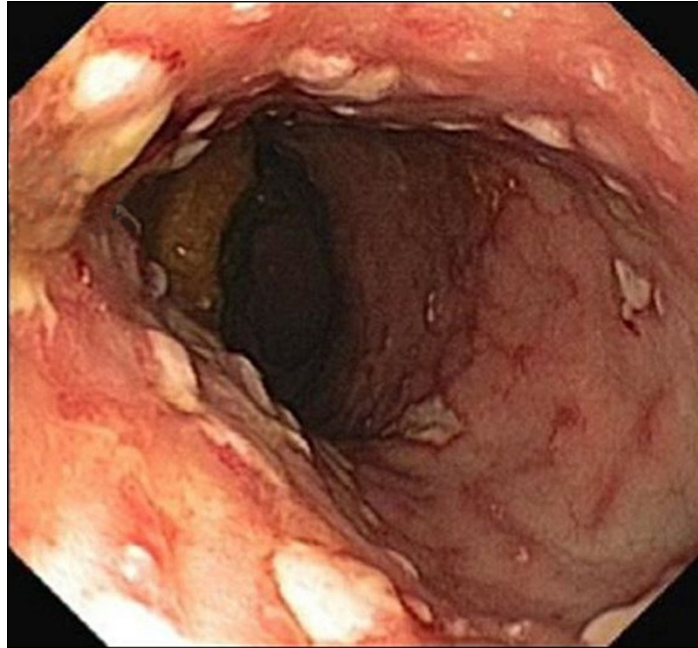


Figure 11: Iléocoloscopie montrant plusieurs ulcères rectaux bien définis ressemblant à la maladie de Crohn.

Il s'agit d'une GSC mimant une maladie de Crohn chez une femme de 41 ans qui s'est présentée avec une diarrhée chronique pendant 3 ans associée à une perte de poids significative [250].



Figure 12: Ostéomyélite chez un garçon de 32 mois, ayant des antécédents d'abcès sous-cutanés récurrents sur sa jambe.

La **radiographie standard** montre une zone lytique dans le calcaneum avec sclérose environnante (flèche), un aspect évocateur d'ostéomyélite. *Serratia marcescens* a été cultivé à partir d'un spécimen de biopsie du calcaneum [251].



Figure 13: Abcès hépatiques chez un patient de 10 ans atteint de GSC.

La TDM à contraste élevé montre de multiples lésions hypodenses réhaussées en périphérie, localisées principalement dans le lobe hépatique droit (flèche), aspect évoquant des abcès. La culture d'un spécimen de l'abcès était positive pour *S.aureus* [251].



Figure 14: Lymphadénite chez un garçon de 10 ans atteint de GSC se présentant avec une enflure du côté droit du cou et une fièvre.

La **TDM** à contraste élevé montre un gros abcès avec des septa réhaussés dans le côté droit du cou (flèche). L'abcès déplace l'espace carotidien médialement (tête de flèche) et le muscle sternocléido-mastoïdien postérieurement (*). Un prélèvement de l'abcès a montré la croissance de *Haemophilus aphrophilus* [251].

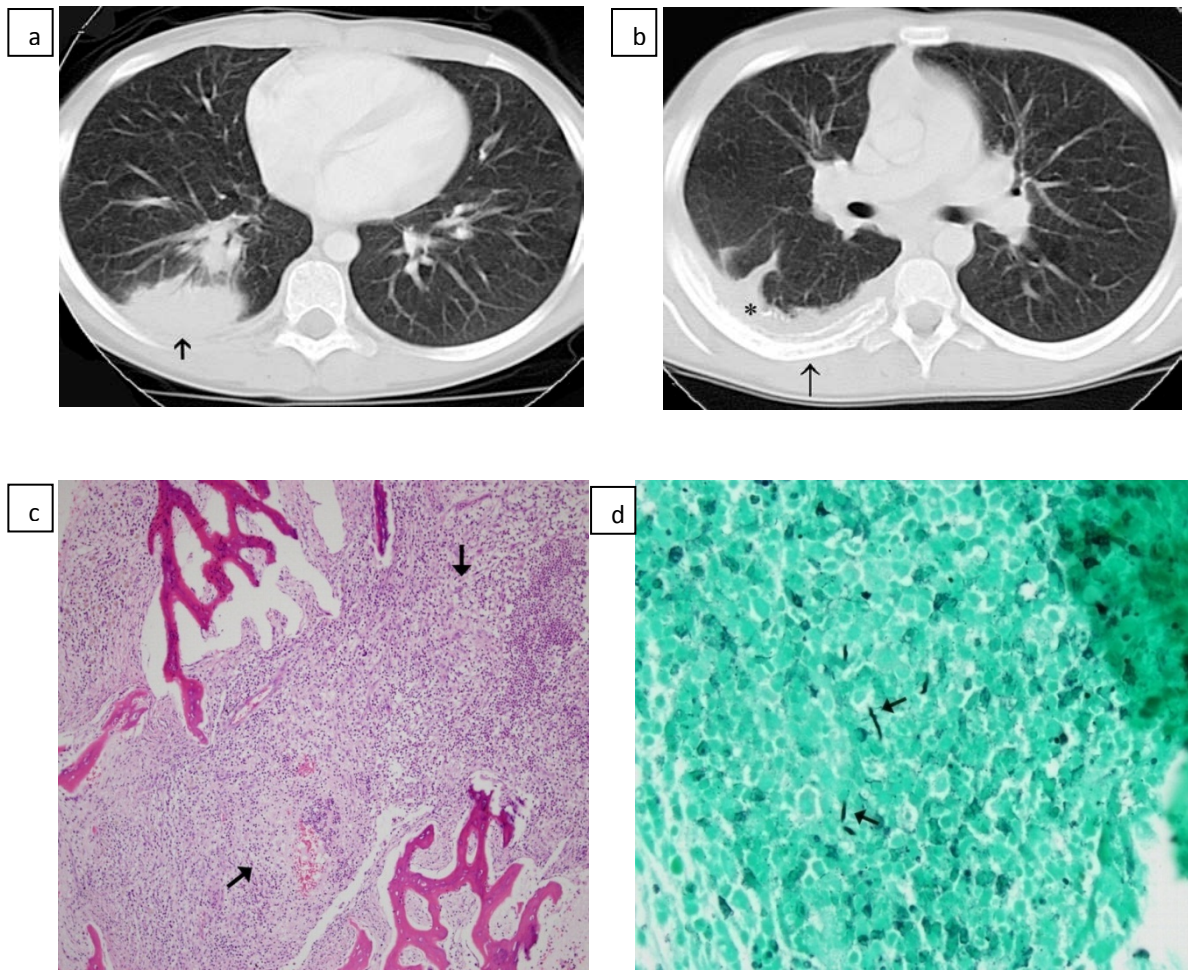


Figure 15: Infection pulmonaire chez un homme de 20 ans atteint de GSC et présentant des douleurs dorsales.

(a) La TDM thoracique montre une condensation focale dans le lobe inférieur postérieur du poumon droit (flèche). Un échantillon de l'infiltrat obtenu avec une biopsie guidée par CT a montré une croissance d'*Aspergillus*. (b) Une TDM de suivi obtenue 1 an plus tard montre un épaississement pleural persistant (*) avec périostite associée de la côte adjacente (flèche), ce qui suggère une ostéomyélite. (c) Photomicrographie (grossissement original, x 40, coloration à l'hématoxylineosine) d'un spécimen de la côte montrant des trabécules osseuses avec inflammation chronique et granulomateuse remplaçant la moelle (flèches). (d) Photomicrographie (grossissement original, x 400, coloration de Grünwald-Masson) montrant des hyphes fongiques dans un granulome (flèches) [251].

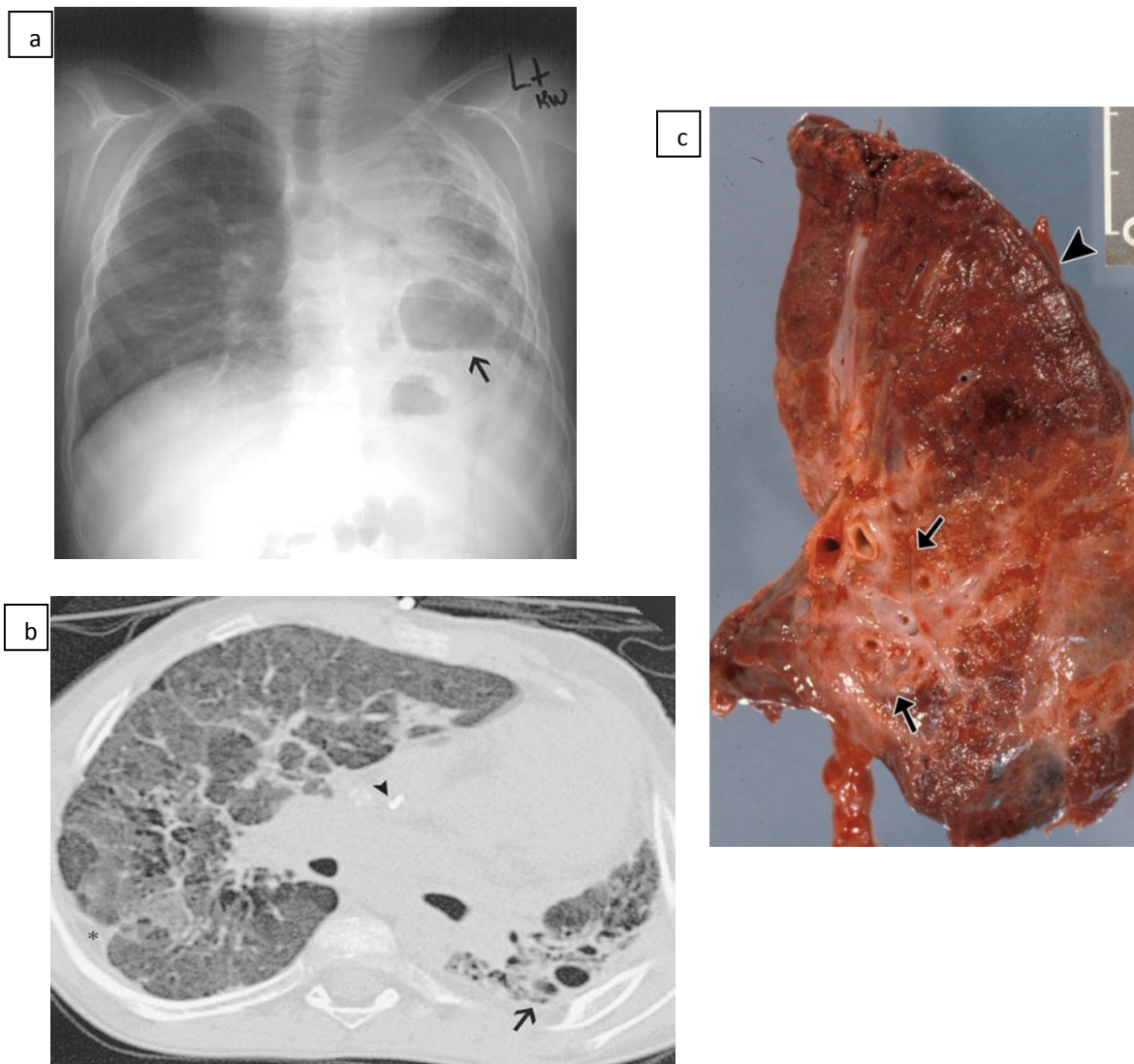


Figure 16: infection pulmonaire chez un patient de 8 ans atteint de GSC se présentant pour une fièvre et une détresse respiratoire.

(a) La radiographie frontale montre une condensation dans le poumon gauche avec un niveau hydro-aérique dans le lobe inférieur gauche (flèche), un aspect suggérant un abcès. (b) Une TDM obtenue 4 ans plus tard montre une perte volumique importante dans le poumon gauche et un aspect en nid d'abeilles dans le parenchyme (flèche). Noter l'atténuation en mosaïque du poumon droit avec épaissement pleural associé (*) et ganglions lymphatiques hilaires calcifiés (tête de flèche). (c) La section pulmonaire obtenue à l'autopsie montre des cicatrices dans le lobe inférieur avec une fibrose hilare (flèches) et une condensation (tête de flèche) [251].

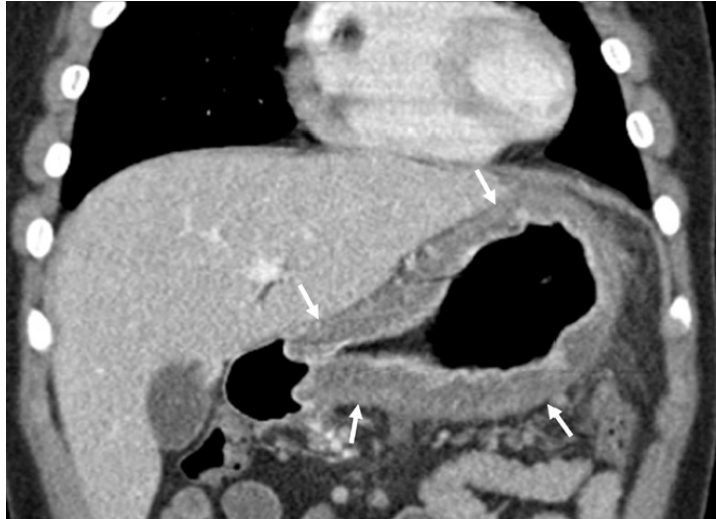


Figure 17: Gastrite granulomateuse de GSC chez un patient de 12 ans présentant une douleur épigastrique.

La tomodensitométrie abdominale à contraste coronaire montre un épaississement diffus de la paroi gastrique (flèches), y compris la paroi antrale [252].



Figure 18: Obstruction fonctionnelle de la sortie gastrique dans la maladie granulomateuse chronique.

Un garçon de 17 ans atteint de GSC-X avait une perte de poids, des nausées et une anorexie. Le transit oeso-gastroduodénal a montré une obstruction de haut grade de la sortie gastrique (flèches). L'endoscopie haute a montré des plis épaissis sans ulcération. La thérapie aux stéroïdes a conduit à une résolution rapide et à un retour à un apport alimentaire normal [269].

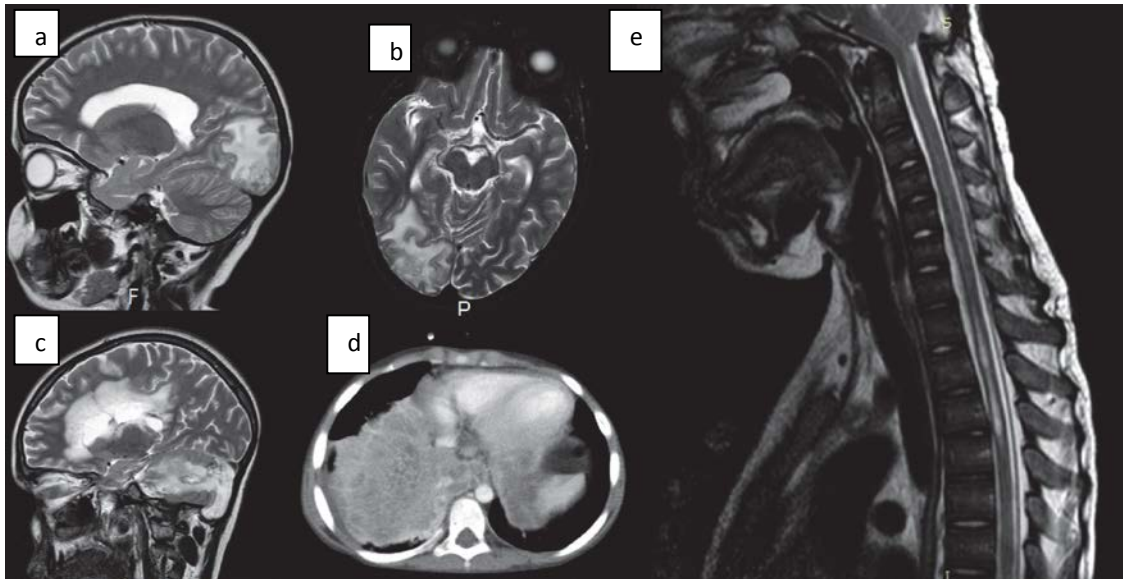


Figure 19: Infections fongiques invasives chez des patients atteints de GSC.

(a,b) Invasion cérébrale (flèches) chez un patient présentant une aspergillose pulmonaire invasive. (c) Aspergillose cérébelleuse (flèche). (d) Aspergillose pulmonaire invasive. (e) Invasion de la moelle épinière (flèche) chez un patient souffrant d'aspergillose pulmonaire. [271]

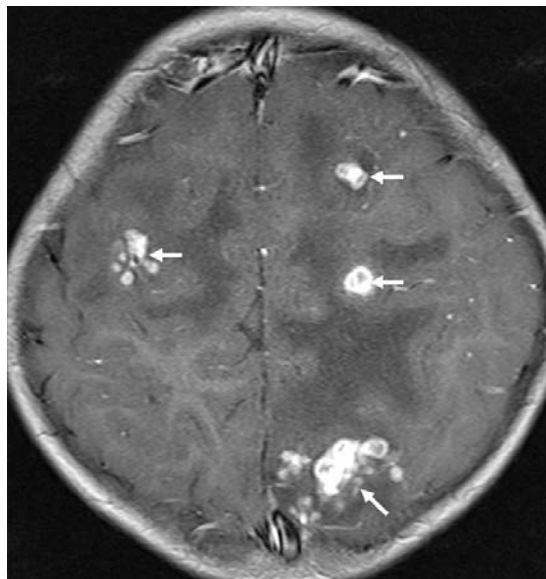


Figure 20: Abscès cérébraux multiples chez un garçon de 6 ans atteint de GSC et présentant des maux de tête.

L'IRM en T1 avec contraste montre des lésions multiples réhaussées en anneaux (flèches) avec un œdème vasogénique dans le cerveau, principalement dans la jonction matière grise-substance blanche [252].

VII. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

A. Bilan non spécifique :

Certaines anomalies dans le bilan de biologie standard sont associées à la maladie, bien que ceux-ci ne sont pas nécessaires pour le diagnostic :

- Hémogramme : Anémie de la maladie chronique ou parfois par malabsorption de la vitamine B12.
- Electrophorèse de protéines : Hypergammaglobulinémie, probablement due à une inflammation chronique. Hypoalbuminémie, retrouvée chez 70% des patients ayant une atteinte gastro-intestinale et 25% des patients sans manifestations gastro-intestinales [191].
- Sous-populations lymphocytaires :
 - Faible nombre de lymphocytes B mémoire circulants [224]
 - Lymphocytopénie à lymphocytes T CD4, qui peut être marquée, mais non corrélée au risque d'infection, ni prédispose aux agents pathogènes liés aux lymphocytes T [225].
- VS et CRP élevés, habituellement en présence d'une infection.

B. Bilan spécifique :

Des antécédents d'infections récidivantes et /ou exceptionnellement sévères, en particulier des abcès et des infections causés par les agents pathogènes communément associés à la GSC (*Nocardia*, *S.marcessens.*), devraient motiver d'abord un **test de la fonction des neutrophiles**. Les résultats positifs devraient être confirmés par des tests supplémentaires, tels que le **génotypage**. Il est important de noter que la mutation p47phox est due à une

conversion de pseudogène et peut donc ne pas être détectable par séquençage standard. Dans ces cas, un **Immunoblot** peut être nécessaire pour confirmer la déficience en p47phox. Le **dépistage néonatal** ou **postnatal précoce** des enfants potentiellement affectés est indiqué s'il existe des antécédents familiaux de GSC.

1. Diagnostic fonctionnel (Tests de la fonction des neutrophiles) :

Le diagnostic fonctionnel de la GSC repose sur différentes mesures de la production de superoxyde de neutrophiles qui ont été activés par des agents particuliers ou solubles [226,227]. Ceux-ci comprennent : Le **test à la dihydrorhodamine 123 (DHR)** qui est le test de dépistage de GSC le plus couramment utilisé actuellement [248]. L'alternative est la réalisation du **test au nitrobleu de tétrazolium (NBT)**, facilement réalisable car ne nécessite pas de cytomètre. D'autres tests, comme la mesure de l'activité NADPH oxydase par **spectrophotométrie**, la **chimioluminescence** ou la **fluorescence en plaque type Elisa** ou encore l'**oxygraphie**, peuvent être également utilisés [127].

a. Test au Nitrobleu de tétrazolium (NBT) :

Le plus ancien test de laboratoire pour GSC est le test NBT sur lame. La production d'anions superoxyde après activation des neutrophiles par des agents solubles (le phorbol myristate acétate PMA) va **réduire** le NBT de couleur jaune en un précipité insoluble de formazan **pourpre/noir**. Ces phagocytes sont étalés sur lame et comptés au microscope selon qu'ils aient réduit ou non le NBT. Une activité normale de la phagocyte oxydase donnera au moins 95% de cellules **positives** à ce test (qui ont réduit le NBT). Il s'agit donc d'une analyse semi-quantitative qui permet de poser immédiatement le diagnostic de GSC et de détecter les femmes vectrices qui posséderont une mosaïque de cellules

phagocytes.

Les limites de ce test sont un taux plus élevé de faux négatifs et la subjectivité de l'opérateur [127,129] (Figure 21, 24A).

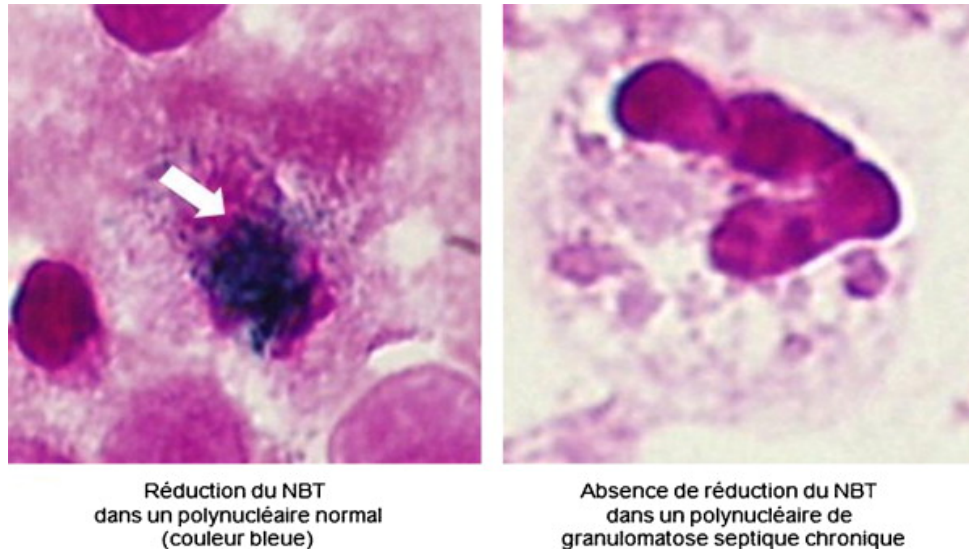


Figure 21: Test au nitrobleu de tétrazolium (NBT) sur les polynucléaires d'un sujet sain (à gauche) et d'un sujet atteint de granulomatose septique chronique (à droite).

Dans un polynucléaire normal, le NBT initialement jaune va être réduit en précipité bleu/pourpre par les radicaux oxygénés libérés par la NADPH oxydase activée [138].

b. Test d'oxydation de la Dihydrorhodamine 123 (cytométrie en flux) :

Actuellement, l'oxydation de la sonde **dihydrorhodamine 123** (DHR123) fluorescente par la production de H₂O₂, mesurée par **cytométrie en flux**, tend à remplacer l'utilisation du test de réduction du NBT car cette technique plus rapide et très sensible nécessite un nombre très faible de cellules ou de sang total et est aussi quantitative. Aussi la plupart préfère ce test en raison de son objectivité, sa facilité d'utilisation, sa capacité à distinguer les formes liées à l'X et de détecter les porteurs de GSC [228,229].

Dans ce test, le dérivé de rhodamine, DHR, non fluorescent, phagocytée par des neutrophiles normaux activés va être oxydée par le peroxyde d'hydrogène, créant ainsi la rhodamine 123, un composé fluorescent vert qui peut être détecté par cytométrie en flux. La mesure de cette fluorescence permet d'apprécier le pouvoir oxydatif des phagocytes. Chez les femmes porteuses d'un allèle muté sur un de leurs chromosomes X, on observe un double pic, l'un normal et l'autre diminué correspondant à la mosaïque des polynucléaires normaux et pathologiques. Dans les formes autosomiques, on note plus généralement une diminution globale voire une absence totale de production d'anions superoxyde [138] (figure 22,23). Ainsi, La sensibilité et la nature quantitative de ce test permettent de différencier les sous-populations de phagocytes oxydase-positive et oxydase-négative chez les porteurs de GSC (2 populations distinctes de phagocytes) et d'identifier les déficiences en gp91phox et p47phox : les formes CGDAR47 et CGDX- génèrent une quantité de H₂O₂ faible mais détectable par le test DHR.

Le degré de production de superoxyde résiduel mesuré par les tests de DHR fournit des informations pronostiques importantes et utiles dans l'information génétique [128]. Le test de DHR peut également être utilisé pour déterminer le statut de chimérisme suite à une greffe de cellules hématopoiétiques [230].

Il est à noter que le test de DHR peut donner des faux positifs quand il s'agit d'autres affections qui affectent « l'explosion oxydative » des neutrophiles comme le déficit en myéloperoxydase et le syndrome de synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite (SAPHO) [231, 232] qui sont discernés par un test NBT normal.

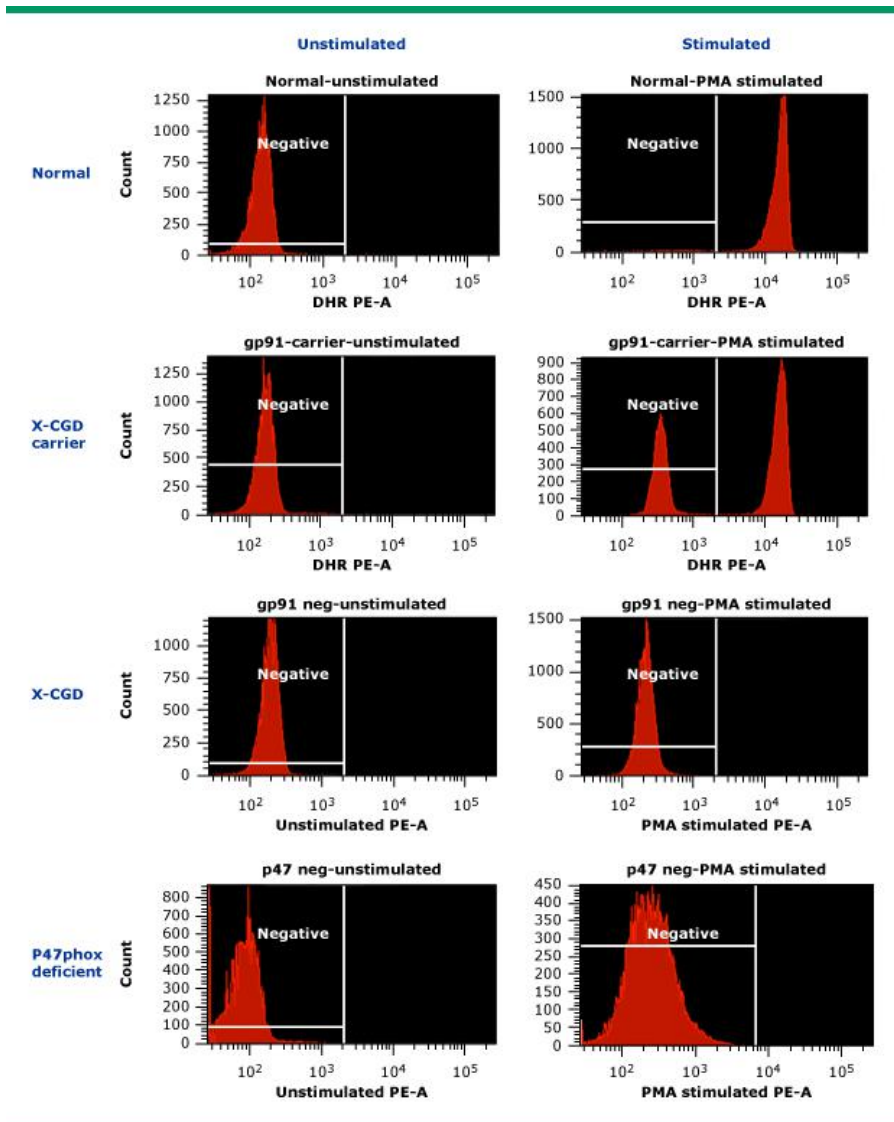


Figure 22: Le test dihydrorhodamine (DHR) pour le diagnostic de la GSC [129].

Les neutrophiles non stimulés sont présentés à gauche et ceux stimulés par l'acétate de myristate de phorbol (PMA) présentés à droite. L'axe Y est le nombre d'événements, l'axe X est l'intensité de fluorescence indiquée sur une échelle logarithmique. Dans la normale (1ère rangée) il y a un décalage vers la droite vu après stimulation. Dans l'état de porteur de GSC-X (2ème rangée), on observe deux populations: l'une est normalement fluorescente, tandis que l'autre est essentiellement la même que la population non stimulée. Chez le patient avec GSC-X (3ème rangée), il n'y a pas de changement de fluorescence avec stimulation. Chez le patient présentant un déficit en p47phox autosomique récessif (4ème rangée), le décalage vers la droite observé après stimulation est anormalement large et peu brillant.

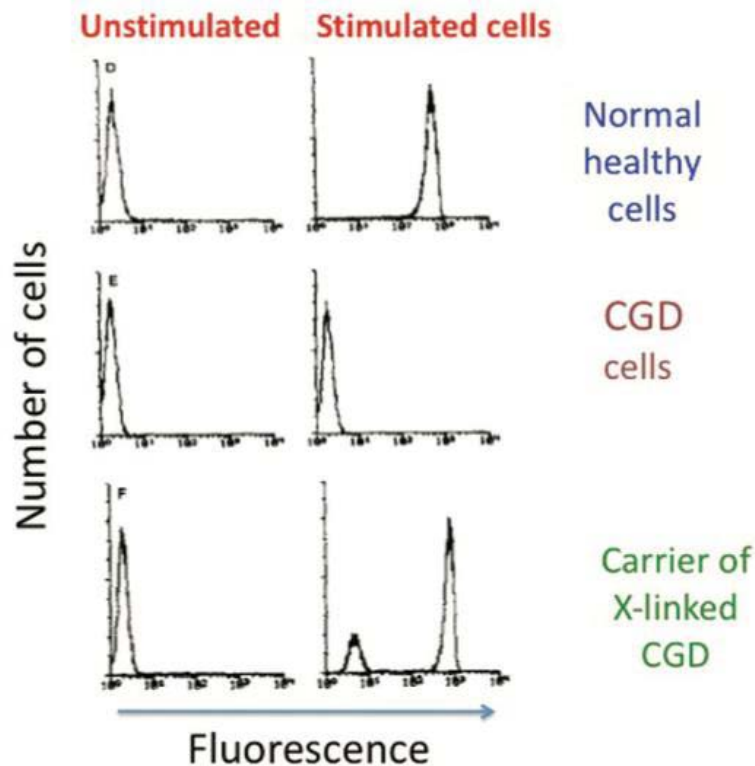


Figure 23: test diagnostique de la GSC DHR 123 en cytométrie de flux type PHAGOBURST®.

Ce kit de test permet la détermination quantitative de l'explosion oxydative des leucocytes dans le sang total hépariné. Il contient des bactéries opsonisées non-étiquetées (*E. coli*), PMA et le peptide chimiotactique N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) comme stimulants, dihydrorhodamine 123 comme substrat fluorogène et réactifs nécessaires. Il détermine le pourcentage de cellules phagocytaires qui produisent des oxydants réactifs (conversion de DHR 123 à R 123) et leur activité enzymatique (quantité de R 123 par cellule). L'évaluation de l'activité d'explosion oxydative doit être effectuée par cytométrie en flux. (Référence : <http://www.bdbiosciences.com>)

c. La chimiluminescence ou la fluorescence en plaque type Elisa :

La sensibilité de la mesure globale des FRO produits par la NADPH oxydase de neutrophiles activée peut être améliorée grâce à l'utilisation de la chimiluminescence ou de la fluorescence (seulement 10 000 à 20 000 neutrophiles par test) [233,234]. Cependant, ces tests sont plus fiables lorsque

les neutrophiles sont purifiés à partir de sang total. Les inconvénients de ces méthodes sont la difficulté d'interprétation des résultats (unités de lumière ou de fluorescence) et la variabilité des taux de FRO mesurés.

d. Test de réduction du cytochrome c (spectrophotométrie) :

Les techniques citées précédemment mesurent la production des O_2^- par les phagocytes activés mais également les différents FRO générés à partir de ces 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. 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 superoxyde dismutase qui transforment les O_2^- en H_2O_2 alors incapables de réduire le cytochrome c (potentiel redox incompatible) [235].

e. L'oxygraphie :

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 phagocytes. 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).

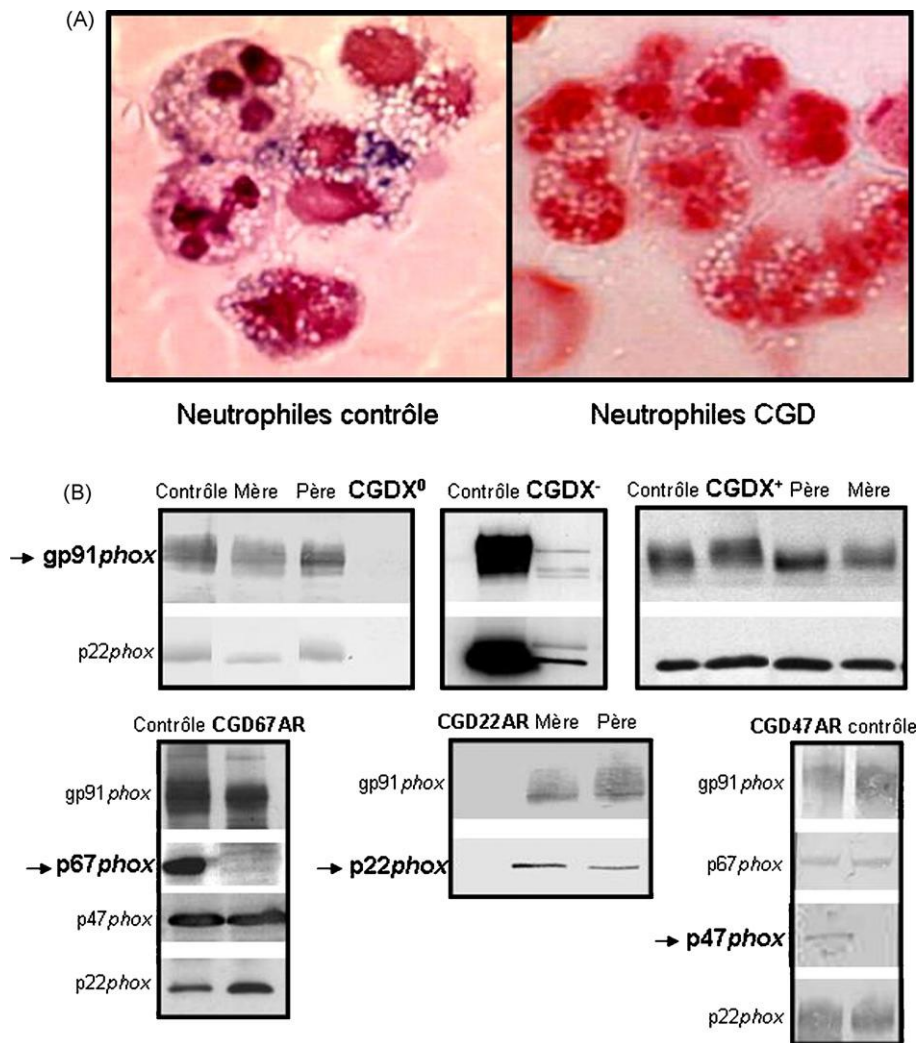


Figure 24: Diagnostic fonctionnel et biochimique de la GSC [127]. A : test de phagocytose et de réduction du NBT à partir des neutrophiles d'un patient atteint de GSC ; B : immunodétection des composants protéiques du complexe NADPH oxydase des neutrophiles des patients atteints de GSC de type lié à l'X ou autosomal récessif.

2. Diagnostic biochimique :

Le diagnostic de la **forme de GSC** repose sur l'identification de la protéine mutée manquante.

Ce diagnostic a longtemps été réalisé par **immunodétection (Western Blot)** grâce à des anticorps spécifiquement dirigés contre les différentes protéines du complexe NADPH oxydase (Figure 24B) [127]. Actuellement, de

nouvelles techniques de diagnostic, notamment par **cytométrie en flux**, permettent de détecter plus rapidement les sous-unités de la NADPH oxydase dans les neutrophiles [236; 237; 238].

3. Diagnostique génétique :

L'histoire clinique généralement suggère s'il s'agit d'une maladie autosomique récessive ou liée à l'X, en se basant sur le sexe, la consanguinité, l'âge à la présentation et la sévérité. Un diagnostic de GSC basé sur une fonction anormale des neutrophiles doit être suivi d'un test génétique de confirmation pour vérifier que le patient a réellement une GSC avant que le conseil génétique ne soit fourni. Le **séquençage** des gènes de la phagocyte oxydase (phox) du patient pour déterminer le défaut moléculaire exact est recommandé.

Tout type de mutations dans les gènes codants pour les sous-unités de la NADPH oxydase [239-241, 134,146] peut 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 mutations** ponctuelles ou délétions/insertions courtes peut se faire dans un premier temps par transcription reverse de l'ARNm du patient et amplification par PCR de la totalité de la région codante puis séquençage direct. Enfin, si la mutation à l'origine de la GSC a pu être identifiée, elle est impérativement confirmée dans le gène correspondant (ADN génomique). D'autres techniques de recherche directe sur le gène impliqué (CGH array ou FISH) sont utilisées en cas d'absence de l'ARNm ou lors d'importantes perturbations du gène [242,243].

Le défaut de p47phox peut être difficile à identifier génétiquement car il est provoqué par la conversion d'un pseudogène et peut être manqué dans les études de séquençage typiques. Pour ces cas, l'immunoblot aide à identifier la protéine

absente [129].

Les tests génétiques sont de plus en plus importants dans le profilage de la sévérité de la GSC liée à l'X. Les mutations dans le gène codant pour gp91phox (CYBB) sont soit des **faux-sens** (remplacement de l'acide aminé correct par un autre acide aminé mais conservant la synthèse protéique) ou **non-sens** (remplacement de l'acide aminé par un codon stop entraînant une troncature protéique et abrogeant sa synthèse). Les mutations **non-sens** conduisent généralement à une GSC **plus sévère** avec une survie diminuée. Les mutations **faux-sens** qui sont dans les acides aminés **1 à 309** sont associées à la formation de **superoxyde résiduel**, à une légère positivité de la DHR et à une **meilleure survie**. En revanche, les mutations au niveau des acides aminés **310 et au-delà** affectent les domaines fonctionnels protéiques critiques et conduisent à une perte complète de l'activité de la DHR, à une GSC plus sévère et à une diminution de la survie [128]. Ainsi, le séquençage de gènes peut permettre sans d'autres études fonctionnelles de prédire le risque relatif de mortalité et de donner des conseils concernant la greffe de moelle osseuse ou la thérapie génique.

La détermination de la mutation génique du cas index permet l'identification des femmes vectrices (forme liée à l'X) ou la recherche de l'état porteur chez les parents et apparentés (formes AR). Cela permet une étude familiale mais surtout de proposer aux parents, dans le cadre du conseil génétique, la possibilité d'un diagnostic anténatal lors d'une prochaine grossesse [127].

Concernant nos 2 patients, un test NBT a été réalisé chez eux après suspicion de la GSC qui est revenu pathologique avec absence de réduction du NBT.

L'Etude génétique a permis de trouver une mutation homozygote du gène NCF1 codant la protéine p47 phox. Il s'agit d'une forme de GSC de transmission autosomique récessive. Ceci rejoint les données de la littérature qui concluent que l'atteinte de la p47phox est de loin la forme autosomique récessive la plus fréquente. L'étude généalogique de la famille et surtout de la fratrie serait importante pour des fins de conseil génétique.

VIII. DIAGNOSTIC PRÉNATAL :

Si la mutation précise d'un membre de la famille GSC est connue, le génotypage du fœtus ou le diagnostic moléculaire par séquençage direct de l'ADN foetal peut être réalisé sur des amniocytes ou des villosités choriales (prélèvement trophoblastique à 11 semaines d'aménorrhées). Une autre option de test consiste à prélever du sang fœtal et effectuer un test de DHR.

IX. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

Les diagnostics différentiels de la GSC impliquent principalement des troubles associés à des infections récidivantes et/ou exceptionnellement sévères, en particulier celles provoquées par les pathogènes communément associés à la GSC. Cependant, il est généralement possible de différencier entre ces maladies et la GSC lorsque l'ensemble du tableau clinique est examiné. Les diagnostics différentiels peuvent inclure:

- 1- La mucoviscidose
- 2- Syndrome d'hyper-immunoglobuline E (IgE)
- 3- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
- 4- Carence en glutathion synthétase (GS)
- 5- Maladie de Crohn

Les patients atteints de **mucoviscidose** peuvent développer des infections complexes de *B. cepacia*. Cependant, les infections chez les patients atteints de mucoviscidose sont limitées aux poumons et se produisent généralement dans le cadre d'une bronchiectasie significative, ce qui n'est pas aussi commun chez les patients GSC.

Les patients atteints du **syndrome de l'hyper-IgE** développent des infections staphylococciques et peuvent développer des infections à *Aspergillus* dans les poumons. Cependant, les infections à *Aspergillus* se produisent uniquement dans le cadre de kystes pulmonaires préexistants, qui ne sont pas fréquents chez les patients GSC. En outre, les patients atteints d'hyper-IgE présentent des faciès caractéristiques et des taux d'IgE nettement élevés, contrairement aux patients atteints de GSC.

Le **déficit en G6PD** et le **déficit en GS** affectent « l'explosion oxydative » des neutrophiles et augmentent la susceptibilité aux infections bactériennes [244-246]. La carence en G6PD est le plus souvent associée à un certain degré d'anémie hémolytique, alors que la GSC ne l'est pas. Une carence sévère en GS est également associée à une anémie hémolytique, en plus d'une acidose, de la 5-oxoprolinurie, et d'un retard mental.

Les patients atteints de la **maladie de Crohn** ont des symptômes intestinaux inflammatoires similaires à ceux de la colite GSC. Cependant, la maladie de Crohn n'est pas associée à des infections sévères comme le cas de la GSC. la maladie de Crohn peut concerner n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal et peut avoir des manifestations extra-intestinales, alors que la colite GSC est le plus souvent rectale et périrectale et n'est pas associée à des manifestations extra-intestinales. Sur le plan histopathologique, les biopsies de l'intestin GSC montrent des macrophages chargés de lipides, qui ne sont pas caractéristiques de la maladie de Crohn.

In vitro, « l'explosion oxydative » des neutrophiles peut également être inhibée par divers agents pathogènes, notamment *Legionella pneumophila*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia*, *Entamoeba histolytica* et *Ehrlichia risticii*.

L'infection humaine par **l'ehrlichiose granulocytaire** inhibe l'explosion oxydative en diminuant la gp91phox [247]. Cet effet n'est pas significatif sur le plan diagnostique.

X. TRAITEMENTS :

La prise en charge thérapeutique est la même quelle que soit la forme de GSC. Elle repose sur une chimioprophylaxie anti-microbienne tout au long de la vie et nécessite une bonne compliance des patients, associée au diagnostic et traitement agressif des infections aiguës. Les patients atteints d'une maladie inflammatoire sont traités avec des corticostéroïdes et des médicaments anti-inflammatoires [272]. D'autres études sur les cytokines et autres immunomodulateurs sont nécessaires. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) non modifiées issues de la moelle osseuse ou du sang de donneur sain reste actuellement le seul traitement curatif. Cependant il n'est pas sans danger dans un contexte d'infection en terrain inflammatoire [273]. Les options curatives de la thérapie génique de substitution ou de la thérapie de remplacement de gènes sont toujours en cours d'essais cliniques..

A. Traitements prophylactiques :

La prophylaxie antimicrobienne chez les patients atteints de GSC repose sur une combinaison de traitement antibactérien et antifongique avec ou sans traitement immunomodulateur. Les thérapies utilisées sont :

- Antibactérien : Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)
- Antifongique : Itraconazole
- Immunomodulateur : Interféron-gamma (IFN γ)

Cette thérapie combinée réduit considérablement le taux d'infections sévères de 1 par patient/année à 1 par 10 patients/années [274-278]. L'IFN γ -thérapie est moins couramment utilisée à l'extérieur des États-Unis.

1. Prophylaxie antibactérienne :

La prophylaxie antibactérienne à vie est la norme de soins pour les patients GSC malgré l'absence d'essais randomisés examinant cette approche. La prophylaxie antibactérienne préconisée en 1ère intention est l'association **TMP-SMX** car son spectre d'activité est actif contre la plupart des pathogènes bactériens fréquemment rencontrés (bactéries Gram + et gram-). La prophylaxie à vie avec TMP-SMX est suggérée à la dose de : **5mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 320mg (basée sur le composant TMP) administré par voie orale en deux doses quotidiennes séparées**. Plusieurs centres utilisent un dosage en prise unique pour améliorer l'observance du traitement. Les alternatives pour les patients allergiques aux sulfamides comprennent le triméthoprim sans sulfaméthoxazole, les pénicillines stables à la bêta-lactamase (par exemple, la dicloxacilline), les céphalosporines ou les fluoroquinolones.

Il existe plusieurs séries rétrospectives qui suggèrent que TMP-SMX est efficace dans la prévention des infections bactériennes [274, 22, 280, 140]. Dans l'une de ces séries, 11 patients ont été suivis à la fois avec et sans prophylaxie antibactérienne. TMP-SMX a réduit l'incidence des infections bactériennes de 15,8 pour 100 patients/mois à 6,9 pour 100 patients/mois chez les patients atteints de GSC liée à l'X (n = 4) et de 7,1 à 2,4 cas d'infections pour 100 patients/mois chez les patients autosomiques récessifs (n = 7) [274]. La prophylaxie au TMP-SMX n'a pas entraîné d'augmentation des infections fongiques.

2. Prophylaxie antifongique :

L'avènement et l'évolution des médicaments antifongiques azolés ont considérablement modifié les conséquences cliniques des infections fongiques

dans la GSC. La prophylaxie antifongique à vie est la norme de soins pour les patients atteints de GSC. Plusieurs séries d'observation et une étude randomisée ont démontré que **l'itraconazole** est très efficace comme prophylaxie antifongique dans la GSC, même si des infections fongiques peuvent encore survenir [275,282-285, 171]. C'est un antifongique de la famille des triazolés qui a une bonne activité sur *Aspergillus* sp, les champignons dimorphiques, *Cryptococcus* spp. et *Candida* spp. **L'itraconazole** à la dose de : **5mg/kg (solution buvable ou gélule, administrée une fois par jour, dose maximale de 200 mg)** est le traitement recommandé pour la prophylaxie antifongique systématique à vie. Des infections fongiques résistantes à l'itraconazole se produisent, mais la plupart ont réagi au **voriconazole** ou au **posaconazole** [287,288].

Dans une étude randomisée, 39 patients ont reçu soit un placebo soit de l'itraconazole (100 mg/jour chez les patients âgés de 5 à 12 ans, 200 mg/jour chez les patients ≥ 13 ans ou ≥ 50 kg) pendant un an [275]. Par la suite, ils ont alterné entre l'itraconazole et le placebo chaque année. Tous les patients étaient sous prophylaxie antibactérienne et la plupart recevaient un traitement prophylactique par IFN γ . Sept infections fongiques invasives nécessitant un traitement par voie systémique ont été rapportées chez des patients recevant un placebo comparé à une seule infection fongique grave sous itraconazole (ce seul patient a été rapporté comme non conforme à la prophylaxie antifongique).

Dans une série de 67 patients adultes, 24 des 29 patients atteints d'infections respiratoires fongiques invasives étaient sous prophylaxie à l'itraconazole [171]. Cependant, sur les sept patients ayant des taux sériques d'itraconazole mesurés, cinq avaient des taux sériques d'itraconazole faibles.

Comme pour les autres anti-fongiques de la classe des azolés, des dosages sériques doivent être réalisés, du fait de la variabilité intra et inter-individuelle de l'absorption (notamment pour la forme gélules) ; les pathologies inflammatoires digestives peuvent également altérer l'absorption des antifongiques, incitant à une surveillance rapprochée des concentrations sériques. Chez les patients suivis en onco-hématologie, le seuil de concentration résiduelle de 500ng/ml est retenu en prophylaxie [289]. Une surveillance régulière du bilan hépatique est souhaitable. Les gélules doivent être administrées au cours d'un repas riche en lipides ou avec un verre de Coca-Cola, la solution buvable doit en revanche être prise à distance d'un repas. Cette solution buvable a une meilleure absorption, et devrait donc être privilégiée autant que possible. Néanmoins, elle présente la contrainte d'une conservation au réfrigérateur, ce qui peut poser des problèmes pratiques conduisant à une mauvaise compliance, problème majeur lors de traitements administrés de façon prolongée.

L'itraconazole est un inhibiteur du cytochrome P450, il existe donc des risques d'interaction médicamenteuse (par exemple diminution des concentrations d'itraconazole en cas d'administration concomitante de rifampicine, ou encore augmentation de l'effet des anticoagulants oraux). Cependant, la prophylaxie au long cours doit inciter à la prudence quant au risque d'émergence d'infections à champignons résistants à l'itraconazole. C'est notamment le cas de *Geosmithia argillacea*, qui récemment a été identifié comme étant responsable d'infections invasives fatales chez des patients sous prophylaxie par azolés au long cours [175, 176]. Ceci illustre la nécessité de savoir recourir, chez ces patients, à des examens permettant une analyse précise

de l'espèce fongique impliquée, et de sa susceptibilité vis à vis des antifongiques.

L'utilisation du **posaconazole** a été rapportée en prophylaxie primaire chez 9 patients, une administration biquotidienne a permis d'obtenir des taux sériques satisfaisants [279], mais il n'existe pas encore d'évaluation de son efficacité. L'itraconazole reste donc la molécule de choix actuellement en prophylaxie primaire.

En cas d'infection fongique invasive, le traitement curatif doit être suivi obligatoirement d'une prophylaxie secondaire adaptée. Le **voriconazole** est souvent utilisé dans cette indication, et il faut alors être vigilant quant à la survenue d'une photosensibilité lors d'un traitement au long cours, qui peut se compliquer de carcinome baso-cellulaire [281, 286, 290, 291]. Le posaconazole peut être une alternative, mais les taux sériques doivent être monitorés car l'absorption est très variable.

3. Thérapie immunomodulatrice à l'interféron-gamma (IFN γ) :

L'utilisation prophylactique de l'IFN γ reste une question encore débattue. Dans les centres américains, l'IFN γ est largement utilisé, alors que son utilisation en Europe et ailleurs est limitée [253, 258, 292, 47,276]. Les premiers essais d'utilisation in vitro et in vivo de l'IFN γ ont montré que cette cytokine immunomodulatrice aux propriétés antivirale, antimicrobienne et antitumorale pouvait restaurer partiellement l'activité de la NADPH oxydase. Utilisée depuis les années 1990 par certaines équipes, son efficacité est encore controversée [276, 293-295].

L'IFN γ s'utilise par voie sous-cutanée à la dose de **50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ x 3/semaine (si la**

surface corporelle est > 0,5 m²) ou à la dose de 1.5 µg/kg (si la surface corporelle est < 0,5 m²). Ses effets secondaires principaux sont : fièvre, céphalées, frissons, myalgies, vomissements, syndrome dépressif, manifestations auto-immunes. En prophylaxie il est utilisé en routine en Amérique du Nord [276]. En effet, une étude randomisée a montré une diminution de l'incidence des infections sous IFN γ . Néanmoins, l'incidence des infections dans cette étude, même sous IFN γ était nettement supérieure à celle rapportée chez les patients européens, faisant émettre des réserves sur l'interprétation de cette étude [47, 296]. Ainsi, en raison de certains résultats, du coût et des modalités d'administration contraignantes, l'IFN γ n'est pas utilisé de routine en Europe en prophylaxie primaire et n'est proposée qu'aux patients qui, malgré la prophylaxie antimicrobienne, développent des infections sévères [277, 127]. Certains centres recommandent l'IFN γ lors d'infections fongiques sévères [253, 297].

Un essai international, multicentrique, randomisé a examiné le traitement prophylactique par IFN γ [276]. 128 patients atteints de GSC (âge médian de 15 ans, intervalle de 4 à 24 ans) ont reçu 50mg/m² d'IFN γ ou un placebo trois fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 8,9 mois en moyenne. 46% des patients du groupe placebo ont développé au moins une infection grave au cours de la période de suivi, comparé à seulement 22% dans le groupe IFN γ . 12 mois après la randomisation, 77% \pm 0,06% (moyenne \pm erreur type) des patients du groupe IFN γ n'avaient pas encore développé une infection grave, alors que seulement 30% \pm 0,11% des patients du groupe placebo étaient exempts d'infection. Cette amélioration était indépendante de l'âge, du génotype GSC ou de l'utilisation concomitante d'autres agents prophylactiques. Cependant, il n'y

avait pas d'amélioration de la production de superoxyde par les phagocytes chez les patients traités. De plus, aucune diminution des infections à *Aspergillus* n'a été démontrée.

L'une des principales limites de l'essai randomisé était que d'autres médicaments expérimentaux, y compris l'itraconazole à l'époque, ont été exclus. Les résultats d'études observationnelles antérieures de la thérapie prophylactique à l'IFN γ , dans laquelle la plupart des patients ne prenaient pas d'itraconazole, concordent avec l'essai randomisé. Trois études prospectives, ouvertes et de phase IV ont confirmé la diminution du taux d'infections graves, allant de 0,38 à 0,13 infection par patient/année, montrant que L'IFN γ est un traitement efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des infections graves chez les patients GSC et qui semble être bien toléré sur une période de temps prolongée [278, 298, 299]. Cependant, une étude prospective comparant le traitement par TMP-SMX et l'itraconazole avec ou sans IFN γ n'a révélé aucun changement dans le taux d'infection sévère (0,01 infections sévères par patient/année dans les deux groupes) [47].

Ainsi, de nombreuses études suggèrent un bénéfice pour l'IFN γ prophylactique associé au TMP-SMX. Cependant, il n'est pas clair à quel point le bénéfice additionnel éventuel de l'IFN γ prophylactique est supérieur à celui du TMP-SMX associé à l'itraconazole.

Le mécanisme du profit de l'IFN γ chez les patients atteints de GSC reste peu clair. Il est également difficile de savoir si tous les patients GSC en tire un profit égal.

Les premières études ont indiqué que certains patients présentant des anomalies permissives réagissaient plus à l'IFN γ in vitro en termes de production de

superoxyde. En effet, il s'agissait d'un sous-groupe de patients atteints de GSC liée à l'X qui présentent des anomalies du site d'épissage (site de coupure/ligature de l'ARN transcrits) [300, 301]. Chez ces patients, la thérapie par IFN γ a amélioré la capacité à générer du superoxyde. Une étude plus approfondie est nécessaire pour déterminer s'il existe d'autres sous-populations de patients qui peuvent tirer bénéfice d'une thérapie par IFN γ et d'autres groupes qui ne le font pas [276, 294].

B. Traitements curatifs :

1. Infections aiguës :

Des infections pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir à tout moment chez les patients atteints de GSC, même chez ceux qui ont été exempts d'infections pendant des mois ou des années. Le diagnostic et le traitement précoces sont essentiels.

a. Surveillance et diagnostic :

Les infections graves, en particulier celles causées par des champignons, peuvent être asymptomatiques ou présenter des symptômes minimes. Des directives sont suggérées pour surveiller et diagnostiquer l'infection :

La **fréquence de surveillance** des patients GSC varie selon l'âge, la gravité, le soutien familial et la proximité des soins. On suggère que les patients soient vus chaque année ou plus souvent en fonction de la fréquence d'infection et de l'état clinique du patient. Des augmentations significatives des **marqueurs non spécifiques de l'inflammation** VS ou CRP devraient inciter à rechercher des infections occultes. On suggère de vérifier ces 2 marqueurs à chaque

rencontre pour faciliter la détection précoce des infections occultes. L'élévation est généralement évidente et se produit en réponse aux infections bactériennes et fongiques, bien que les infections bactériennes ont tendance à provoquer des valeurs plus élevés de VS/CRP que les infections fongiques [303].

Un marqueur inflammatoire élevé doit motiver l'**imagerie** avec des radiographies standard, des échographies, TDM ou IRM, en fonction de l'organe suspecté impliqué. On fait une TDM thoracique lorsqu'il y a des préoccupations au sujet d'une infection occulte. L'examen physique de la poitrine est très peu fiable pour la pneumonie chez les patients GSC en raison de la réponse inflammatoire anormale dans les poumons. L'évolution des infections peut être suivie de près par TDM ou IRM ou échographie (tissus mous) jusqu'à la résolution et/ou la stabilisation des lésions.

Un **diagnostic microbiologique** définitif est essentiel pour diriger le traitement car le diagnostic différentiel de l'infection inclut les bactéries, les mycobactéries et les champignons. Un traitement antimicrobien probabiliste avant d'obtenir des prélèvements pour l'identification du pathogène spécifique est déconseillé en l'absence d'infection menaçant le pronostic vital. Les biopsies visant à identifier le pathogène doivent être mise en œuvre avant le début de la thérapie et non après l'échec de la thérapie probabiliste.

b. Traitement :

Le traitement des infections aiguës doit être agressif. Les cultures sont obtenues en premier lieu, si possible. Les patients doivent ensuite recevoir un traitement probabiliste pour les infections gram-négatives, gram-positives et fongiques jusqu'à ce que le pathogène soit identifié. Plusieurs semaines de thérapie parentérale sont habituellement nécessaires, souvent suivies de

quelques mois de thérapie orale.

❖ **Moyens :**

Le traitement des infections aiguës au cours de la GSC repose sur l'antibiothérapie, les antifongiques, la chirurgie, l'utilisation de corticostéroïdes et, exceptionnellement, la transfusion granulocytaire.

➤ **Antibiothérapie :**

Initialement probabiliste, l'antibiothérapie doit être « agressive » et couvrir un large spectre de bactéries. La ciprofloxacine en intraveineux est ainsi l'antibiotique le plus utilisé en 1ère ligne. Il peut être associé à la vancomycine ou à la teicoplanine pour assurer une meilleure couverture des cocci gram +. Une fois l'agent infectieux identifié, le traitement est ajusté pour s'adapter aux résultats de l'antibiogramme [304, 277].

➤ **Antifongiques :**

En plus de son utilisation en prophylaxie, l'itraconazole est devenu le traitement antifongique de référence. Les triazolés de seconde génération (voriconazole, posaconazole et caspofungine) ont montré leur efficacité pour les infections fongiques invasives (notamment dues à *Aspergillus*) réfractaires aux traitements de référence [304, 288, 305].

➤ **Chirurgie :**

Des gestes chirurgicaux sont parfois nécessaires chez les patients GSC dans les cas d'obstruction ou de lésions granulomateuses et suppuratives, et notamment pour le drainage percutané et/ou l'excision chirurgicale d'abcès, comme par exemple les abcès du foie [306].

➤ **Corticothérapie :**

Les corticostéroïdes comme la prednisolone permettent de maîtriser assez efficacement les désordres inflammatoires et complications obstructives rencontrés chez les patients GSC. Mais à long terme, ils peuvent entraîner des complications telles que retard de croissance, ostéoporose et risque infectieux [101]. Dans certains cas d'abcès du foie récurrents et réfractaires à la chirurgie, la corticothérapie peut être la seule alternative [307]. En cas d'infections sévères, une corticothérapie systémique peut s'associer au traitement antimicrobien.

➤ **Transfusion de globules blancs :**

Lors des 20 dernières années, de nombreux cas reportés dans la littérature ont montré l'intérêt de la transfusion de globules blancs dans le cas d'infections bactériennes et fongiques sévères résistants aux traitements médicaux et à la chirurgie [308-310, 243]. Ces transfusions sont généralement bien tolérées mais des effets secondaires peuvent apparaître [312].

Le risque d'alloimmunisation (rencontré chez 78 % des patients) ainsi que la réaction de greffon contre l'hôte (GVHD) sont notamment à prendre en compte pour les patients susceptibles de recevoir dans le futur une transplantation de moelle osseuse allogénique (l'allo-immunisation peut affecter de manière significative la probabilité de réussite de la TCSH par la suite) [311]. Cette thérapeutique controversée tend à disparaître mais peut cependant rester un traitement de dernier recours dans le cas où toutes les autres options thérapeutiques ont échoué.

➤ Une approche thérapeutique innovante chez les patients atteints de GSC est le **ciblage de la distribution des protéines membranaires** dans le

traitement curatif local des infections pulmonaires potentiellement mortelles, réfractaires au traitement conventionnel. Dans des études précliniques, les liposomes gp91phox-gp22phox ont été utilisés pour produire un protéoliposome actif, capable de générer des FRO et de restaurer l'activité de la NADPH oxydase [313-315].

❖ Indications :

- Les pneumonies : initiation empirique du **TMP-SMX**; 15 mg/kg/jour (basé sur le composant triméthoprime), dose maximale 640 mg), d'une **fluoroquinolone** ou d'un **carbapénème** à dose élevée (pour couvrir une infection gram négatif) et de **voriconazole** (6 mg/kg toutes les 12 heures pour deux doses suivies de 4 mg/kg toutes les 12 heures) , en attente de microbiologie et après que des prélèvements de diagnostic ont été obtenus. Les **carbapénèmes** couvrent la majorité des pathogènes Gram négatif et *Nocardia*. Les patients développent rarement des pneumonies staphylococciques après le début de la prophylaxie. La plupart des infections à *Burkholderia*, *Serratia* et *Nocardia* sont sensibles au **TMP-SMX**. L'utilisation de TMP-SMX en tant que traitement curatif pour les infections qui surviennent malgré une prophylaxie par le TMP-SMX est très efficace et peut refléter soit la réponse à la dose, soit l'échec de la prophylaxie des patients [316].

- Les abcès du foie chez les patients immunocompétents sont liquides et facilement drainables et sont généralement causés par des organismes entériques, tandis que les abcès hépatiques rencontrés dans la GSC sont généralement staphylococciques, se composent d'un matériel dense et caséux, et nécessitent souvent une **chirurgie d'exérèse** [306].

Les **glucocorticoïdes** ainsi que les **antibiotiques** se sont avérés efficaces dans la prise en charge des abcès staphylococciques du foie dans la GSC dans plusieurs séries de cas [307, 317, 318] et s'associent à une réduction du besoin de drainage hépatique percutané ou ouvert des abcès. Ainsi ils semblent être la thérapie préférable pour l'abcès du foie dans la GSC et semblent conduire à de meilleurs résultats.

- Les lymphadénites sont généralement staphylococcique et souvent nécrotique. Ces infections peuvent répondre plus rapidement à l'excision chirurgicale associée à des antimicrobiens. Compte tenu de la fréquence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans la communauté, les auteurs commencent un traitement par la **vancomycine**, puis ajustent les antibiotiques lorsque les résultats de la culture sont disponibles.

- *Granulibacter bethesdensis* est une bactérie gram-négative qui provoque une lymphadénite nécrosante dans la GSC. Il pousse lentement sur les milieux de *Legionella* ou de la tuberculose et semble réagir à la **ceftriaxone** [144, 164].

- *Chromobacterium violaceum* peut provoquer une bactériémie et une septicémie dans les cas de GSC et répond généralement aux **TMP-SMX**, aux **quinolones** ou aux **carbapénèmes** [156].

- Les espèces de *Nocardia* provoquent une infection sévère, typiquement du poumon, chez les patients GSC. *Nocardia* sont les seuls agents pathogènes qui causent systématiquement la cavitation pulmonaire chez les patients GSC. Lorsqu'une infection à *Nocardia* est suspectée, l'instauration d'un traitement par **TMP-SMX** (15 mg/kg/ jour) et par le **méropénème** (1 g toutes les huit heures) est suggérée. Les cas réfractaires peuvent réagir au **linézolide** à

des doses réduites à la moitié de la dose utilisée pour traiter les bactéries à croissance rapide (comme les staphylocoques). *Nocardia* vit dans la matière en décomposition et est donc souvent inhalé avec des champignons. Cela se manifeste par une co-infection avec des champignons dans un tiers des cas de *Nocardia* [133]. Les **glucocorticoïdes** associés aux antibiotiques peuvent également aider à la prise en charge de *Nocardia pneumonias*, qui peut être nécrotique et inflammatoire [319].

- Une pneumonie fulminante aiguë accompagnée d'hypoxie peut survenir après une inhalation /exposition au paillis, au compost, au foin ou à la saleté, qui contiennent généralement de fortes concentrations de champignons [185]. Cette présentation de la «**pneumopathie de paillage**» est pratiquement pathognomonique de la GSC et nécessite l'instauration urgente **d'antifongiques** et de **glucocorticoïdes** pour contrôler l'inflammation pulmonaire sévère et l'hypoxie. Cette condition représente l'évolution simultanée de l'infection et de la réponse inflammatoire à la paroi cellulaire fongique.

- Le site primaire d'infection par *Aspergillus nidulans* est généralement le poumon, mais il a une forte tendance à se propager à l'os adjacent et à se disséminer [134]. Le **débridement chirurgical** est indiqué pour les infections à *A. nidulans* **réfractaires au traitement médical**.

- Les patients atteints de GSC avec des **infections sévères** ont été traités avec succès par des **glucocorticoïdes systémiques** en plus du traitement antimicrobien [317]. Cependant, il est essentiel que la thérapie antimicrobienne appropriée soit en place avant que le traitement de glucocorticoïde ne soit initié puisque ce dernier peut masquer les symptômes et augmenter le risque de propagation locale de l'infection. A titre d'exemple cela s'applique dans l'abcès de foie, la pneumonie de *Nocardia*, et la pneumonie du paillis. Ceci est distinct

de l'utilisation des glucocorticoïdes pour les complications granulomateuses dans la GSC.

- Pour les infections réfractaires, la **greffe de cellules souches hématopoïétiques** a permis avec succès leur résolution. [320]. Ces infections sont généralement fongiques et persistantes, souvent avec une atteinte osseuse ou viscérale étendue.

2. Traitement des manifestations inflammatoires :

Les manifestations gastro-intestinales associées à la GSC comprennent la sténose de l'œsophage, l'obstruction de l'orifice gastrique et la colite. Les manifestations urologiques comprennent les sténoses urétérales et urétrales, les granulomes vésicaux et la cystite. D'autres manifestations inflammatoires comprennent la pneumonie interstitielle et la dermatose neutrophilique.

Les **glucocorticoïdes oraux** sont la thérapie la plus couramment utilisée pour les manifestations inflammatoires de la GSC. Les Thérapies épargnant les glucocorticoïdes comprennent un traitement à long cours par des médicaments anti-inflammatoires tels que l'**azathioprine**. Les dérivés de **sulfasalazine** sont efficaces pour la maladie intestinale. D'autres agents ont été utilisés moins fréquemment, notamment le **facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF)**, la **cyclosporine** et la **thalidomide**. La **transplantation de cellules souches hématopoïétique (TCSH)** est également efficace dans la résolution des complications inflammatoires telles que la colite - [320,211].

Les lésions obstructives des voies gastro-intestinales et génito-urinaires et les colites associées à la GSC répondent typiquement aux glucocorticoïdes [321-323, 191]. La **prednisone** par voie orale (**1 mg/kg/jour**) est habituellement établie après la confirmation par la biopsie des granulomes et l'exclusion d'une

infection active. Cette dose peut être diminuée progressivement sur une période de trois à six mois. Cependant, les rechutes après l'arrêt sont fréquentes. Plus de 40% des patients peuvent nécessiter un traitement à long cours par prednisone à faible dose. La prednisone à faible dose (5 à 10 mg par jour) n'est généralement pas associée à des effets indésirables importants comme le risque accru d'infections, mais elle peut avoir des effets sur la croissance et la densité osseuse.

Les thérapies épargnant les glucocorticoïdes comprennent un traitement à long cours avec l'**aspirine** (sulfasalazine [191] ou mésalamine [324]) ou la **mercaptopurine** (azathioprine [325]). Des antimicrobiens, tels que la **ciprofloxacine** (500 mg deux fois par jour) et le **métronidazole** (500 mg deux fois par jour), sont également utilisés mais n'ont pas été étudiés.

L'infliximab et d'autres **inhibiteurs de la fonction du TNF- α** (facteur de nécrose tumorale alpha) sont efficaces pour induire une rémission chez les patients dépendants de glucocorticoïdes, mais ils augmentent considérablement le risque d'infections sévères dans la GSC [191,194]. De plus, la fermeture des fistules entéro-entériques sous infliximab peut entraîner le développement ou l'aggravation d'abcès dus à l'occlusion des voies de drainage [194]. Généralement on évite l'inhibition du TNF- α chez les patients atteints de GSC en raison des risques importants d'infection grave et mortelle [194]. Si l'inhibition du TNF- α est jugée nécessaire, on recommande une prophylaxie antifongique et antibactérienne intensifiée associée à une vigilance fréquente et agressive contre les infections.

Les rapports de cas suggèrent que la colite associée à la GSC peut répondre aux **facteurs de stimulation des colonies de granulocytes ou de granulocytes**

macrophages (G-CSF et GM-CSF, respectivement) [326, 327].

Les résultats d'une série de cas suggèrent que les manifestations inflammatoires peuvent répondre à la **thalidomide** (inhibiteur de TNF- α) [328]. Dans cette série, 8 patients atteints d'états inflammatoires réfractaires ont été traités par la thalidomide (50 à 100 mg/jour par voie orale au coucher) et suivis pendant une durée médiane de 30 mois. Une rémission de la maladie à 6 mois a été observée chez quatre des six patients atteints de colite, chez trois patients sur quatre présentant des manifestations pulmonaires, chez un patient atteint de dermatose neutrophilique et chez un patient atteint d'hépatite granulomateuse. Une réponse partielle a été observée chez les deux autres patients atteints de colite. La thalidomide a été arrêtée chez deux patients, l'un à cause de la survenue d'une neuropathie axonale, l'autre à cause d'une thrombose veineuse.

3. Traitements radicaux de la GSC :

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) est la seule thérapie curative radicale établie pour la GSC. Cependant, des essais pour la thérapie génique GSC sont en cours, et cette thérapie peut également s'avérer curative.

a. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) :

La TCSH réussie est un remède définitif pour la GSC [329, 330]. Au fur et à mesure que son succès augmente, la TCSH précoce devient un choix souhaitable et approprié pour les patients atteints de GSC. Cependant, la GSC est souvent diagnostiquée chez les nourissons ou les enfants plus tardivement que les autres immunodéficiences primaires diagnostiqués dans l'enfance. En outre, les patients atteints de GSC peuvent être pris en charge globalement sans

transplantation, et la survie chez les non transplantés est meilleure pour la GSC par rapport à la plupart des autres immunodéficiences primaires. Ainsi, la décision de subir une TCSH dépend du pronostic, de la disponibilité du donneur, de l'accès à la transplantation et de la préférence du patient et de la famille.

les résultats de la TCSH peuvent être meilleurs chez les patients plus jeunes avec moins de séquelles de GSC, cela n'empêche qu'elle est également utile et efficace chez les patients adultes et ceux avec des infections graves récidivantes sous prophylaxie ou avec une maladie inflammatoire sévère difficile à traiter [331, 320, 308]. La TCSH pour les infections actives ne doit être effectuée que dans les centres expérimentés dans cette procédure et dans le traitement des infections à GSC car le risque de décès est élevé.

❖ **Donneur :**

Le donneur idéal est un frère ou une soeur qui partage des loci HLA (antigène leucocytaire humain) classe I et II identiques avec le malade [10]. La compatibilité dans les systèmes ABO et rhésus est également préférable pour réussir la greffe après élimination du phénotype de McLeod [337,352]. La chance d'avoir un frère ou une soeur des mêmes parents complètement histocompatible est de 25%.

L'âge avancé est un facteur important pour développer la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus- host- disease : GVHD) après la greffe allogénique [353]. Ainsi, des donneurs jeunes sont préférables [354,21].

Certains auteurs ont décrit des TCSH réussies, à partir de donneurs volontaires HLA identiques en dehors de la famille du patient [352]. Alors que d'autres, ont essayé des TCSH avec des donneurs non HLA identiques qui sont à

grand risque [355]. Ceci explique l'intérêt de faire appel à une banque internationale de moelle osseuse (MO) pour les candidats à greffer [354].

❖ **Protocole :**

La TCSH doit être réalisée à un âge précoce, soit à la première enfance avant le développement d'infections et d'atteintes organiques sévères [354 ,352 ,337]. C'est aussi le moment où le risque de décès est minime par complications infectieuses et GVHD.

• **Conditions générales :**

Le receveur est isolé dans une chambre stérile 7 j avant la greffe et 14 j après [21]. Il est également mis sous une biantibiothérapie par voie digestive et générale avec des soins locaux (cutanés et O.R.L) [10, 337, 352,353].

• **Régime du conditionnement du patient :**

Il est nécessaire à la réussite de la TCSH, imposant les mêmes règles que lors des transplantations d'organes. Ce régime vise l'immunosuppression du receveur pour prévenir l'échec et le rejet de l'allogreffe avec la GVHD. Il doit se faire avec les précautions nécessaires sur ce terrain avec différents protocoles associés à des degrés variables :

- Bisulfan 4 mg/kg/j de j-9 à j-5 avant TCSH ;
- Cyclophosphamide 60 mg/kg/j de j-5 à j-2 avant TCSH ;
- Fludarabine 25 mg/m²/j de j-5 à j-1 avant TCSH ;
- Globulines antithymocytes 40 mg/kg/j de j-5 à j-2 avant TCSH ;
- Cyclosporine 2 à 5 mg/kg/j, 4 j avant TCSH et 100 j après [10, 308,353].
- Autres associations : [21,337]

* Cyclophosphamide + Sérum anti-lymphocytaire.

* Cyclophosphamide + Procarbazine.

D'autres mesures sont préconisées selon les circonstances, pour enrichir les populations cellulaires cibles de greffe : ATB ou antifongiques, IFN γ et G-CSF [10, 337, 354,356].

Certains auteurs suggèrent l'utilisation d'anticorps dirigés contre les facteurs d'adhésion leucocytaires (LFA-I/CD11a) chez les receveurs, pour prévenir l'échec de greffe et la GVHD en cas de donneurs HLA non identiques [355].

❖ **Complications** : [10, 43, 352,355, 356]

Elles sont fréquentes, imprévisibles et de suivi difficile même après la réussite de la greffe. Ces complications sont :

- Echec de la TCSH : lié aux difficultés d'histocompatibilité.
- Rejet du greffon : la déplétion de la MO du donneur de ses LT normaux et actifs, augmente ce risque chez le receveur. Il est réduit par la transfusion de lymphocytes en post-TCSH [21].
- GVHD : [21,353]

Elle est fréquente et grave, causée par l'activation des LT normaux de la MO du donneur, le receveur étant incapable de les rejeter. La GVHD est dite aiguë quand elle survient avant le 100ème jour du post greffe et chronique au delà. Lors de la GVHD aiguë, les signes cutanés sont précoces et constants, réalisant une éruption maculopapuleuse souvent folliculaire, au début prurigineuse, prédominant au niveau des faces latérales, du cou, des paumes et des plantes.

La GVHD chronique donne des lésions lickénoïdes et plus rarement sclérodermiformes. Les muqueuses orale et génitale peuvent être touchées.

La GVHD aiguë est classée en 4 grades (I, II, III, IV) en fonction de sa gravité, la mortalité est faible en dehors du grade IV (80 à 100% de décès).

Le traitement préventif de la GVHD est systématique visant la déplétion du greffon de ses LT actifs. Il est basé sur l'utilisation de cyclosporine, du méthotrexate et des corticoïdes. La GVHD aiguë est traitée par des bolus de corticoïdes (1 à 3 mg/kg/j). La cyclosporine, les globulines antithymocytes sont prescrites en seconde intention. Alors que les réactions lickénoïdes de la GVHD chronique bénéficient avant tout d'une association du prédnisone oral (1 mg/kg/j) et de cyclosporine pour une durée de 9 à 12 mois. D'autres alternatives sont également proposées par certaines équipes (anticorps monoclonaux : CD2⁺, CD6⁺ et CD7⁺, thalidomide, photochimiothérapie extracorporelle, irradiation ou puvathérapie). Enfin, les TCSH avec HLA identiques restent toujours l'arme efficace contre une GVHD mortelle.

- Complications infectieuses fréquentes : fortement induites par l'immunosuppression des régimes du conditionnement et l'aplasie transitoire de la MO sur ce terrain, notamment :

- Pneumonies sévères et mortelles (à Pneumocoque et Aspergillus) ;
- infections opportunistes ou virales (HSV et CMV) ;
- réactivation d'infections résiduelles [21].

- Syndromes lymphoprolifératifs par l'EBV (Epstein Barr Virus).
- Toxicité liée au régime du conditionnement : notamment au niveau pulmonaire (fludarabine).

❖ Résultats :

Certains cas rapportés dans la littérature [10, 337, 352, 353,356], ont bien restauré avec succès total leur métabolisme oxydatif déficitaire en post greffe. Cependant d'autres résultats étaient décevants avec une mortalité et une morbidité possibles [10, 43, 337,353].

Des résultats encourageants ont été rapportés dans une série de 27 patients européens principalement pédiatriques atteints de GSC transplantés avec des greffes de moelle non modifiées provenant de frères et sœurs HLA identiques : 25 sur 27, ou de donneurs non apparentés : 2 sur 27 [332]. L'absence d'infection manifeste préexistante est apparue comme le meilleur facteur pronostique. Tous les patients exempts d'infections au moment de la transplantation (18 sur 18) étaient bien vivants au moment de la publication.

Quatre décès dans l'étude ont eu lieu parmi les neuf patients souffrant d'infections incontrôlées au moment de la procédure. Quatre cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) se sont manifestés chez les personnes ayant des infections manifestes ou une maladie inflammatoire aiguë au moment de la greffe.

Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre série de 20 patients, pour la plupart pédiatriques, au Royaume-Uni, dans lesquels les complications associées à la TCSH étaient limitées à ceux présentant une infection ou une inflammation préexistante [211]. La moitié des donneurs étaient des frères et sœurs appariés et l'autre moitié étaient des donneurs non apparentés. Les patients avec un donneur non apparenté ont reçu un conditionnement myéloablatif avec sérothérapie. Un patient est décédé d'une défaillance multiviscérale secondaire à une infection fongique disséminée après

conditionnement, mais avant la TCSH. Un deuxième patient est décédé après sa sortie de l'hôpital pour des causes iatrogènes liées à une infection fongique disséminée antérieure. Deux patients avaient une GVHD chronique significative. La prise de greffe de neutrophiles et un chimérisme adéquat ont été observés chez tous les patients transplantés. Cependant, deux patients ont nécessité des perfusions de moelle non conditionnées provenant des donneurs d'origine après que le chimérisme des neutrophiles soit tombé à des niveaux insuffisants après la greffe initiale. Une résorption de colite a été observée chez les patients ayant une colite (n = 10) et un rattrapage de croissance chez les patients qui présentaient un retard de croissance (n = 7) avant la TCSH.

Plusieurs autres études ont examiné l'utilisation du **conditionnement myéloablatif avec sérothérapie** (globuline antithymocyte, thymoglobuline ou alemtuzumab) pour les patients avec des **donneurs non apparentés**. Un centre a réalisé une TCSH à partir de donneurs compatible non apparentés chez 9 patients atteints de GSC [333]. 7 patients étaient en vie et en bonne santé de 20 à 79 mois après la transplantation. 2 patients atteints d'une maladie pulmonaire restrictive ont retrouvé une fonction pulmonaire normale. Un deuxième centre a étudié la TCSH provenant de **donneurs compatibles non apparentés** chez 7 patients atteints de GSC, qui avaient tous des infections graves avant la transplantation [334]. Tous les sept ont eu une greffe complète de neutrophiles par le donneur, ont maintenu des niveaux normaux « d'explosion oxydative » et étaient vivants et en bonne santé au moins un an après la transplantation au moment du rapport. Trois patients ont développé une GVHD aiguë de grade I de la peau qui a répondu aux corticostéroïdes topiques.

Les **régimes de conditionnement à intensité réduite** ont été conçus pour

améliorer la greffe et diminuer la toxicité des organes. Un tel protocole de conditionnement raccourci et moins toxique utilisant des cellules souches dérivées de la moelle osseuse a été testé chez trois patients adultes à haut risque atteints de GSC [335]. Les patients ont été traités pendant trois semaines avant la greffe par des antibiotiques intraveineux et des antifongiques. Ces patients ont survécu à la transplantation avec une prise de greffe complète du donneur et une fonction neutrophile normale entre 12 et 27 mois.

Le suivi du traitement ciblé des médicaments et l'adaptation de la dose sont importants pour un conditionnement à intensité réduite réussi avec le busulfan. Cela nécessite une mesure des concentrations sériques de busulfan en laboratoire.

Cette approche individualisée optimise à la fois la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du busulfan puisque le métabolisme varie avec l'âge et les facteurs génétiques [336].

La **TCSH myéloablative**, qui cherche à éradiquer toute hématopoïèse réceptrice, présente un risque de morbidité plus élevé que le régime de conditionnement non myéloablatif.

Étant donné que seulement 20% des cellules normales sont suffisantes pour prévenir et contrôler les infections (comme le montre les femmes lyonisées), les approches qui produisent un chimérisme stable peuvent être efficaces. Cependant, une étude dans laquelle une TCSH non myéloablative a été réalisée chez 10 patients atteints de GSC pour obtenir un chimérisme hématopoïétique mixte a eu des résultats médiocres [337]. Les patients ont reçu des greffes de cellules souches hématopoïétiques appauvries en cellules T de frères et sœurs HLA-identiques. La reconstitution immunitaire a été réussie chez 8 patients,

mais trois patients adultes sont décédés 8 à 14 mois après la procédure initiale. Chez les patients avec une greffe réussie, seulement 4 infections graves sont survenues au cours de la période de suivi (moyenne de 17 mois), et toutes les lésions granulomateuses préexistantes ont disparu.

Dans une série prospective multicentrique, 56 patients (âge moyen 12,7 ans, gamme 0 à 40ans) ont reçu un **régime de conditionnement à dose réduite** de fludarabine à haute dose, de busulfan à faible dose ou ciblé et de sérothérapie (globuline antithymocyte, thymoglobuline ou alemtuzumab) avant la TCSH avec une moelle osseuse non manipulée ou des cellules souches du sang périphérique provenant de donneurs apparentés HLA-compatible ou de donneurs non apparentés à HLA-9 de 10 ou HLA-10 de 10 de compatibilité (n = 21, n = 10 et n = 25, respectivement) [320]. 42 patients avaient des infections réfractaires et /ou une maladie inflammatoire active, telle que la colite. La survie globale était de 93% à un suivi médian de 21 mois, et la probabilité de survie à 2 ans était de 96%, y compris pour les greffes effectuées dans le cadre d'une infection en cours et /ou d'une maladie inflammatoire. Tous les patients survivants présentaient un chimérisme du donneur myéloïde stable d'au moins 90% et une résolution de toutes les maladies infectieuses et inflammatoires. Les 6 cas de GVHD aigue de grade II et plus et les 4 cas de GVHD chronique sont survenus chez des patients avec des donneurs non apparentés HLA-compatible. 3 patients sont décédés de complications liées à la GVHD. Un autre patient, qui avait un donneur apparenté HLA-compatible, a présenté une défaillance secondaire de la greffe à 9 mois et est décédé d'un choc hémorragique 10 jours après la deuxième TCSH. 2 des patients survivants ont engendré des enfants.

Les transplantations de donneurs alternatifs (par ex : donneurs de sang

ombilical non compatibles non apparentés [338] ou donneurs ayant moins de HLA-9 de 10 de compatibilité [339] ou donneurs haplo-identiques) nécessitent des centres spécialisés et font l'objet d'approches expérimentales.

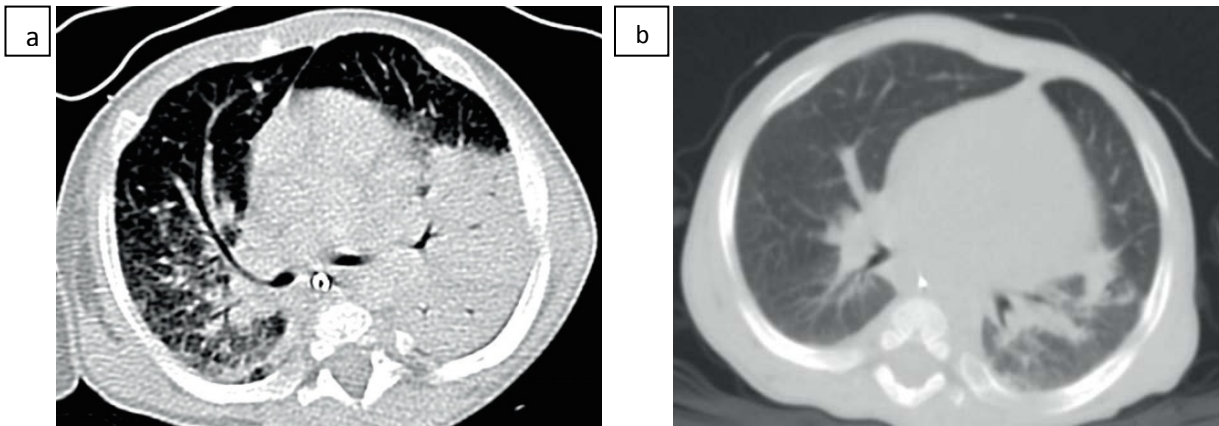


Figure 25: TDM thoracique d'une infection fongique invasive chez un patient GSC-X de 5 mois. (a) pré-TCSH et (b) après TCSH [271].

On observe une amélioration progressive des zones de condensation dans les poumons gauche et droit, en particulier pour les lobes droits. Les lésions pulmonaires résiduelles sont visibles dans le lobe inférieur gauche et droit.

b. Thérapie génique / réparation de gènes :

Les progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance du génome humain, ont permis de comprendre la physiopathologie moléculaire de certaines maladies génétiques et d'envisager également de nouvelles thérapeutiques comme la thérapie génique. La GSC est bien adaptée à la thérapie génique car elle résulte de défauts de gènes uniques qui affectent presque exclusivement le système hématopoïétique. [10,353 ,36].

La thérapie génique consiste à introduire dans la cellule une séquence d'ADN normale du gène défectueux, capable d'induire la synthèse d'une protéine pour pallier sa fonction déficiente. Ceci est possible grâce à des vecteurs rétroviraux et lentiviraux, pour la transduction et le transfert d'un ou plusieurs gènes des protéines phox déficientes dans des cellules cibles [43].

Ces expériences ont utilisé comme première cible *in vitro* et *in vivo*, les LB puis les cellules hématopoïétiques de la MO et du sang périphérique dans la GCS [10, 341,356].

Les vecteurs viraux les plus utilisés sont les rétrovirus (EBV++). Ce sont des vecteurs intégratifs, du fait de leur capacité de s'intégrer dans le génome humain de l'hôte, délivrant ainsi le gène concerné non seulement à la cellule mère cible, mais aussi aux futures cellules filles [33, 34,342]. D'autres équipes ont essayé des adénovirus [357].

Un nombre limité de patients atteints de GSC ont été traités par thérapie génique. Les taux de succès jusqu'à présent sont faibles, et il y a eu de graves complications, y compris la mort, en raison du développement d'une hématopoïèse clonale anormale causée par des événements d'intégration

vectorielle [343-345]. En conséquence, les essais de thérapie génique ont été limités aux patients à haut risque atteints de GSC sévère qui n'ont pas de donneur HLA compatible. La réparation génique des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34 + à l'aide de la technologie d'édition de gènes (CRISPR-Cas9) peut aider à éviter les complications associées à la thérapie génique traditionnelle.

Des cellules souches du sang périphérique déficientes en p47phox provenant de cinq patients adultes atteints de GSC ont été transduites ex vivo avec un rétrovirus recombinant contenant un gène p47phox normal puis réinfusées [340]. Ces patients n'ont pas subi de conditionnement myéloablatif. Les granulocytes fonctionnellement corrigés étaient détectables dans le sang périphérique, mais leur fréquence maximale n'était que de 0,004 à 0,05% des granulocytes périphériques totaux, un niveau bien inférieur au nombre minimum requis pour l'activité protectrice.

Par la suite, deux adultes atteints de GSC liée à l'X ont reçu une thérapie génique à base de rétrovirus avec un conditionnement de moelle osseuse non myéloablatif pour permettre aux cellules corrigées une opportunité d'expansion [346]. Les deux patients ont développé une monosomie 7 secondaire à l'activation insertionnelle du site d'intégration virale écotropique 1 (EVI1) [347], et l'un des patients est décédé 27 mois après la procédure en raison d'infection.

Dans une étude différente, trois adultes atteints de GSC liée à l'X ont subi une thérapie génique [343]. Les trois patients ont obtenu un marquage génique précoce (26%, 5% et 4% des neutrophiles contenaient le gène transféré, respectivement), deux avaient une correction de bas niveau soutenue. Un patient avait une résolution d'infections, avec 1,1% de marquage 34 mois après le

traitement, et le deuxième 0,03% de marquage 11 mois après la thérapie génique, avec un contrôle partiel des infections. Le troisième patient est décédé d'une infection fongique invasive 6 mois après le traitement, après avoir complètement perdu le marquage génique.

De nouveaux vecteurs rétroviraux qui sont moins disposés à activer des oncogènes et à induire des leucémies dans des cellules transduites sont maintenant utilisés en thérapie génique. Un vecteur lentiviral auto-inactivant, dépourvu des éléments activateurs rétroviraux puissants et montrant un potentiel de transactivation diminué, est à l'étude pour le traitement de la GSC liée à l'X [348]. Ce vecteur auto-inactivant est employé dans un protocole qui incorpore également un conditionnement myéloablatif.

La mobilisation des cellules souches CD34 + pour la thérapie génique est un peu plus faible chez les patients atteints de GSC que chez les donneurs normaux, ce qui conduit à moins de cibles pour la correction des gènes. Ce déficit de recrutement de CD34 + peut être surmonté par une mobilisation avec le G-CSF et l'agent libérant la moelle; le plerixafor [349].

L'édition d'ADN avec CRISPR-Cas9 peut être utilisée pour réparer des gènes défectueux et est à l'étude dans la GSC liée à l'X. CRISPR-Cas9 (CRISPR associated protein 9, CRISPR = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats ou « courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées ») est une technologie d'édition de génome utilisée comme un outil de génie génétique pour induire des cassures double brin dans l'ADN. Ces ruptures peuvent conduire à l'inactivation du gène ou à l'introduction de gènes hétérologues à travers deux types de réparation : la jonction d'extrémités non-homologues et la recombinaison homologue. CRISPR-Cas9

ouvre la voie à de nombreuses solutions de thérapie génique notamment la guérison du cancer, de la mucoviscidose, de l'hémophilie, et de la GSC.

En utilisant cette technique, > 20% des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) avaient une réparation confirmée de séquence du gène CYBB, et les cellules myéloïdes avaient une NADPH oxydase fonctionnelle in vitro [350]. La transplantation de ces CSPH réparées dans un modèle murin d'immunodéficience combinée sévère (SCID) a abouti à la production de cellules myéloïdes et lymphoïdes humaines fonctionnelles. Aucune erreur n'a été détectée dans la séquence d'ADN entourant la zone de réparation [350].

C. Vaccination dans la GSC :

La vaccination par Bacillus Calmette-Guérin (BCG) est contre-indiquée chez les patients atteints de GSC car elle peut entraîner une grave atteinte locale et régionale du BCG [302]. Il vaut probablement mieux éviter les vaccins bactériens vivants. Les vaccins viraux vivants sont recommandés puisque les infections virales sont remédiées normalement dans la GSC. Tous les vaccins inactivés ou sous-unitaires sont recommandés, selon le même calendrier que chez les enfants normaux.

➤ Vaccins contre les germes encapsulés :

Les vaccinations contre les germes encapsulés (pneumocoque et Haemophilus influenzae) sont recommandées selon le calendrier habituel, avec les mêmes schémas d'administration que chez les enfants immunocompétents [151].

➤ **Vaccination anti-grippale :**

La vaccination anti-grippale, d'autant plus s'il existe des antécédents d'infections pulmonaires, pourrait permettre de réduire la fréquence des surinfections bactériennes surajoutées, et est donc recommandée chaque année [151].

➤ **Vaccins vivants :**

Les vaccins ROR (Rougeole, Oreillon, Rubéole) sont autorisés, en raison de l'absence de déficit lymphocytaire T. De la même façon, la vaccination anti-amarile semble théoriquement possible, mais l'absence de données dans cette pathologie et le risque même excessivement faible de maladie vaccinale sévère justifient une discussion avec un expert, au cas par cas en fonction du rapport bénéfique/risque de la vaccination. La vaccination par le BCG est formellement contre-indiquée chez les patients atteints de GSC [151].

➤ **Vaccinations et voyages :**

Il n'y a pas au cours de la GSC de déficit cellulaire profond qui contre-indiquerait une vaccination anti-amarile. Néanmoins, on ne dispose d'aucune donnée dans cette population, et cette vaccination nécessite un avis spécialisé.

L'augmentation d'incidence des infections à *Salmonella* sp. chez les patients atteints de GSC peut inciter à la réalisation du vaccin contre *Salmonella* typhi avant un voyage dans une zone à risque. Néanmoins, l'immunogénicité de ce vaccin est limitée dans la population générale, et la prévention de la typhoïde doit donc reposer essentiellement sur les conseils d'hygiène [151].

➤ **Vaccin diphtérie, tétanos et poliomyélite /coqueluche/Virus hépatite B/Virus hépatite A (DTP/coq/HBV/HBC) :**

Les vaccinations par des vaccins inertes sont recommandées selon le calendrier habituel, avec les mêmes schémas d'administration que chez les enfants immunocompétents.

D. Recommandations :

Quelques recommandations des sociétés savantes concernant la prise en charge de la GSC [151].

• **Antibioprophylaxie :**

- COTRIMOXAZOLE : 25 mg/kg/j de sulfaméthoxazole (dose max 800 mg), 1 fois par jour en 1 prise (contre-indiqué avant l'âge de 1 mois).

- Si dilatation des bronches : AZITHROMYCINE 250mg 3 fois/ semaine.

- Si dilatation des bronches + pyogène (*Pseudomonas aeruginosa*) : AZITHROMYCINE + antibiothérapie inhalée (Colimycine) +/- cures d'antibiothérapie intraveineuse.

• **Prophylaxie anti-fongique :**

- ITRACONAZOLE : 5 mg/kg/j chez l'enfant et 200 mg /j chez l'adulte.

- Surveillance du taux résiduel régulièrement, compris autour de 500 ng/mL ainsi que du bilan hépatique.

• **Vaccins :**

Germes encapsulés : calendrier habituel

Vaccins vivants atténués : calendrier habituel

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-grippal 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, de bronchoscopies et de biopsies hépatiques/pulmonaires. La prophylaxie avec CIPROFLOXACINE (en y ajoutant du METRONIDAZOLE s'il y a investigation en dessous du diaphragme) doit débiter 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.

• **Traitement des infections aiguës :**

En intraveineux : TEICOPLANINE et CIPROFLOXACINE sont un bon choix de traitement initial lors de septicémie sévère, avec l'ajout de métronidazole si on suspecte une infection sous le diaphragme. Si on isole un staphylocoque, FLUCLOXACILLINE et FUCIDINE (ou un autre antibiotique anti staphylococcique par exemple CLINDAMYCINE et 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 débiter un traitement antifongique empirique (en concertation avec

un centre spécialisé).

• **Traitement des complications inflammatoires :**

Les agents 5-ASA (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 d'infection fongique.

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

• **Suivi :**

- **Examen clinique** réguliers par un médecin connaissant bien la GSC tous les 6 mois si le patient va bien.
- **Bilan sanguin** tous les 6 mois : évaluation de la fonction hépatique, marqueurs inflammatoires, taux sérique des traitements antifongiques
- **Bilan ophtalmique** tous les 1 à 2 ans à la recherche d'une chorioretinite
- **Bilan dentaire** tous les ans à la recherche d'un foyer infectieux. Une prophylaxie antibiotique doit être prescrite pour tout traitement dentaire susceptible d'entraîner des saignements : CIPROFLOXACINE (7,5 mg/kg pour un enfant, 500 mg 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.

- **Suivi régulier de la croissance staturopondérale.**

Pour nos 2 patients, ils ont bénéficié sur le plan thérapeutique d'une prophylaxie à long cours à base de TMP-SMX et d'Itraconazole qui a entraîné une diminution de l'incidence des infections.

- Le **patient M** a présenté une Aspergillose thoraco-pulmonaire et costo-vertébrale invasive pour laquelle il a reçu : Un traitement antifongique associant l'amphotéricine B et le Flucytosine pendant 6 mois puis Caspofungine et Voriconazole pendant 10 mois. En vue de la sévérité de l'atteinte et l'évolution peu favorable, une transfusion de concentrés granuleux 5fois /semaine pendant 8 mois a été mise en place en plus d'un traitement par IFN- γ pendant 6 mois conduisant à une résolution de l'infection.

Devant une suspicion de tuberculose pulmonaire maladie, il a été traité initialement par quadrithérapie (Pyrazinamide/ Ethambutol/Isoniazide/ Oflocet) avec relais par Isoniazide/Oflocet pour une durée de 12 mois. Une Atteinte digestive avec colite granulomateuse d'intensité modérée a bien répondu à un traitement par Mesalazine (Pentasa). Un Abscess de la marge anale à germe pyogène avec fistule anale ont été gérés par plusieurs lignes de traitement chirurgical.

- Chez la **patiente K, elle** a présenté :

- Une tuberculose ganglionnaire cervicale traitée par quadrithérapie

pendant 6 mois.

- Une Colite granulomateuse sévère qui a été réfractaire à l'association de Mésalazine (Pentasa) + Corticothérapie avec cassure pondérale importante ayant nécessité l'introduction de Modulen en nutrition entérale pendant 6 mois, ainsi que le renforcement du traitement antérieur par l'adjonction d'anti-TNF alpha : Infliximab (Remicad). un traitement anti-inflammatoire par Anakinra (inhibiteur du récepteur à l'interleukine1) a été également introduit sans évolution favorable de la colite granulomateuse.
- Devant une atteinte pulmonaire diffuse secondaire à une prolifération granulomateuse pulmonaire qui vient s'associer à l'atteinte granulomateuse digestive, une greffe de moelle osseuse comme traitement curatif a été indiquée : Allogreffe d'un donneur géno-identique apparenté (la mère) sans complications au décours de l'allogreffe avec arrêt de traitement de fond.
- La survenu par la suite d'un lupus érythémateux disséminé avec syndrome des anti-phospholipides a nécessité l'introduction d'un traitement par corticothérapie et d'un traitement de fond par Azathioprine (Imurel). Une évolution favorable a été constaté ainsi qu'une excellente reconstitution hématologique et immunologique à 6 ans post-greffe. .

XI. PRONOSTIC :

Lorsque les 92 premiers cas de «granulomatose fatale de l'enfance» ont été signalés, 45 étaient déjà décédés, dont 34 avant l'âge de 7 ans. La survie s'est considérablement améliorée, et la GSC est maintenant une maladie qui est hautement survivable jusqu'à l'âge adulte [50, 47, 38, 36, 46, 351, 136]. La survie est meilleure dans les formes AR de la GSC par rapport à la GSC-X [171, 136, 128].

Le patient moyen survit maintenant au moins 40 ans en raison en grande partie de l'utilisation à vie d'agents antimicrobiens prophylactiques. Le TMP-SMX prophylactique est devenu courant dans les années 1980 et l'itraconazole prophylactique dans les années 1990. Les patients traités avec des agents antimicrobiens hautement actifs depuis le diagnostic et qui n'ont pas encore atteint 30 ans devraient avoir une longévité encore plus grande. Cependant, les infections fongiques respiratoires (principalement avec les espèces *Aspergillus*) sont toujours la principale cause de décès [136].

Dans les séries comptant moins de 100 patients, les taux de survie publiés à 20 ans variaient de 73% à 87%, avec une survie moyenne d'environ 18 ans chez les patients atteints de GSC liée à l'X et de 36 ans chez les patients atteints de GSC-AR [38, 46, 351]. Une survie médiane plus élevée (38 ans pour GSC-X et 50 ans pour GSC-AR) a été observée dans une étude européenne de 429 patients, même si seulement 71% des patients recevaient une prophylaxie antibactérienne et 53% recevaient une prophylaxie antifongique [37]. L'âge médian de mortalité est passé de 15,5 ans avant 1990 à 28,1 ans dans la décennie avant 2012 dans une série de 268 patients dans un centre aux États-Unis [136].

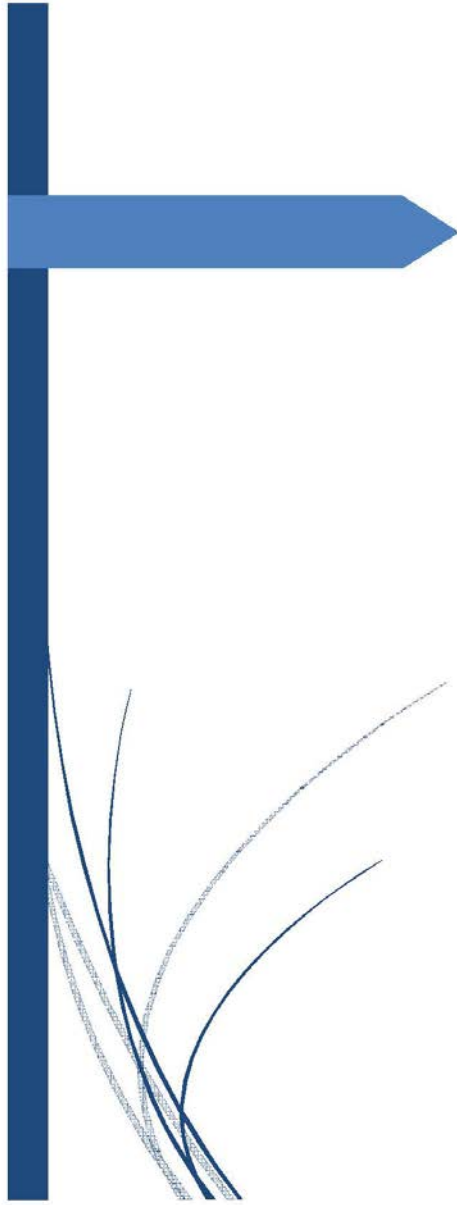
La **production résiduelle de FRO** était fortement associée à une augmentation de la survie, indépendamment du gène spécifique muté, dans une série de 287 patients [128]. Des niveaux plus élevés de production résiduelle de FRO ont été observés chez des patients présentant des mutations de p47phox et des mutations gp91phox faux sens dans les 309 premiers acides aminés de la molécule gp91phox.

La qualité de vie des patients atteints de GSC s'est également considérablement améliorée. La prophylaxie antimicrobienne avec le TMP-SMX, l'itraconazole et l'IFN- γ , le diagnostic précoce et le traitement agressif des infections ont considérablement réduit l'incidence des infections potentiellement mortelles [284], en revanche, la recherche de meilleures thérapies pour certaines manifestations de la GSC, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, s'impose. Les protocoles de TCSH s'améliorent, offrant des perspectives de correction définitive. Des approches de thérapie génique sont en cours de développement et pourraient éventuellement remplacer la TCSH. Jusque-là, la TCSH est l'approche curative recommandée pour ceux qui ont des donneurs disponibles.

XII. TRANSITION À L'AGE ADULTE :

Au cours des dernières décennies, avec des options thérapeutiques et préventives améliorées, les patients atteints de GSC survivent jusqu'à l'âge adulte, et nécessitent donc une transition des soins médicaux vers les collaborateurs adultes [272].

Les principes de base pour la prophylaxie et la gestion sont les mêmes chez les patients adultes. Les manifestations cliniques, cependant, peuvent différer considérablement avec des complications inflammatoires plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants; assez sévère au niveau fonctionnel. Une surveillance adéquate est nécessaire, en particulier pendant la période de transition cruciale entre les services de pédiatrie et les services de santé pour adultes, ainsi qu'une approche multidisciplinaire des soins [272, 297, 171].



VISION

La Granulomatose septique chronique (GSC) est une affection génétiquement hétérogène caractérisée par des infections bactériennes et fongiques récidivantes mettant la vie en danger et par la formation de granulomes. La plupart des patients sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans.

La GSC est causée par des défauts de la NADPH oxydase. Ce complexe enzymatique est responsable du phénomène d'explosion oxydative des phagocytes entraînant la formation de FRO.

Les mutations dans les cinq gènes codants les protéines (gp91phox, p47phox, p22phox, p67phox et p40phox) qui composent le complexe NADPH oxydase représentent tous les cas connus de GSC. La plupart des mutations sont liées à l'X (gp91phox).

Les patients atteints de GSC présentent généralement des infections récurrentes causées par des pathogènes bactériens et fongiques. Les sites fréquents d'infection sont les poumons, la peau, les ganglions lymphatiques et le foie.

La majorité des infections chez les patients atteints de GSC sont dues à cinq organismes: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* et *Aspergillus*.

Les patients atteints de GSC sont sujets à la formation de granulomes qui sont particulièrement problématiques dans les voies gastro-intestinales et génito-urinaires. La colite est une manifestation gastro-intestinale commune.

Les femmes transmettrices de GSC n'ont généralement pas un taux d'infection accru, mais elles sont plus prédisposées à certaines manifestations inflammatoires associées à la GSC. Cependant, les femmes fortement lyonisées

peuvent développer des infections typiques de GSC.

Un test de la fonction des neutrophiles, la DHR 123, est le test de diagnostic initial effectué. Une découverte significativement anormale devrait être confirmée par génotypage. Les malades avec des mutations liées à l'X sévères sont plus à risque d'infection et de mortalité et peuvent être candidats à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les piliers de la prise en charge de la GSC sont la prophylaxie antimicrobienne et immunomodulatrice, le diagnostic précoce des infections et la gestion agressive des complications infectieuses.

Les glucocorticoïdes oraux sont la thérapie la plus couramment utilisée pour les manifestations inflammatoires de la GSC. Les thérapies épargnant les glucocorticoïdes comprennent un traitement à long terme avec des médicaments anti-inflammatoires, tels que l'azathioprine, et des dérivés de sulfasalazine... D'autres agents ont été utilisés moins fréquemment, notamment le G-CSF, la cyclosporine et la thalidomide. L'utilisation d'inhibiteurs de TNF-alpha chez les patients atteints de GSC est associée à un risque élevé d'infection sévère et de décès. La TCSH est efficace pour résoudre les complications inflammatoires.

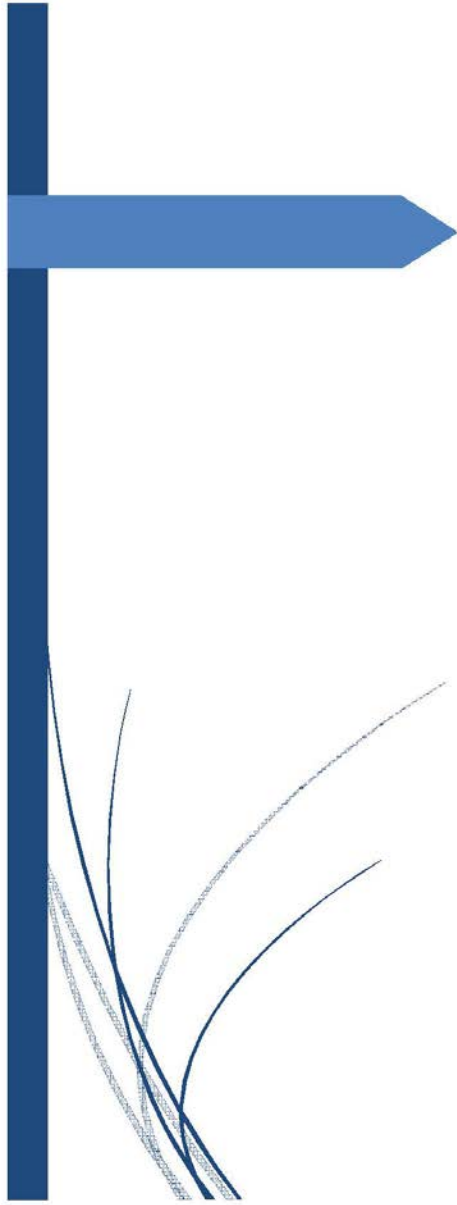
Une TCSH réussie est un remède définitif pour GSC. Les résultats sont généralement meilleurs chez les patients plus jeunes avec moins de séquelles de GSC, mais la TCSH est également efficace chez les patients présentant des infections graves récidivantes sous prophylaxie et /ou des infections graves ou difficiles à traiter ou une maladie inflammatoire.

La morbidité et la mortalité de la GSC se sont nettement améliorées depuis l'avènement de la thérapie prophylactique antimicrobienne et

immunomodulatrice. L'âge moyen de survie est d'au moins 40 ans et continuera d'augmenter.

Pour conclure, la GSC est une pathologie chronique dont la compréhension, la connaissance, le pronostic et la prise en charge se sont grandement améliorées au cours des dernières années. Actuellement, les problèmes posés par cette pathologie nécessitent une prise en charge multidisciplinaire hautement spécialisée (immuno-hématologues pédiatres et adultes, infectiologues, microbiologistes, gastro-entérologues et chirurgiens viscéraux, pneumologues, généticiens...). Les patients qui en sont atteints ont une espérance et une qualité de vie qui se sont grandement améliorées mais qui restent encore menacées par les complications infectieuses sévères qui peuvent survenir malgré l'amélioration des thérapeutiques anti-infectieuses, notamment antifongiques, ainsi que celle des techniques de dépistage de ces infections.

Des pistes sont en cours d'exploration également pour prendre en charge de façon optimale les atteintes granulomateuses inflammatoires et dysimmunitaires extrêmement hétérogènes et souvent invalidantes. Les protocoles de TCSH s'améliorent, offrant des perspectives de correction définitive de cette maladie. Des approches de thérapie génique sont en cours de développement et pourraient éventuellement remplacer la TCSH.



MÉS

Résumé :

Titre : Granulomatose septique chronique : à propos de 2 cas familiaux avec revue de la littérature

Auteur : ZAIDOUNI Meryem

Mots clés : granulomatose septique chronique, infections récidivantes, granulome, NADPH oxydase, greffe de moelle.

La Granulomatose septique chronique (GSC) est une affection génétique rare, caractérisée par des infections bactériennes et fongiques récidivantes ainsi que des manifestations inflammatoires dominées par la formation de granulomes. Elle est causée par des défauts de la NADPH oxydase.

Nous rapportons le cas de 2 patients d'une même famille atteints de GSC. Il s'agit d'un garçon âgé de 8 ans et sa sœur âgée de 10 ans au moment du diagnostic. Ils sont issus d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. Le diagnostic de GSC a été suspecté chez le garçon devant une fièvre prolongée en rapport avec une aspergillose thoraco-pulmonaire invasive et chez sa sœur devant une colite granulomateuse résistante à de multiples traitements immunosuppresseurs avec un retentissement majeur sur la croissance staturo-pondérale. Il a été confirmé par un test NBT négatif et par l'étude génétique qui a trouvé une mutation homozygote du gène NCF1 dans les 2 cas. Il s'agit d'une GSC à transmission autosomique récessive. L'évolution a été favorable sous traitement antibiotique et antifongique avec une prophylaxie anti-infectieuse à vie, avec un recul de 16 ans chez le garçon. La sœur a bénéficiée d'une allogreffe de moelle osseuse à l'âge de 15 ans après échec des différentes thérapeutiques, d'évolution favorable, avec un recul de 7 ans.

Notre travail a pour objectifs de déterminer les aspects épidémiologiques, les bases moléculaires et physiopathologiques, les différentes formes génétiques, les présentations cliniques, les moyens diagnostiques, l'approche thérapeutique et préventive de la GSC, ainsi que de mettre l'accent sur les difficultés thérapeutiques censées améliorer la prise en charge de cette pathologie grave dans notre pays.

Abstract

Title: chronic granulomatous disease: about two familial cases with literature review.

Author: ZAIDOUNI Meryem

Key words : chronic granulomatous disease, recurrent infections, granuloma, NADPH oxidase, marrow transplant.

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare genetic disorder, characterized by recurrent bacterial and fungal infections as well as inflammatory manifestations which are dominated by granuloma formation. CGD is caused by defects in the NADPH oxidase.

We report two familial cases of CGD in an 8 year old boy and his 10 year old sister at the time of diagnosis. Their parents are consanguineous to the first degree. The boy was suspected of having CGD after a prolonged fever related to an invasive thoraco-pulmonary aspergillosis. Whereas for his sister, CGD was suspected after having a granulomatous colitis resistant to multiple immunosuppressive therapies which had a major impact on the weight and height growth. CGD was confirmed by a negative NBT test and by the genetic study that found a homozygous mutation of the NCF1 gene in both cases. It is, therefore, an autosomal recessive CGD. The evolution was favorable on antibiotic and antifungal treatment associated to a life-long anti-infectious prophylaxis during 16 years of follow-up for the boy. Whereas the sister received an allogeneic bone marrow transplant at the age of 15 years after failure of different therapies. She had a favorable evolution with a follow-up of 7 years.

Our work aims to determine the epidemiological aspects, the molecular and pathophysiological bases, the different genetic forms, the clinical presentations, the diagnosis means, and the therapeutic and preventive approach of CGD. We also seek to emphasize the therapeutic difficulties in order to improve the management of this serious pathology in our country.

والخص

المعيار: الورم الحبيبي للزمن: يصعد حالتهن فالتعنين مع مراجعة الأدبيات.

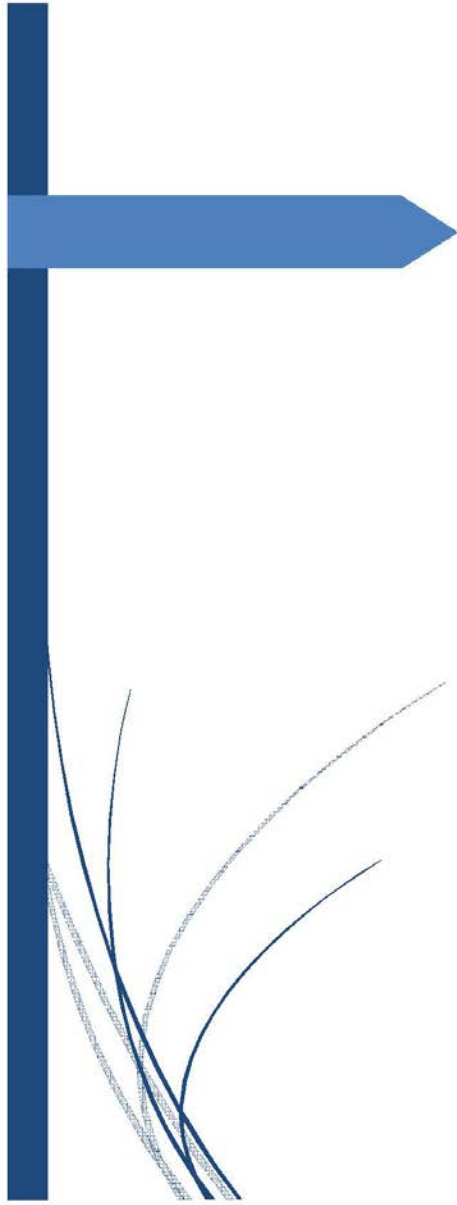
الكلمات: الريدوتي تريم

اد كلمات الأنا سايغ : الورم الحبيبي للزمن ، أخماج واجحة ، ورم حبيبي ، أتريم الإعتلاب العديسي اللو كـ ، زرع نخاع العظم.

الورم الحبيبي للزمن هو مرض وراثي نادر ، يتميز بأخماج بـ محيرة وفطرية واجحة و أمراض الكماينة يمين وليمما تش كل الأورام الحبيبية وهو ناجم من صيوب نبي أتريم الإعتلاب العديسي اللو كـ (NADPH oxydase).

هذا البحث يصعد حالتهن للورم الحبيبي للزمن لدى طفلين من نفس العائلة صبي بالغ من العمر 8 سنوات وأخته البالغة من العمر 10 سنوات أثناء الكشخيص. تصل بين والديهما تراثية دوتية من الدرجة الأولى. ثم الأعتلابي تشخيص المرض لدى الطفل مع ظهور حمى وحمية مرتبطة بداء الرثاشيات الرثوي الصدوري الغازي ، أما لدى الطفلة فمع ظهور العصب الكقولون الحبيبي الذي كان مقاوم للعديد من العلاجات للشطة للمعانة مع تأثير كبير على النمو النامائي والوزني. وتم تأ كيد الكشخيص بواسطة اختبار العتروبولي العترولوليم (NBT) الايجابي ومن طريق الحواثة الجينية التي وجدت طفرة عملاقة الريدوت نبي بين NCF1 نبي العائلة. إذن هو ورم حبيبي زمن نبي تش كاله الاصبني الجدي العديسي تطور الحالة كان إيجابائي مثل العائلة بالحدادات العيونية وحادات الشطريات مع الحماية للحداد للأخماج معي العيلوني مثل تتبع 16 سنة لدى الطفل بينما العتامت الأخت من مملكة زرع نخاع العظم نبي مر 15 سنة بعد فشل العلاجات العتامة أوى لي تطور ايجابي للحالة ، في كل تتبع 7 سنوات.

يهدف مملنا إلى تعديد الجواب البائية ، والقواعد الجزيئية والبيولوجية ، ومختلف الأث كمال الجينية ، والأراض السريرية ، والوسائل الكشيفية ، وكذلك التبع العلاجي والوقائي للمرض ، ثم تت صيغ العلاجات الجينية كحد بين إدارة مثل الأراض الخطيرة يملنا



ERENCES
GRAPHIQUES

- [1] Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies, *J Clin Immunol* (2018) 38:129–143.
- [2] Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957;40:309–12.
- [3] Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics* 1957;20:431–8.
- [4] Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1996;346:220–223
- [5] Şeyhan Kutluğ, Gülnar Şensoy et al. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2018.
- [6] Seger, R.A. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br. J. Haematol.* 2008 ; 140, 255–266.
- [7] Kang, E.M., and Malech, H.L. (2009). Advances in treatment for chronic granulomatous disease. *Immunol. Res.* 43, 77–84
- [8] Roos, D., and de Boer, M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2014 ; 175, 139–149.
- [9] Seger, R.A. (2010a). Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr. Opin. Hematol.*
- [10] Ott MG., Mrgat-Millitzer H., Ottmann OG. Mobilization and transduction of CD34+ peripheral blood stem cells in patients with X linked chronic granulomatous disease. *J. Hematother. Stem. Cell. Res.*, 2002, 11 (4) : 683-94.
- [11] Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:170–200.
- [12] Bridges RA, Berendes H, Good RA : A fatal granulomatous disease of childhood. *Amer J Dis Child.* 1959; 97:387—408.
- [13] Holmes B, Quie PG, Windhorst DB et Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood: an inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet.* 1966;1 :1225—8.
- [14] [Holmes B, Quie PG, Windhorst DB et Good RA. Fatal granulomatous disease a genetic defect of phagocytic function, Birth defect immunologic deficiency disease in man. *National Foundation.* 1968 IV; 1: 433.
- [15] Azimi PH., Bodenbender JG., Hintz RL. Chronic granulomatous disease in three female siblings. *J. Am. Med. Assoc.*, 1968, 206 (13) : 2865 - 2870
- [16] Baehner RL., Nathan DB. Chronic granulomatous disease in a female. Evidence for a recessive form, abstracted, Toronto. *Am. Society. Hematol.*, 1967. Dec 3

- [17] Windhorst DB., Holmes B. A newly defined X linked trait in man with demonstration of the lyon effect in carrier female. *Lancet*, 1967, 1 : 737-39.
- [18] Baehner RL, Nathan DG : Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease, *N Engl J Med*. 1968; 278 ; 971-6.
- [19] Baehner RL., Karnovsky ML. Deficiency of reduced nicotinamide adenine dinucleotide oxidase in chronic granulomatous disease. *Science*, 1968, 102 : 1277-79
- [20] Douglas SD., Davis WC., Fudenberg HH. Granulocytopathies : Pleomorphism of neutrophil dysfunction. *A. J. Med.*, 1969, 46 : 901-909
- [21] Goudemand J., Anssens R. Essai de traitement d'un cas de granulomatose familiale chronique par greffe de moelle osseuse allogénique. *Arch. Fr. Péd.*, 1976, 33 :121-29
- [22] Kobayashi, Y., Amano, D., Ueda, K. et al. Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) *Eur J Pediatr* (1978) 127: 247.
- [23] Gallin JI., Buescher ES., Seligman N.BE. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann. Med. Intern.*, 1983, 99 : 657-74
- [24] Regelman W., Hay N., Quie PG. Chronic granulomatous disease: historical perspective and clinical experience at university of Minnesota Hospitals. In Gallin JI, Fauci. AS. Eds *Advances in host defense mechanisms. Raven. Press*, 1983 : 3-24.
- [25] Baehner RL., Kunkel LM., Monaco AP. DNA linkage analysis of X chromosome linked chronic granulomatous disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1986, 83 : 3398-3401.
- [26] Dinauer MC., Orkin SH., Brown R. The glycoprotein encoded by the X-linked chronic granulomatous disease locus is a component of the neutrophil cytochrome b complex. *Nature*, 1987, 327 : 717 - 20.
- [27] Royer- Pokora B., Kunkel LK., Monaco AP. Cloning the gene for an inherited human disorder on the basis of its chromosomal location. *Nature*, 1986, 322 : 32-38.
- [28] Weening RS., Corbeel L., DE-Boer M. Cytochrome b deficiency in an autosomal form of chronic granulomatous disease. Third form of chronic granulomatous disease recognized by monocyte hybridization *J. Clin. Invest.*, 1985, 75 : 915-20.
- [29] Curnutte JT., Berkow RL., Roberts R. Chronic granulomatous disease due to a defect in the cytosolic factor required for nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation *J. Clin. Invest.*, 1988, 81: 606-610
- [30] Curnutte JT., Kuver R., Scott PJ. Activation of neutrophil NADPH oxidase in a cell free system. Partial purification of components and characterization of the activation process. *J. Biological. Chem.*, 1987, 262 : 5563- 69
- [31] Parkos CA., Allen RA., Cochrane GC. Purified cytochrome b558 from human granulocyte plasma membrane is composed of two polypeptides with relative molecular weights of 91000 and 22000. *J. Clin. Invest.*, 1987, 80 : 732-42.

- [32] Gallin JL., Malech HL., Weening RS. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324 : 509-16
- [33] Cobbs CS., Malech HL., Leto TL. Retroviral expression of recombinant p47phox protein by Epstein barr virus transformed B lymphocytes from a patient with autosomal chronic granulomatous disease. *Blood*, 1992, 79 : 1829 – 35
- [34] Thrasher A., Chetty M., Casimir C. Restoration of superoxide generation to a chronic granulomatous disease derived B cell line by retrovirus mediated gene transfer. *Blood*, 1992, 80 (5) : 1125-29
- [35] Mouy R., Veber F., Blanvhe S. Long-term Itraconazole prophylaxis against aspergillus infections in thirty two patients with chronic granulomatous disease. *J. Pediatr.*, 1994, 125 (6pt1) : 998-1003
- [36] Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:155–169.
- [37] van den Berg JM, van Koppen E, Åhlin A, et al. Chronic Granulomatous Disease: The European Experience. *PLoS ONE* (2009) 4(4): e5234.
- [38] Jones LB, McGrogan KR, Flood TJ, et al.: Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patientbased registry. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152(2): 211–8.
- [39] Cole T, McKendrick F, Titman P, et al.: Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant. *J Clin Immunol.* 2013; 33(1): 8–13.
- [40] Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease [version 1; referees: 4 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1427 (doi:10.12688/f1000research.11789.1)
- [41] Suliaman F, Amra N, Sheikh S, et al. Epidemiology of chronic granulomatous disease of childhood in Eastern Province, Saudi Arabia. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2009; 22:21.
- [42] Curnutte JT. Classification of chronic granulomatous disease. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 1988, 2 (2) : 241 – 52
- [43] Forehand JR., Johnston RBJR. Chronic granulomatous disease : Newly defined molecular abnormalities explain disease variability and normal phagocyte physiology. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1994, 6 (6) : 668-75
- [44] Carson MJ. Thirteen boys with Progressive septic granulomatosis. *Pediatrics*, 1965 (March) : 405-412
- [45] Grumach AS., Bellinati PR., Araujois. Chronic granulomatous disease of childhood : differential diagnosis and prognosis. *Rev. Paul. Med.*, 1993, 111 (6) : 472-76.

- [46] Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008; 167:1389–1394.
- [47] Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008; 126:155.
- [48] Soler-Palacín P, Margareto C, Llobet P, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:83.
- [49] Ahlin A, De Boer M, Roos D, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 1995;84:1386–1394.
- [50] Liese J, Kloos S, Jendrossek V, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* 2000;137:687–693.
- [51] Johnston RB Jr, McMurry JS. Chronic familial granulomatosis. Report of five cases and review of the literature. *Am J Dis Child.* 1967;114:370–378.
- [52] Finn A, Hadzić N, Morgan G, et al. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child.* 1990; 65:942–945.
- [53] Malech HL. Chronic granulomatous disease. *Clinical hematology.* 2006.
- [54] M. Ishimura et al. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. *J Clin Immunol* (2011) 31:968–976 DOI 10.1007/s10875-011-9594-7
- [55] Philippa Kirkpatrick, Sean Riminton. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand *J Clin Immunol* (2007) 27:517–524 DOI 10.1007/s10875-007-9105-z
- [56] [56] Reené Naidoo et al. Primary Immunodeficiencies: A 27-Year Review at a Tertiary Paediatric Hospital in Cape Town, South Africa *J Clin Immunol* (2011) 31:99–105 DOI 10.1007/s10875-010-9465-7
- [57] Shereen M. Reda et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single-Center Study *J Clin Immunol* (2009) 29:343–351
- [58] A. A. Bousfiha, L. Jeddane et al. First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies : 15 Years of Experience (1998–2012) *J Clin Immunol* (2014)
- [59] Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N. (2010). In vivo labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood* 116, 625–627.
- [60] Borregaard, N., and Cowland, J.B. (1997). Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 89, 3503–3521.
- [61] of neutrophils. *Annu. Rev. Pathol.* 9, 181–218.
- [62] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303, 1532–1535.

- [63] DeLeo, F.R., Diep, B.A., and Otto, M. (2009). Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 23, 17–34.
- [64] Davies, L.C., Jenkins, S.J., Allen, J.E., and Taylor, P.R. (2013). Tissue-resident macrophages. *Nat. Immunol.* 14, 986–995.
- [65] MacMicking, J., Xie, Q.W., and Nathan, C. (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.* 15, 323–350.
- [66] Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S. et al. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 25, 677–686.
- [67] Bedard, K., and Krause, K.-H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 87, 245–313.
- [68] O’Neill, S., Brault, J., Stasia, M.-J., and Knaus, U.G. (2015). Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol.* 6:135–156.
- [69] Vignais, P.V. (2002). The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 59, 1428–1459.
- [70] Segal, A.W., West, I., Wientjes, F. et al (1992). Cytochrome b-245 is a flavocytochrome containing FAD and the NADPH-binding site of the microbicidal oxidase of phagocytes. *Biochem. J.* 284 (Pt 3), 781–788.
- [71] Taylor, W.R., Jones, D.T., and Segal, A.W. (1993). A structural model for the nucleotide binding domains of the flavocytochrome b-245 beta-chain. *Protein Sci. Publ. Protein Soc.* 2, 1675–1685.
- [72] Biberstine-Kinkade, K.J., DeLeo, F.R., Epstein, R.I., et al. (2001). Heme-ligating histidines in flavocytochrome b(558): identification of specific histidines in gp91(phox). *J. Biol. Chem.* 276, 31105–31112.
- [73] Burritt, J.B., Busse, S.C., Gizachew, D., et al. (1998). Antibody imprint of a membrane protein surface. Phagocyte flavocytochrome b. *J. Biol. Chem.* 273, 24847–24852.
- [74] Dahan, I., Issaeva, I., Gorzalczany, Y., et al. (2002). Mapping of functional domains in the p22(phox) subunit of flavocytochrome b(559) participating in the assembly of the NADPH oxidase complex by “peptide walking.” *J. Biol. Chem.* 277, 8421–8432.
- [75] Groemping, Y., and Rittinger, K. (2005). Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective. *Biochem. J.* 386, 401–416
- [76] Batot, G., Paquet, M.H., Doussiere, J., et al. (1998). Biochemical and immunochemical properties of B lymphocyte cytochrome b558. *Biochim. Biophys. Acta* 1406, 188–202.
- [77] Stasia, M.J., Brion, J.-P., Boutonnat, J., and Morel, F. (2003). Severe clinical forms of cytochrome b negative chronic granulomatous disease (X91-) in 3 brothers with a point mutation in the promoter region of CYBB. *J. Infect. Dis.* 188, 1593–1604.

- [78] El-Benna, J., Dang, P.M.-C., Gougerot-Pocidalo, M.A., et al. (2009). p47phox, the phagocyte NADPH oxidase/NOX2 organizer: structure, phosphorylation and implication in diseases. *Exp. Mol. Med.* 41, 217–225.
- [79] Marcoux, J., Man, P., Petit-Haertlein, I., et al. (2010). p47phox molecular activation for assembly of the neutrophil NADPH oxidase complex. *J. Biol. Chem.* 285, 28980–28990.
- [80] Dang, P.M.-C., Raad, H., Derkawi, R.A., et al. (2011). The NADPH oxidase cytosolic component p67phox is constitutively phosphorylated in human neutrophils: Regulation by a protein tyrosine kinase, MEK1/2 and phosphatases 1/2A. *Biochem. Pharmacol.* 82, 1145–1152.
- [81] Grizot, S., Fieschi, F., Dagher, M.C., et al. (2001a). The active N-terminal region of p67phox. Structure at 1.8 Å resolution and biochemical characterizations of the A128V mutant implicated in chronic granulomatous disease. *J. Biol. Chem.* 276, 21627–21631.
- [82] Nisimoto, Y., Freeman, J.L., Motalebi, S.A., et al. (1997). Rac binding to p67(phox). Structural basis for interactions of the Rac1 effector region and insert region with components of the respiratory burst oxidase. *J. Biol. Chem.* 272, 18834–18841.
- [83] Volpp, B.D., Nauseef, W.M., and Clark, R.A. (1988). Two cytosolic neutrophil oxidase components absent in autosomal chronic granulomatous disease. *Science* 242, 1295–1297.
- [84] Han, C.H., Freeman, J.L., Lee, T., Motalebi, S.A., and Lambeth, J.D. (1998). Regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase. Identification of an activation domain in p67(phox). *J. Biol. Chem.* 273, 16663–16668
- [85] Paclat, M.H., Coleman, A.W., Vergnaud, S., and Morel, F. (2000). P67-phox-mediated NADPH oxidase assembly: imaging of cytochrome b558 liposomes by atomic force microscopy. *Biochemistry (Mosc.)* 39, 9302–9310.
- [86] Wientjes, F.B., Hsuan, J.J., Totty, N.F., and Segal, A.W. (1993). p40phox, a third cytosolic component of the activation complex of the NADPH oxidase to contain src homology 3 domains. *Biochem. J.* 296 (Pt 3), 557–561.
- [87] Matute, J.D., Arias, A.A., Dinauer, M.C., and Patino, P.J. (2005). p40phox: the last NADPH oxidase subunit. *Blood Cells. Mol. Dis.* 35, 291–302
- [88] Grizot, S., Faure, J., Fieschi, F. et al. (2001b). Crystal structure of the Rac1-RhoGDI complex involved in nadph oxidase activation. *Biochemistry (Mosc.)* 40, 10007–10013.
- [89] Sarfstein, R., Gorzalczany, Y., Mizrahi, A., et al. (2004). Dual role of Rac in the assembly of NADPH oxidase, tethering to the membrane and activation of p67phox: a study based on mutagenesis of p67phox-Rac1 chimeras. *J. Biol. Chem.* 279, 16007–16016.

- [90] Knaus, U.G., Heyworth, P.G., Evans, T., et al (1991). Regulation of phagocyte oxygen radical production by the GTP-binding protein Rac 2. *Science* 254, 1512–1515.
- [91] Parkos, C.A., Dinauer, M.C., Jesaitis, A.J., Orkin, S.H., and Curnutte, J.T. (1989). Absence of both the 91kD and 22kD subunits of human neutrophil cytochrome b in two genetic forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 73, 1416–1420.
- [92] Beaumel, S., Grunwald, D., Fieschi, F., and Stasia, M.J. (2014). Identification of NOX2 regions for normal biosynthesis of cytochrome b558 in phagocytes highlighting essential residues for p22phox binding. *Biochem. J.* 464, 425–437.
- [93] Porter, C.D., Parkar, M.H., Verhoeven, A.J., et al. (1994). p22-phox-deficient chronic granulomatous disease: reconstitution by retrovirus-mediated expression and identification of a biosynthetic intermediate of gp91-phox. *Blood* 84, 2767–2775.
- [94] DeLeo, F.R., Burritt, J.B., Yu, L., Jesaitis, A.J., et al. (2000). Processing and maturation of flavocytochrome b558 include incorporation of heme as a prerequisite for heterodimer assembly. *J. Biol. Chem.* 275, 13986–13993.
- [95] Wallach, T.M., and Segal, A.W. (1997). Analysis of glycosylation sites on gp91phox, the flavocytochrome of the NADPH oxidase, by site-directed mutagenesis and translation in vitro. *Biochem. J.* 321 (Pt 3), 583–585.
- [96] Roos, D., Kuhns, D.B., Maddalena, A. et al. (2010a). Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells. Mol. Dis.* 45, 246–265.
- [97] Defendi, F., Decleva, E., Martel, C., Dri, P., and Stasia, M.J. (2009). A novel point mutation in the CYBB gene promoter leading to a rare X minus chronic granulomatous disease variant--impact on the microbicidal activity of neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta* 1792, 201–210.
- [98] Stasia, M.J., and Li, X.J. (2008). Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin. Immunopathol.* 30, 209–235.
- [99] Roos, D., Kuhns, D.B., Maddalena, A., et al. (2010b). Hematologically important mutations: the autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells. Mol. Dis.* 44, 291–299.
- [100] Bakri, F.G., Martel, C., Khuri-Bulos, N., et al. (2009). First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families. *J. Clin. Immunol.* 29, 215–230.
- [101] Holland, S.M. (2010). Chronic granulomatous disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 38, 3–10.
- [102] Chanock, S.J., Roesler, J., Zhan, S., et al. (2000). Genomic structure of the human p47-phox (NCF1) gene. *Blood Cells. Mol. Dis.* 26, 37–46.

- [103] Kenney, R.T., Malech, H.L., Epstein, N.D., et al. (1993). Characterization of the p67phox gene: genomic organization and restriction fragment length polymorphism analysis for prenatal diagnosis in chronic granulomatous disease. *Blood* 82,3739–3744.
- [104] Dinauer, M.C., Pierce, E.A., Bruns, G.A., et al. (1990). Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J. Clin. Invest.* 86, 1729–1737.
- [105] Matute, J.D., Arias, A.A., Wright, N.A.M., et al. (2009). A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 114, 3309–3315.
- [106] Zhan, S., Vazquez, N., Zhan, S., et al. (1996). 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* 88, 2714–2721.
- [107] Accetta, D., Syverson, G., Bonacci, B., et al. (2011). Human phagocyte defect caused by a Rac2 mutation detected by means of neonatal screening for T-cell lymphopenia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 535–538.e1– e2.
- [108] Ambruso, D.R., Knall, C., Abell, A.N., et al. (2000). Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 4654–4659.
- [109] Williams, D.A., Tao, W., Yang, F., Kim, C., et al. (2000). Dominant negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency. *Blood* 96, 1646–1654.
- [110] J. Brault. Nouveaux modèles d'étude de la Granulomatose Septique Chronique grâce aux cellules souches pluripotentes induites – Application au développement de la thérapie protéique. Thèse de médecine. UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES ;2013, 179p
- [111] Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, et al. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature* 2002; 416:291.
- [112] Hartl D, Lehmann N, Hoffmann F, et al. Dysregulation of innate immune receptors on neutrophils in chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:375.
- [113] Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5:577.
- [114] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303:1532.
- [115] Bianchi M, Niemiec MJ, Siler U, et al. Restoration of anti-Aspergillus defense by neutrophil extracellular traps in human chronic granulomatous disease after gene therapy is calprotectin-dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1243.

- [116] Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood* 2009; 114:2619
- [117] Hakkim A, Hurwitz R, Bianchi M, et al. Protecting against *Aspergillus* infection in CGD Response. *Blood* 2009; 114:3498.
- [118] Brown KL, Bylund J, MacDonald KL, et al. ROS-deficient monocytes have aberrant gene expression that correlates with inflammatory disorders of chronic granulomatous disease. *Clin Immunol* 2008; 129:90.
- [119] van de Veerdonk FL, Smeekens SP, Joosten LA, et al. Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:3030.
- [120] van Bruggen R, Köker MY, Jansen M, et al. Human NLRP3 inflammasome activation is Nox1-4 independent. *Blood* 2010; 115:5398.
- [121] Fernandez-Boyanapalli RF, Falcone EL, Zerbe CS, et al. Impaired efferocytosis in human chronic granulomatous disease is reversed by pioglitazone treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1399.
- [122] Domingues RM, Dias MA, Nakamura-Pereira M, Torres JA, et al. Process of decision-making regarding the mode of delivery of birth in Brazil: from the initial preference of women to the final mode of birth. *Cad Saude Publica* 2014;30:S1-16.
- [123] Paananen R, Gissler M. Cohort profile: the 1987 Finnish Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2012;41:941-5.
- [124] Sund R. Quality of the Finnish Hospital Discharge Register: a systematic review. *Scand J Public Health* 2012;40:505-15.
- [125] Graham LE, Brunner Huber LR, Thompson ME, Ersek JL. Does amount of weight gain during pregnancy modify the association between obesity and caesarean delivery Birth 2014;41:93-9.
- [126] Kohlhuber M, Rebhan B, Schwegler U, Koletzko B, Fromme H. Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr* 2008;99: 1127-32.)
- [127] Stasia MJ, Cathebras P, Lutz M-F, Durieu I. La granulomatose septique chronique. *Rev Medecine Interne*. mars 2009;30(3):221-232
- [128] Kuhns, D.B., Alvord, W.G., Heller, et al. (2010). Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 363, 2600–2610.
- [129] Steven M Holland, Jordan S Orange, Elizabeth TePas, Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. ©2018 UpToDate [En ligne]. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis/print> consulté le : 15 mai 2018

- [130] Meissner F, Seger RA, Moshous D, et al. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood* 2010; 116:1570.
- [131] 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. *Exp Hematol* 2001; 29:1319.
- [132] [132] Esfandbod M, Kabootari M. Images in clinical medicine. Chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2012; 367:753.
- [133] Dorman SE, Guide SV, Conville PS, et al. Nocardia infection in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2002; 35:390.
- [134] .Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, et al. Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:345
- [135] Galluzzo ML, Hernandez C, Davila MT, et al. Clinical and histopathological features and a unique spectrum of organisms significantly associated with chronic granulomatous disease osteomyelitis during childhood. *Clin Infect Dis* 2008; 46:745.
- [136] Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1176.
- [137] Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, et al. Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:1110.
- [138] A.Locatelli, M.-C.Béné, S.Zuily, K.Angioi-Duprez, Ocular manifestations in chronic granulomatous disease. *journal français d'ophtalmologie* (2013), 36 : 789-795
- [139] Cathebras P, Sauron C, Morel F, Stasia MJ. An unusual case of sarcoidosis. *Lancet* 2001;358:294.
- [140] Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989;114:555–60.
- [141] Jonsson S, Wallace RJ, Hull SI, Musher DM. Recurrent Nocardia pneumonia in an adult with chronic granulomatous disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:932–4.
- [142] Dilworth JA, Mandell GL. Adults with chronic granulomatous disease of childhood. *Am J Med* 1977;63:233–43.
- [143] Jublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 2002;235:383–91.
- [144] Greenberg, D.E., Ding, L., Zelazny, A.M., et al. (2006). A Novel Bacterium Associated with Lymphadenitis in a Patient with Chronic Granulomatous Disease. *PLoS Pathog.* 2, e28.
- [145] Lopez, F.C., de Luna, F.F., Delgado, M.C., et al. (2008). *Granulibacter bethesdensis* isolated in a child patient with chronic granulomatous disease. *J. Infect.* 57, 275–277.

- [146] Windhorst DB, Good RA. Dermatologic manifestations of fatal granulomatous disease of childhood. *Arch Dermatol* 1971;103:351–7.
- [147] Chatzipanagiotou S, Takou K, Perogamvros A. Cutaneous purulent aspergillosis in a young man with chronic granulomatous disease. *Mycoses* 1998;41:379–82.
- [148] Chang YC, Segal BH, Holland SM, et al. Virulence of catalase-deficient *Aspergillus nidulans* in p47(phox)^{-/-} mice. Implications for fungal pathogenicity and host defense in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1998 May 1;101(9):1843-50.
- [149] [149] Messina CG1, Reeves EP, Roes J, Segal AW., Catalase negative *Staphylococcus aureus* retain virulence in mouse model of chronic granulomatous disease. *FEBS Lett*. 2002 May 8;518(1-3):107-10
- [150] Greenberg DE, Goldberg JB, Stock F, Murray PR, Holland SM, Lipuma JJ. 2009. Recurrent *Burkholderia* infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-year experience at a large referral center. *Clin Infect Dis* 48:1577–9.
- [151] Claire Aguilar, Nizar Mahlaoui, Olivier Lortholary. Recommandations sur les prophylaxie anti-infectieuses au cours des déficits immunitaires héréditaires (2012). CEREDIH. [En ligne] https://www.ceredih.fr/uploads/Reco_ProphylDIP_CEREDIH_2_Long.pdf consulté le 1 mai 2018
- [152] Friend JC, Hilligoss DM, Marquesen M, et al. Skin ulcers and disseminated abscesses are characteristic of *Serratia marcescens* infection in older patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:164.
- [153] Bustamante J, Aksu G, Vogt G, et al. 2007. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 120:32–8.
- [154] [154] Macher AM, Casale TB, Fauci AS. 1982. Chronic granulomatous disease of childhood and *Chromobacterium violaceum* infections in the southeastern United States. *Ann Intern Med* 97:51–5.
- [155] Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, et al. 2001. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1:503–11.
- [156] Sirinavin S, Techasaensiri C, Benjaponpitak S, Pornkul R, Vorachit M. 2005. Invasive *Chromobacterium violaceum* infection in children: case report and review. *Pediatr Infect Dis J* 24:559–61.
- [157] Lee PP, Chan KW, Jiang L, et al. 2008. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 27:224–30.
- [158] Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, et al. 2004. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* 134:253–9.

- [159] Barese C, Copelli S, Zandomeni R, et al. 2004. X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:656–60.
- [160] Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J. Clin. Immunol.* 2011. 31:792–801.
- [161] Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R, et al. 1997. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect* 34:147–50.
- [162] Allen DM, Chng HH. 1993. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect* 26:83–6.
- [163] Chusid MJ, Parrillo JE, Fauci AS. 1975. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with *Mycobacterium fortuitum*. *Jama* 233:1295–6.
- [164] Greenberg DE, Shoffner AR, Zelazny AM, et al. 2010. Recurrent *Granulibacter bethesdensis* infections and chronic granulomatous disease. *Emerging Infect. Dis.* 16:1341–1348.
- [165] O'Neil KM, Herman JH, Modlin JF, et al. *Pseudomonas cepacia*: an emerging pathogen in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1986; 108:940.
- [166] Sirinavin S, Techasaensiri C, Pakakasama S, et al. Hemophagocytic syndrome and *Burkholderia cepacia* splenic microabscesses in a child with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:882.
- [167] Hisano M, Sugawara K, Tatsuzawa O, et al. Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by *Burkholderia cepacia* complex in a woman with chronic granulomatous disease. *J Med Microbiol* 2007; 56:702.
- [168] Lacy DE, Spencer DA, Goldstein A, et al. Chronic granulomatous disease presenting in childhood with *Pseudomonas cepacia* septicemia. *J Infect* 1993; 27:301.
- [169] Mailman TL, Schmidt MH. *Francisella philomiragia* adenitis and pulmonary nodules in a child with chronic granulomatous disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16:245.
- [170] Reichenbach J, Lopatin U, Mahlaoui N, et al. 2009. *Actinomyces* in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 49:1703–1710
- [171] Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J* 2015; 45:1613.
- [172] Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, et al. 2009. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clin Infect Dis* 49:102–11.
- [173] [173] Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, et al. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clin Infect Dis* 2009; 49:102.

- [174] Vinh DC, Shea YR, Jones PA, et al. Chronic invasive aspergillosis caused by *Aspergillus viridinutans*. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1292.
- [175] De Ravin SS, Challipalli M, Anderson V, et al. *Geosmithia argillacea*: an emerging cause of invasive mycosis in human chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e136.
- [176] Machouart M, Garcia-Hermoso D, Rivier A, et al. Emergence of disseminated infections due to *Geosmithia argillacea* in patients with chronic granulomatous disease receiving long-term azole antifungal prophylaxis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1681.
- [177] Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, et al. 2011. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin. Infect. Dis.* 53:e159–169.
- [178] Sponseller PD, Malech HL, McCarthy EF Jr, et al. Skeletal involvement in children who have chronic granulomatous disease. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:37.
- [179] Henriot SS, Verweij PE, Warris A. *Aspergillus nidulans* and chronic granulomatous disease: a unique hostpathogen interaction. *J Infect Dis* 2012; 206:1128.
- [180] Williamson PR, Kwon-Chung KJ, Gallin JI. 1992. Successful treatment of *Paecilomyces varioti* infection in a patient with chronic granulomatous disease and a review of *Paecilomyces* species infections. *Clin Infect Dis* 14:1023–6.
- [181] Santos PE, Piontelli E, Shea YR, et al. 2006. *Penicillium piceum* infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease. *Med. Mycol.* 44:749–753.
- [182] Jabado N, Casanova JL, Haddad E, et al. 1998. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 27:1437–41.
- [183] Mansoor D, Roozbahany NA, Mazinany H, Samimagam A. 2003. Chronic *Fusarium* infection in an adult patient with undiagnosed chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 37:e107–8.
- [184] McNeil CJ, Luo RF, Vogel H, Banaei N, Ho DY. 2011. Brain abscess caused by *Phaeoacremonium parasiticum* in an immunocompromised patient. *J. Clin. Microbiol.* 49:1171–1174.
- [185] Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, Abinun M, Kuijpers TW, Masur H, Witebsky FG, Shea YR, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. 2007. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 45:673–81.
- [186] Asensi V, Tricas L, Meana A, et al. 2000. Visceral leishmaniasis and other severe infections in an adult patient with p47-phox-deficient chronic granulomatous disease. *Infection* 28:171–174.
- [187] Finocchi A, Palma P, Di Matteo G, et al. 2008. Visceral leishmaniasis revealing chronic granulomatous disease in a child. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21:739–743.

- [188] Lugo Reyes SO, Suarez F, Herbigneaux RM, et al. Hodgkin lymphoma in 2 children with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:543.
- [189] Towbin AJ, Chaves I. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol* 2010; 40:657.
- [190] Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol* 2008; 28 Suppl 1:S67.
- [191] Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114:462.
- [192] Huang C, De Ravin SS, Paul AR, et al. Genetic Risk for Inflammatory Bowel Disease Is a Determinant of Crohn's Disease Development in Chronic Granulomatous Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:2794.
- [193] [193] Liu S, Russo PA, Baldassano RN, Sullivan KE. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1213.
- [194] Uzel G, Orange JS, Poliak N, et al. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1429.
- [195] Feld JJ, Hussain N, Wright EC, et al. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1917.
- [196] Walther MM, Malech H, Berman A, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992; 147:1314.
- [197] Aliabadi H, Gonzalez R, Quie PG. Urinary tract disorders in patients with chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1989;321:706–8.
- [198] Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1999; 134:780.
- [199] Wang Y, Marciano BE, Shen D, et al. Molecular identification of bacterial DNA in the chorioretinal scars of chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2013; 33:917.
- [200] Towbin AJ, Chaves I. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol* 2010; 40:657.
- [201] Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, et al. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45:673.
- [202] 202. Cohen MS, Leong PA, Simpson DM. Phagocytic cells in periodontal defense. Periodontal status of patients with chronic granulomatous disease of childhood. *J Periodontol* 1985; 56:611.
- [203] Scully C. Orofacial manifestations of chronic granulomatous disease of childhood. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51:148.

- [204] Buduneli N, Baylas H, Aksu G, Kütükçüler N. Prepubertal periodontitis associated with chronic granulomatous disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28:589.
- [205] Oveisi M, Barzilay O, Hanafi AA. Periodontal Disease in Immunodeficient Patients: Clinical Guidelines for Diagnosis and Management. *International Dental Journal of Student's Research* 2015; 3:95.
- [206] Lee BW, Yap HK. Polyarthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:773–6.
- [207] Manzi S, Urbach AH, McCune AB, et al. Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1991; 34:101.
- [208] Cale CM, Morton L, Goldblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clin Exp Immunol* 2007; 148:79.
- [209] De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1097.
- [210] Buescher ES, Gallin JI. Stature and weight in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1984; 104:911.
- [211] Soncini E, Slatter MA, Jones LB, et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009; 145:73.
- [212] Marsh WL, Oyen R, Nichols ME, Allen FH Jr. Chronic granulomatous disease and the Kell blood groups. *Br J Haematol* 1975; 29:247.
- [213] Frey D, Mächler M, Seger R, et al. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod syndrome: fine mapping of the Xk gene locus. *Blood* 1988; 71:252.
- [214] Repine JE, Clawson CC, White JG, Holmes B. Spectrum of function of neutrophils from carriers of sexlinked chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1975; 87:901.
- [215] Anderson-Cohen M, Holland SM, Kuhns DB, et al. 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. *Clin Immunol* 2003; 109:308.
- [216] Wolach B, Scharf Y, Gavrieli R, et al. 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; 105:61.
- [217] Roesler J. Carriers of X-linked chronic granulomatous disease at risk. *Clin Immunol* 2009; 130:233; author reply 234.

- [218] Lewis EM, Singla M, Sergeant S, et al. X-linked chronic granulomatous disease secondary to skewed X chromosome inactivation in a female with a novel CYBB mutation and late presentation. *Clin Immunol* 2008; 129:372.
- [219] Marciano BE, Zerbe CS, Falcone EL, et al. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:365.
- [220] Rösen-Wolff A, Soldan W, Heyne K, et al. Increased susceptibility of a carrier of X-linked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol* 2001; 80:113.
- [221] 221. Brandrup F, Koch C, Petri M, et al. Discoid lupus erythematosus-like lesions and stomatitis in female carriers of X-linked chronic granulomatous disease. *Br J Dermatol* 1981; 104:495.
- [222] Kragballe K, Borregaard N, Brandrup F, et al. Relation of monocyte and neutrophil oxidative metabolism to skin and oral lesions in carriers of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 1981; 43:390.
- [223] Battersby, A.C., Cale, A.M., Goldblatt, D., and Gennery, A.R. (2013). Clinical manifestations of disease in X-linked carriers of chronic granulomatous disease. *J. Clin. Immunol.* 33, 1276–1284.
- [224] Bleesing JJ, Souto-Carneiro MM, Savage WJ, et al. Patients with chronic granulomatous disease have a reduced peripheral blood memory B cell compartment. *J Immunol* 2006; 176:7096.
- [225] Heltzer M, Jawad AF, Rae J, et al. Diminished T cell numbers in patients with chronic granulomatous disease. *Clin Immunol* 2002; 105:273.
- [226] Baehner RL, Nathan DG. Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease. *Science* 1967;155:835–6.
- [227] Haynes AP, Fletcher J. Neutrophil function tests. *Baillieres Clin Haematol* 1990;3:871–87.
- [228] 228. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malech HL, et al. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Methods* 1995; 178:89.
- [229] Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, et al. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1996; 128:104.
- [230] Kim HY, Kim HJ, Ki CS, et al. Rapid determination of chimerism status using dihydrorhodamine assay in a patient with X-linked chronic granulomatous disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Lab Med* 2013; 33:288.

- [231] Mauch L, Lun A, O'Gorman MR, et al. Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin Chem* 2007; 53:890.
- [232] Ferguson PJ, Lokuta MA, El-Shanti HI, et al. Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndromelike phenotype. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3264.
- [233] Wu YC, Huang YF, Lin CH, Shieh CC. Detection of defective granulocyte function with flow cytometry in newborn infants. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:17–24.
- [234] Zhou M, Diwu Z, Panchuk-Voloshina N, et al. A stable nonfluorescent derivative of resorufin for the fluorometric determination of trace hydrogen peroxide: applications in detecting the activity of phagocyte NADPH oxidase and other oxidases. *Anal Biochem* 1997;253:162–8.
- [235] 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;18:147–55.
- [236] Defendi, F., Decleva, E., Martel, C., Dri, P., and Stasia, M.J. (2009). A novel point mutation in the CYBB gene promoter leading to a rare X minus chronic granulomatous disease variant--impact on the microbicidal activity of neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta* 1792, 201–210.
- [237] Wada, T., Muraoka, M., Toma, T., et al. (2013). Rapid detection of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry; useful screening tests for chronic granulomatous disease. *J. Clin. Immunol.* 33, 857–864.
- [238] Yamauchi, A., Yu, L., Potgens, A.J., Kuribayashi, F., et al. (2001). Location of the epitope for 7D5, a monoclonal antibody raised against human flavocytochrome b558, to the extracellular peptide portion of primate gp91phox. *Microbiol. Immunol.* 45, 249–257.
- [239] Stasia MJ, Bordigoni P, Floret D, Brion JP, Bost-Bru C, Michel G, et al. Characterization of six novel mutations in the CYBB gene leading to different subtypes of X-linked chronic granulomatous disease. *Hum Genet* 2005;116:72–82.
- [240] Leusen JHW, de Klein A, Hilarius PM, et al. Disturbed interaction of p21-rac with mutated p67-phox causes chronic granulomatous disease. *J Exp Med* 1996;184:1243–9.
- [241] Dinauer MC, Pierce EA, Erickson RW, et al. Point mutation in the cytoplasmic domain of the neutrophil p22- phox cytochrome b subunit is associated with a nonfunctional NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11231–5.

- [242] Martel C, Mollin M, Beaumel S, et al. Clinical, functional and genetic analysis of twenty-four patients with chronic granulomatous disease - identification of eight novel mutations in CYBB and NCF2 genes. *J Clin Immunol.* oct 2012;32(5):942-958.
- [243] Stasia MJ, Mollin M, Martel C, Satre V, Coutton C, Amblard F, et al. Functional and genetic characterization of two extremely rare cases of Williams-Beuren syndrome associated with chronic granulomatous disease. *Eur J Hum Genet EJHG.* 23 janv 2013;
- [244] Roos D, van Zwieten R, Wijnen JT, et al. Molecular basis and enzymatic properties of glucose 6-phosphate dehydrogenase volendam, leading to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood* 1999; 94:2955.
- [245] Whitin JC, Cohen HJ. Disorders of respiratory burst termination. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 2:289.
- [246] Ristoff E, Mayatepek E, Larsson A. Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr* 2001; 139:79.
- [247] Banerjee R, Anguita J, Roos D, Fikrig E. Cutting edge: infection by the agent of human granulocytic ehrlichiosis prevents the respiratory burst by down-regulating gp91phox. *J Immunol* 2000; 164:3946.
- [248] Song E, Jaishankar GB, Saleh H, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy* 2011;9:10.
- [249] Mohsen Esfandbod, Maryam Kabootari. Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med* 2012;367:753
- [250] Armando Peixoto, Rosa Coelho, Tiago Maia, et al. Chronic Granulomatous Disease Mimicking Colonic Crohn's Disease Successfully Treated with Infliximab. *ACG Case Rep J* 2017;4:e46.
- [251] Geetika Khanna, Simon C. Kao, Patricia Kirby, Yutaka Sato. Imaging of Chronic Granulomatous Disease in Children. *RadioGraphics* 2005; 25:1183–1195
- [252] Lee M, Lee MS, Lee JS, Ko SY, Jeong SY. Spectrum of imaging findings of chronic granulomatous disease: a single center experience. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2017;23(6):472-477.
- [253] Wu J, Wang WF, Zhang YD, et al.: Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China (2005-2015): New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 8745254.
- [254] Rawat A, Vignesh P, Sharma A, et al.: Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India. *J Clin Immunol.* 2017; 37(3): 319–28.

- [255] Kulkarni M, Desai M, Gupta M, et al.: Clinical, Immunological, and Molecular Findings of Patients with p47phox Defect Chronic Granulomatous Disease (CGD) in Indian Families. *J Clin Immunol*. 2016; 36(8): 774–84.
- [256] El Hawary R, Meshaal S, Deswarte C, et al.: Role of Flow Cytometry in the Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease: the Egyptian Experience. *J Clin Immunol*. 2016; 36(6): 610–8.
- [257] Ben-Farhat K, Ben-Mustapha I, Ben-Ali M, et al.: A Founder Effect of c.257 + 2T > C Mutation in NCF2 Gene Underlies Severe Chronic Granulomatous Disease in Eleven Patients. *J Clin Immunol*. 2016; 36: 547–54.
- [258] Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol*. 2017; 92(1): 28–36.
- [259] Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(27): 2600–10.
- [260] Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernández A, et al.: Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol*. 2016; 36(1): 56–65.
- [261] de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, et al.: Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(12): 2101–7.
- [262] Golioto M, O'Connor JB. Esophageal dysmotility in an adult with chronic granulomatous disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:330–2.
- [263] Werlin SL, Chusid MJ, Caya J, Oechler HW. Colitis in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 1982;82:328–31.
- [264] N. Benajiba , R. Amrani , A.A. Bousfiha , et al. Gommès cutanées à *Serratia marcescens* et granulomatosé septique chronique. *Médecine et maladies infectieuses* (2014) 39–41
- [265] Roos D. Chronic granulomatous disease. *British Medical Bulletin*. 2016;118(1):50-63.
- [266] Rosenzweig SD, Galluzzo ML, Hernandez C, et al. Clinical and histopathological features and a unique spectrum of organisms significantly associated with chronic granulomatous disease osteomyelitis during childhood. *Clin Infect Dis* 2008;46(5):745_9.
- [267] Beaute J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1):57_62.

- [268] Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, Bougnoux et al. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2011;53 (12):e159_69.
- [269] Jennifer W.Leiding, Steven M.Holland. *Chronic Granulomatous Disease*. Stiehm's Immune Deficiencies 2014, Chap. 31 Pages 633-648
- [270] Magnani, A. & Mahlaoui, Managing Inflammatory Manifestations in Patients with Chronic Granulomatous Disease N. *Pediatr Drugs* (2016) 18: 335.
- [271] Giardino G, Cicalese MP, Delmonte O, et al . NADPH Oxidase Deficiency: A Multisystem Approach. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4590127.
- [272] Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:1082–1088.
- [273] Szabolcs, P., Cavazzana-Calvo, M., Fischer, A., and Veys, P. (2010). Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Pediatr. Clin. North Am.* 57, 207–237.
- [274] Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990; 162:723.
- [275] Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2416.
- [276] The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324:509.
- [277] Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008; 140:255.
- [278] Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39:692.
- [279] Welzen MEB, Brüggemann RJM, Van Den Berg JM, et al. 2011. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30:794–797.
- [280] Weening RS, Kabel P, Pijman P, Roos D. Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1983; 103:127.
- [281] Epaulard O, Leccia M-T, Blanche S, et al. 2011. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect* 41:639–645.
- [282] Petropoulou T, Liese J, Tintelnot K, et al. Long-term treatment of patients with itraconazole for the prevention of Aspergillus infections in patients with chronic granulomatous disease (CGD). *Mycoses* 1994; 37 Suppl 2:64.

- [283] Mouy R, Veber F, Blanche S, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994; 125:998.
- [284] Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000; 120:351.
- [285] Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:57.
- [286] Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, et al. 2010. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect* 41:639–45.
- [287] Alsultan A, Williams MS, Lubner S, Goldman FD. Chronic granulomatous disease presenting with disseminated intracranial aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:107.
- [288] Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1684.
- [289] Cronin S, Chandrasekar PH. 2010. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:410–416.
- [290] Frick MA, Soler-Palacín P, Martín Nalda A, Guarner ME, Nadal CF. 2010. Photosensitivity in immunocompromised patients receiving long-term therapy with oral voriconazole. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29:480–481.
- [291] McCarthy KL, Playford EG, Looke DFM, Whitby M. 2007. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin. Infect. Dis.* 44:e55–56.
- [292] Kutlug S, Sensoy G, Birinci A, et al. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. 2017. *Asian Pac J Allergy Immunol*
- [293] Ezekowitz, R.A., Dinauer, M.C., Jaffe, H.S., Orkin, S.H., and Newburger, P.E. (1988). Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma. *N. Engl. J. Med.* 319, 146–151.
- [294] Jackson SH, Miller GF, Segal BH, et al. IFN-gamma is effective in reducing infections in the mouse model of chronic granulomatous disease (CGD). *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21:567.
- [295] Woodman, R.C., Erickson, R.W., Rae, J., Jaffe, H.S., and Curnutte, J.T. (1992). Prolonged recombinant interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease: evidence against enhanced neutrophil oxidase activity. *Blood* 79, 1558–1562

- [296] Mouy R, Seger R, Bourquin JP, Veber F, Blanche S. 1991. Interferon gamma for chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 325:1516–7.
- [297] Dunogue B, Pilmis B, Mahlaoui N, et al. Chronic granulomatous disease in patients reaching adulthood: a nationwide study in France. *Clin Infect Dis* 2017; 64:767–775.
- [298] Weening RS, Leitz GJ, Seger RA. Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease--European follow up study. *Eur J Pediatr* 1995; 154:295.
- [299] Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT. Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21:239.
- [300] Condino-Neto A, Newburger PE. Interferon-gamma improves splicing efficiency of CYBB gene transcripts in an interferon-responsive variant of chronic granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. *Blood* 2000; 95:3548.
- [301] 301. Ishibashi F, Mizukami T, Kanegasaki S, et al. Improved superoxide-generating ability by interferon gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in CYBB gene. *Blood* 2001; 98:436.
- [302] Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:241.
- [303] Steven M Holland, Jordan S Orange, Elizabeth TePas. Chronic granulomatous disease: Treatment and prognosis. ©2018 UpToDate [En ligne] <https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-treatment-and-prognosis/print> consulté le : 15 mai 2018
- [304] Goldblatt, D. (2002). Current treatment options for chronic granulomatous disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 3, 857–863.
- [305] Walsh, T.J., Lutsar, I., Driscoll, T., et al. (2002). Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21, 240–248.
- [306] Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 2002; 235:383.
- [307] Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE, et al. Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2012; 54:694.
- [308] Bielorai B, Toren A, Wolach B, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by granulocyte transfusions followed by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1025.

- [309] Buescher, E.S., and Gallin, J.I. (1982). Leukocyte transfusions in chronic granulomatous disease: persistence of transfused leukocytes in sputum. *N. Engl. J. Med.* 307, 800–803.
- [310] Fanconi, S., Seger, R., Gmur, J., et al. (1985). Surgery and granulocyte transfusions for life-threatening infections in chronic granulomatous disease. *Helv. Paediatr. Acta* 40, 277–284
- [311] Heim, K.F., Fleisher, T.A., Stroncek, D.F., et al. (2011). The relationship between alloimmunization and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous disease cohort. *Transfusion (Paris)* 51, 1154–1162.
- [312] Stroncek, D.F., Leonard, K., Eiber, G., et al. (1996). Alloimmunization after granulocyte transfusions. *Transfusion (Paris)* 36, 1009–1015.
- [313] Marques B, Liguori L, Paclet MH, et al. Liposome-mediated cellular delivery of active gp91(phox). *PLoS One* 2007; 2:e856.
- [314] Kuzmov A, Minko T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases. *J Control Release* 2015; 219:500–518.
- [315] Brault J, Vaganay G, Le Roy A, et al. Therapeutic effects of proteoliposomes on X-linked chronic granulomatous disease: proof of concept using macrophages differentiated from patient-specific induced pluripotent stem cells. *Int J Nanomedicine* 2017; 12:2161–2177.
- [316] Guide SV, Stock F, Gill VJ, et al. Reinfection, rather than persistent infection, in patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 2003; 187:845.
- [317] Yamazaki-Nakashimada MA, Stiehm ER, Pietropaolo-Cienfuegos D, et al. Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:257.
- [318] Straughan DM, McLoughlin KC, Mullinax JE, et al. The Changing Paradigm of Management of Liver Abscesses in Chronic Granulomatous Disease. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1427.
- [319] Freeman AF, Marciano BE, Anderson VL, et al. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:806.
- [320] Gungör T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stemcell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014; 383:436.
- [321] Chin TW, Stiehm ER, Falloon J, Gallin JI. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1987; 111:349.
- [322] Quie PG, Belani KK. Corticosteroids for chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1987; 111:393.

- [323] Southwick FS, van der Meer JW. Recurrent cystitis and bladder mass in two adults with chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* 1988; 109:118.
- [324] Angelino G, De Angelis P, Faraci S, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:801.
- [325] Zanditenas D, Hagège H, Rosa I, et al. [Inflammatory colitis and chronic granulomatous disease, a steroiddependent case report]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:398.
- [326] Myrup B, Valerius NH, Mortensen PB. Treatment of enteritis in chronic granulomatous disease with granulocyte colony stimulating factor. *Gut* 1998; 42:127.
- [327] Wang J, Mayer L, Cunningham-Rundles C. Use of GM-CSF in the treatment of colitis associated with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1092.
- [328] 328. Noel N, Mahlaoui N, Blanche S, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with inflammatory manifestations of chronic granulomatous disease: a retrospective case series. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:997.
- [329] Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30:195.
- [330] Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, et al. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1319.
- [331] Ozsahin H, von Planta M, Müller I, et al. 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; 92:2719.
- [332] Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002; 100:4344.
- [333] Schuetz C, Hoenig M, Gatz S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors in chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2009; 44:35.
- [334] Martinez CA, Shah S, Shearer WT, et al. Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:176.
- [335] Güngör T, Halter J, Klink A, et al. Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for highrisk adult chronic granulomatous disease patients. *Transplantation* 2005; 79:1596.

- [336] Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol* 2016; 3:e526.
- [337] Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001; 344:881.
- [338] Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, et al. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol* 2011; 154:363.
- [339] Hoenig M, Niehues T, Siepermann K, et al. Successful HLA haploidentical hematopoietic SCT in chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:1337.
- [340] Malech HL, Maples PB, Whiting-Theobald N, et al. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:12133.
- [341] Ding C., Kume A., Bjorgvinsdottir H. High level reconstitution of respiratory burst activity in a human X-linked chronic granulomatous disease (X-CGD) cell line and correction of murine X-CGD bone marrow cells by retroviral mediated gene transfer of human gp 91Phox. *Blood*, 1996, 88 (5) : 1834-40
- [342] Grezm., Becker S., Saulmier S. Gene therapy of chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (supp 2) : S 99-104.
- [343] Kang EM, Choi U, Theobald N, et al. Retrovirus gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease can achieve stable long-term correction of oxidase activity in peripheral blood neutrophils. *Blood* 2010; 115:783.
- [344] Ott MG, Seger R, Stein S, et al. Advances in the treatment of Chronic Granulomatous Disease by gene therapy. *Curr Gene Ther* 2007; 7:155.
- [345] Sokolic R, Kesserwan C, Candotti F. Recent advances in gene therapy for severe congenital immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:375.
- [346] Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006; 12:401.
- [347] Stein S, Ott MG, Schultze-Strasser S, et al. Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat Med* 2010; 16:198.
- [348] Santilli G, Almarza E, Brendel C, et al. Biochemical correction of X-CGD by a novel chimeric promoter regulating high levels of transgene expression in myeloid cells. *Mol Ther* 2011; 19:122.

- [349] Panch SR, Yau YY, Kang EM, et al. Mobilization characteristics and strategies to improve hematopoietic progenitor cell mobilization and collection in patients with chronic granulomatous disease and severe combined immunodeficiency. *Transfusion* 2015; 55:265.
- [350] De Ravin SS, Li L, Wu X, et al. CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with Xlinked chronic granulomatous disease. *Sci Transl Med* 2017; 9.
- [351] Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol* 2008; 129:103.
- [352] Hobbs JR., Monteil M., Mc Cluskey DR. Chronic granulomatous disease: 100% corrected by displacement bone marrow transplantation from a volunteer unrelated donor. *Eur. J. Pediatr.*, 1992, 151(11) 806-810.
- [353] Goldblatt D., Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. *Immunodeficiency review. Clin. Exp. Immunol.*, 2000, 122 : 1-9
- [354] Fisher A., Segal AW., Seger R. The management of chronic granulomatous disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152 (11) : 896-99
- [355] Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. *Immunol. Rev.*, 1994, 138 : 121-57.
- [356] Ezekowitz RA. Update on chronic granulomatous disease : the concept of the near normal host. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 2000, 20 : 325-34
- [357] Richter J. Gene transfer to hematopoietic cells : The clinical experience. *Eur. J. Haematol.*, 1997, 59 : 67- 7

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

أطروحة رقم: 338

سنة : 2018

الورم الحبيبي المزمن
(بصدد حالتين عائليتين مع مراجعة الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : الزيدوني مريم

المزداة في : 10 أبريل 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الورم الحبيبي المزمن - أخماج راجعة - ورم حبيبي - أنزيم الإستقلاب التنفسي المؤكسد -
زرع نخاع العظم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: ماري الكبابري

أستاذة في طب الأطفال