

Granulomatose septique chronique : Rapport de cas The chronic granulomatosis disease: Case report

- 1) Sofia Nader : *Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina , Rabat , Maroc*
- 2) Sanae El Morabit : *Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina, Rabat Maroc*
- 3) Safae Diani : *Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina , Rabat , Maroc*
- 4) Mohammed Aharmim : *Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina Rabat, Maroc*
- 5) Jamaledine Bourkadi : *Pneumologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina Rabat, Maroc*

Résumé :

La granulomatose septique chronique est un déficit immunitaire primitif rare, d'origine génétique, caractérisée par une anomalie de fonctionnement d'une des cinq sous-unités structurales de l'enzyme réduite nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase. Il en résultera une incapacité des cellules phagocytaires à inactiver les microorganismes qu'ils ont préalablement phagocytés.

Cette pathologie se caractérise par des infections bactériennes et fongiques à répétition ainsi que par des manifestations auto-immunes et inflammatoires.

Nous rapportons un cas de granulomatose septique chronique ayant simulé le diagnostic de tuberculose trainante.

Mots-clés : Granulomatose, Déficit immunitaire, Tuberculose

Abstract:

The chronic granulomatosis disease is a rare primary immunodeficiency, of genetic origin, characterized by an abnormality in the functioning of one of the five structural subunits of the reduced enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase.

The result is an inability of the phagocytic cells to inactivate the microorganisms that they have previously phagocytosed.

This pathology is characterized by repeated bacterial and fungal infections as well as by inflammatory and autoimmune manifestations.

We report a case of chronic granulomatosis disease that simulated the diagnosis of recurrent tuberculosis.

Key-words: chronic granulomatosis disease , immunodeficiency, tuberculosis

Date of Submission: 13-08-2021

Date of Acceptance: 28-08-2021

I. Introduction :

La granulomatose septique chronique (GSC) est un déficit immunitaire primitif, rare d'origine génétique consécutif à un défaut du métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires qui sont incapables de produire les métabolites actifs de l'oxygène, suite à différentes anomalies de la NADPH oxydase, complexe enzymatique impliqué dans la destruction des microorganismes.

Cette pathologie se caractérise par des infections bactériennes et fongiques à répétition ainsi que par des manifestations inflammatoires et granulomateuses.

La découverte de l'origine génétique de la maladie et, notamment, la caractérisation des gènes impliqués a permis une meilleure compréhension de l'hétérogénéité clinique de cette pathologie.

Nous rapportons un cas de granulomatose septique chronique ayant simulé le diagnostic de tuberculose trainante.

II. Observation :

Il s'agit d'un enfant de 5 ans, issu de parents non consanguins, qui avait dans ses antécédents familiaux la notion de décès en bas âge du frère aîné. Ce dernier avait été traité pour une tuberculose ganglionnaire avec succès puis décédé, à l'âge de 4 ans, des suites d'un épisode infectieux aigu.

Notre patient avait dans ses antécédents personnels, une bécégite régionale avec adénite axillaire à l'âge de 3 mois, des infections respiratoires à répétition et une adénite cervicale traitée comme tuberculeuse, sans confirmation bactériologique, à l'âge de 3 ans (présence à l'histologie d'un granulome abcédé sans nécrose caséuse). Il était également traité, à l'âge de 4 ans pour une rechute tuberculeuse, pulmonaire et ganglionnaire, sans preuve bactériologique, devant l'apparition de lésions pulmonaires et la persistance des adénopathies cervicales. En plus, il rapportait des douleurs abdominales récurrentes modérées à intenses.

Devant la non amélioration clinique, il était admis pour échec de traitement de rechute évoquant une tuberculose multirésistante.

A l'examen clinique, l'enfant était en bon état général, apyrétique et sans retard staturo-pondéral. On notait la présence d'adénopathies cervicales et axillaires bilatérales non fistulisées à la peau. L'examen cutanéomuqueux retrouvait des cicatrices d'adénites axillaires suppurées (figure 1).

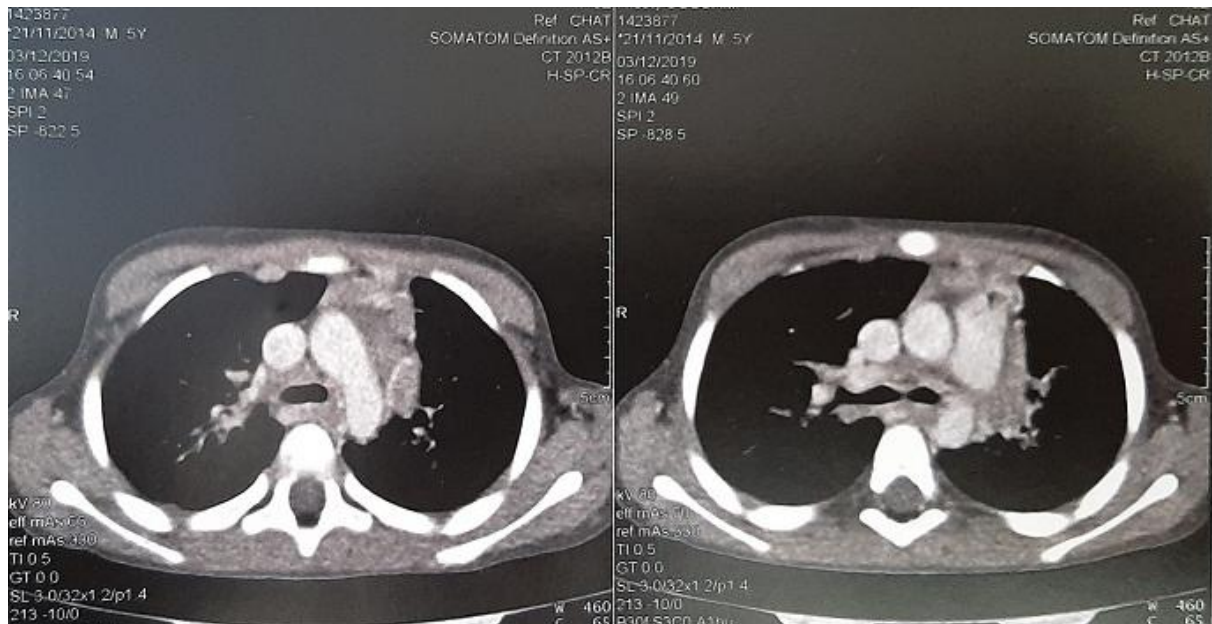


Il n'y avait pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie à l'examen abdominal et le reste de l'examen somatique était sans particularités.

On avait trouvé à l'hémogramme une hyperleucocytose à 12700 élément/mm³ avec polynucléose neutrophile à 8400 élément/mm³. Les bilans hépatique et rénal étaient sans anomalie. Les sérologies hépatitiques B et C ainsi

que les sérologies du virus d'immunodéficience humaine (VIH), du cytomégalovirus et de la toxoplasmose étaient négatives.

La tomodensitométrie thoraco-abdominale avait objectivé des adénopathies jugulo-carotidiennes, médiastinales et mésentériques bilatérales (figure 2).



Un test Genexpert MTB/RIF réalisé sur tubage gastrique n'a pas détecté de mycobacterium tuberculosis(MTB). Une fibroscopie bronchique avec étude bactériologique (MTB) et mycologique (aspergillus) du lavage broncho-alvéolaire (LBA) était négative.

Les examens immunologiques réalisés montraient des IgG, IgA, IgM et IgE à des valeurs normales. L'exploration de l'immunité cellulaire ne montrait pas de lymphopénie et le sous-typage des différentes populations lymphocytaires était normal.

Le diagnostic de GSC était évoqué devant :

- l'antécédent de décès dans la fratrie dans un contexte infectieux
- la récurrence des épisodes infectieux surtout respiratoires
- le bilan phtisiologique négatif
- l'aspect histologique de la biopsie ganglionnaire non concordant avec une tuberculose

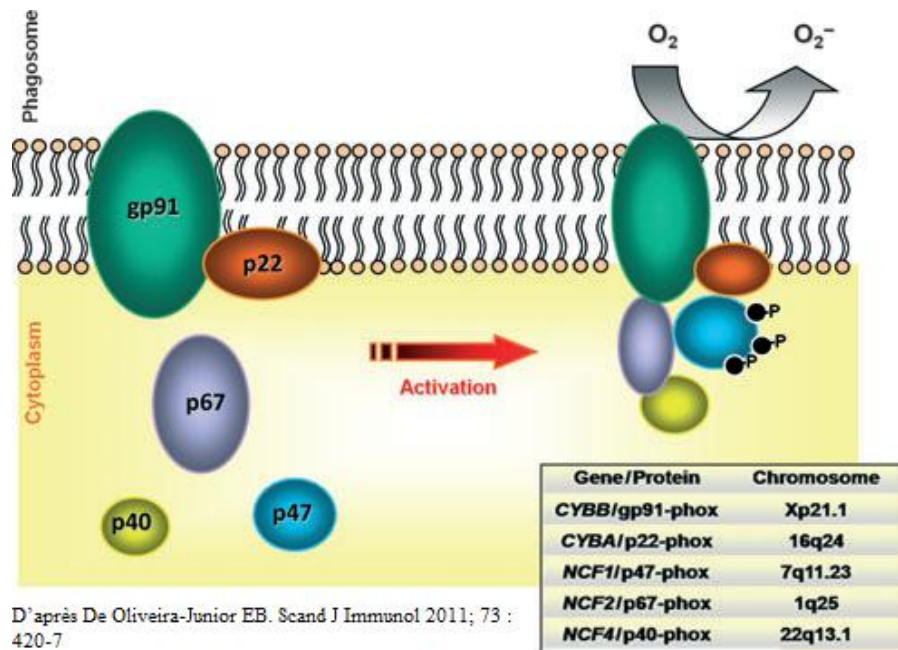
L'exploration de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (PNN) ,par cytométrie en flux , a permis de confirmer le diagnostic en objectivant une réponse déficiente des PNN après stimulation par Phorbol myristate acetate (PMA) et Escherichia coli (E. coli). le patient a été mis sous association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP– SMX), sous itraconazole et corticothérapie à raison de 1mg/Kg/jour avec traitement adjuvant devant la présence de douleurs abdominales importantes. L'évolution était marquée par une disparition des douleurs abdominales et une stabilité clinique. Une surveillance rapprochée avec une dégression de la corticothérapie était préconisée.

III. Discussion :

La granulomatose septique chronique est une maladie génétique rare caractérisée par une anomalie de fonctionnement d'une des cinq sous-unités structurales de l'enzyme réduite nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase. Il en résulte une incapacité des cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles, monocytes et cellules dendritiques) à réduire l'oxygène afin de produire des anions superoxyde et des dérivés oxygénés.

Ces cellules ne peuvent plus alors inactiver les microorganismes qu'elles ont préalablement phagocytés [1].

Cette enzyme est un complexe protéique qui se compose d'un élément membranaire, le cytochrome b558 formé lui-même de deux sous-unités p22phox et gp91phox (ou Nox2) et des facteurs cytosoliques p47phox, p67phox et p40phox (Figure3).



La reconnaissance spécifique d'un pathogène (bactéries, champignons) par la cellule phagocytaire induit l'assemblage des facteurs cytosoliques au niveau du cytochrome b558 membranaire, afin de former un complexe NADPH oxydase actif capable de produire de l'oxygène, point de départ de la synthèse des formes réactives de l'oxygène (FRO) microbicides [2].

Le dysfonctionnement du complexe NADPH oxydase à l'origine de la GSC peut être dû à des défauts géniques dans quatre gènes différents CYBB, CYBA, NCF1 et NCF2 codant respectivement les protéines gp91phox, p22phox, p47phox et p67phox.

La mutation la plus fréquente survient dans un gène porté par le chromosome X, ce qui explique que la majorité des patients soient de sexe masculins.

Une transmission autosomique récessive est également possible, observée surtout dans un contexte de consanguinité familiale [3].

La GSC est diagnostiquée chez la plupart des enfants pendant les 3 premières années de vie. Bien qu'elle varie selon l'origine ethnique, l'incidence estimée de la GSC est de 1 sur 200.000 naissances vivantes. Dans la cohorte de naissances américaine de près de 4 millions de nourrissons, environ 20 enfants naissent chaque année avec la GSC. Les estimations de l'incidence de la GSC en Europe et en Asie sont similaires. La prédominance de l'atteinte masculine est retrouvée dans la quasi-totalité des séries en raison du mode de transmission génétique prédominant [4]. Notre patient était de sexe masculin ainsi que son frère décédé laissant suggérer que la mère est hétérozygote « porteuse » ayant une activité NADPH oxydase réduite, très souvent de moitié, et dans la plupart des cas, sauf exception ne présentant pas pour autant d'augmentation significative d'infections par rapport à une population témoin.

Les manifestations cliniques sont souvent précoces, à la période néonatale ; elles surviennent dans 70 p. 100 des cas, avant l'âge d'un an et dans 95 p. 100 des cas, avant 5 ans [5].

La GSC se caractérise par des infections bactériennes et fongiques à répétition ainsi que par des manifestations inflammatoires et par la formation de granulome [1].

Les sites d'infection les plus fréquents sont les poumons, la peau, les ganglions lymphatiques et le foie. Dans les pays en développement, le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et Mycobacterium tuberculosis sont des pathogènes fréquents [6].

La plus large cohorte de patients avec GSC (n = 429) a identifié 34 cas de bécégites (8 %) [7]. Notre patient a présenté une bécégite à l'âge de 3 mois dont la survenue aurait du évoquer un déficit immunitaire. En revanche, le diagnostic de tuberculose a été éliminé chez notre patient.

La GSC se caractérise par la prévalence la plus élevée des infections fongiques parmi toutes les immunodéficiences primaires, affectant 20 à 40% des patients, et les formes invasives restent un facteur de risque important de morbidité et mortalité [8]. Chez notre patient, la recherche d'aspergillus dans le LBA et de l'antigène galactomannane soluble dans le sérum étaient négatives.

Les infections ganglionnaires sont extrêmement fréquentes (73 p. 100) se localisant au niveau cervical, axillaire et inguinal, prenant l'aspect d'adénophlegmons à évolution torpide, récidivantes, rebelles au traitement, se fistulisant souvent à la peau et imposant une exérèse chirurgicale. Par ordre décroissant, les infections peuvent

intéresser plusieurs autres localisations tels que : abcès hépatiques (30 à 70 p. 100 des cas), ostéomyélite, diarrhée (à *Salmonelles*), abcès péritonéal et péricardique, septicémie et méningite [5].

En plus des infections récurrentes et graves, une inflammation dérégulée est souvent observée chez les patients avec GSC. Cette dernière se caractérise histologiquement par des granulomes inflammatoires. À l'examen microscopique, ils montrent la présence des cellules géantes multinucléées, formées par la fusion de macrophages qui ont séquestré des bactéries, mais ne les ont pas détruites, du fait d'un déficit de production d'ions superoxydes. Ces granulomes sont généralement de petite taille (quelques millimètres de diamètre), mais ils acquièrent quelque fois des dimensions importantes, évoquant un tableau pseudotumoral [2].

Les manifestations du tractus gastro-intestinal sont fréquentes et peuvent précéder le diagnostic de GSC et même le développement des complications infectieuses. De ce fait, la GSC doit être évoquée chez tout patient présentant une maladie inflammatoire intestinale à début précoce. Les symptômes gastro-intestinaux sont généralement non spécifiques et comprennent douleurs abdominales, diarrhées non infectieuses, aphtes buccaux, nausées, vomissements, et retard de croissance. D'autres manifestations sont possible, notamment, hépatiques, pulmonaires, génito-urinaires et oculaires [9].

Chez notre patient, le tableau clinique se résumait aux manifestations gastro-intestinales et surtout ganglionnaires récurrentes sans infections viscérales sévères, faisant évoquer, à tort, une tuberculose ganglionnaire multi-résistante.

Le diagnostic fonctionnel de la GSC repose sur la mesure des FRO produits par les granulocytes activés.

Le test au nitrobleu de tétrazolium (NBT) reste le dépistage de choix pour cette pathologie. Il repose sur l'activation de la NADPH oxydase des granulocytes par des agents solubles, le phorbol myristate acétate (PMA) en présence de NBT. Ce dernier, préalablement jaune, va être réduit en précipité violet par les FRO produits par l'oxydase stimulée. Un étalement sur lame et un comptage des cellules ayant réduit le NBT permet immédiatement le diagnostic de la GSC.

L'exploration de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles par cytométrie en flux a permis de poser le diagnostic chez notre patient en objectivant une réponse déficiente des PNN après stimulation par Phorbol myristate acetate et *Escherichia coli*.

Le diagnostic biochimique et génétique de la GSC fait appel à des laboratoires spécialisés. L'intérêt principal de la détermination de la mutation à l'origine de la GSC chez un patient est l'étude familiale mais elle permet également de proposer aux parents la possibilité d'un diagnostic anténatal lors d'une future grossesse [2].

La chimioprophylaxie antifongique et antibactérienne est indiquée pour tous les patients diagnostiqués dans l'enfance et elle est poursuivis jusqu'à l'âge adulte, même en cas de rareté des épisodes infectieux.

L'association TMP-SMX est l'antibioprophylaxie la plus utilisée, car elle a un bon spectre d'activité sur les microorganismes rencontrés dans la GSC. De nombreuses études plaident en faveur d'une réduction de l'incidence des infections fongiques sévères avec une prophylaxie régulière à base d'itraconazole. L'utilisation de l'INF en prophylaxie est possible mais en raison de son coût élevé, il est proposé en cas d'échec du traitement prophylactique par TMP-SMX [2].

Le traitement des infections aiguës au cours de la GSC repose sur l'antibiothérapie et les antifongiques également. La ciprofloxacine est souvent utilisée en première ligne, à cause de son spectre d'activité large et de sa lipophilie qui permet d'obtenir une concentration sérique élevée et qui associée à la vancomycine, assure une couverture des cocci à Gram positif. L'amphotéricineB par voie veineuse est le traitement antifongique de référence. L'itraconazole est utilisé aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement curatif (10 à 15 mg/kg par jour) après échec du traitement conventionnel dans les ostéomyélites, l'aspergillose pulmonaire invasive et les affections fongiques du SNC. Le traitement de la colite au cours de la GSC est souvent difficile. Les patients répondent généralement aux stéroïdes, mais les rechutes sont fréquentes [10]. Notre patient a été mis sous corticothérapie devant la présence de douleurs abdominales récurrentes faisant suspecter une colite dans le cadre sa maladie.

Le seul traitement potentiellement curatif reste la greffe de moelle. Néanmoins, Elle n'est envisageable que s'il existe un donneur HLA compatible et que les autres traitements ne permettent pas d'obtenir de bons résultats. L'allogreffe de moelle osseuse, ayant des indications restreintes, la thérapie génique est un traitement prometteur potentiel. Elle consiste à restaurer l'activité de la NAPDH oxydase défaillante dans les cellules phagocytaires du patient par transfert de gène grâce à un vecteur viral.

Les tentatives de thérapie génique pour la GSC avec des vecteurs rétroviraux avaient démontrés des avantages thérapeutiques transitoires [2].

IV. Conclusion :

La GSC est une pathologie chronique dont la compréhension, la connaissance et la prise en charge se sont nettement améliorées au cours des 20 dernières années. Cette observation illustre la difficulté diagnostique de cette affection qui peut simuler une granulomatose notamment une tuberculose dans notre contexte. Elle met aussi l'accent, d'une part, sur l'intérêt d'évoquer cette affection devant des infections récurrentes et/ou d'évolution inhabituelle et, d'autre part, sur l'importance d'une prise en charge précoce.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Contribution des auteurs :

Sanae el morabit , Safae diani , Mohammed aharmim , praticiens hospitaliers en pneumologie et Jamaledine Bourkadi , professeur de pneumologie ont contribué à la prise en charge diagnostique et au suivi du patient ainsi qu'à la rédaction et révision de ce manuscrit.

Liste des figures :

-**Figure 1** : cicatrices d'adénites axillaires suppurées

-**Figure 2** : Tomodensitométrie thoracique : adénopathies jugulo-carotidiennes et médiastinales bilatérales

-**Figure 3** : Le complexe NADPH oxydase. Deux sous-unités sont liées à la membrane, gp91 et gp22 (p22), et forment le cytochrome b558. Trois sous-unités, p67phox (p67), p47phox (p47) et p40phox (p40), sont dans le cytoplasme des phagocytes. L'activation débute avec la phosphorylation de p47 suivie de l'assemblage des autres composantes, p67, p47 et p40, avec le cytochrome b558 qui réduit l'oxygène moléculaire (O₂) en anion superoxyde (O₂⁻) [5].

Références

- [1]. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000 ; 79 : 170-200.
- [2]. Stasia MJ, Cathebras P, Lutz MF, et al. La granulomatose septique chronique. *Chronic granulomatous disease. Rev Med Interne* 2009;30: 221–32.
- [3]. Stasia, M. J., & Li, X. J. (2008). Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Seminars in Immunopathology*, 30(3), 209–235.
- [4]. N L Rider, M B Jameson, C B Creech. Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 May;7(Suppl1): S2 S5.
- [6]. M. KHARFI, R. BENMOUSLY, A. KHALED et al. Granulomatose septique chronique à révélation cutanée tardive. *Ann Dermatol Venerol* 2004; 131:375-8
- [7]. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE.* 2009;4(4):e5234.
- [9]. M. Kourime et al. Bécégites de l'enfant: diagnostic, classification et exploration. *Archives de Pédiatrie.* Volume 23, Issue 7, July 2016, Pages 754-759.
- [10]. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1176–83.
- [11]. Damen GM, van Krieken JH, Hoppenreijns E, et al. Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(6):690–7.
- [12]. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics.* 2004;114(2):462–8.

Sofia Nader, et. al. " The chronic granulomatosis disease: Case report." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 20(08), 2021, pp. 61-66.