HAL
open science

# Manifestations pulmonaires chez les sujets adultes atteints de Granulomatose Septique Chronique

Hélène Salvator

## To cite this version:

Hélène Salvator. Manifestations pulmonaires chez les sujets adultes atteints de Granulomatose Septique Chronique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01146108

**HAL Id: dumas-01146108**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01146108v1**

Submitted on 27 Apr 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2013 N°115

# THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

# DOCTEUR EN MÉDECINE

## Manifestations pulmonaires chez les sujets adultes atteints de Granulomatose Septique Chronique

Présentée et soutenue publiquement
le 17 septembre 2013

Par

***SALVATOR, Hélène***
Née le 20 septembre 1982 à Paris

Dirigée par M. Le Professeur Couderc, Louis-Jean

Jury :

M. Le Professeur Couderc, Louis-Jean (PUPH) …….. Président

M. Le Professeur Valeyre, Dominique (PUPH)

M. Le Professeur Papo, Thomas (PUPH)

M. Le Professeur Mal, Hervé (PUPH)

M. Le Docteur Mahlaoui, Nizar (PH)

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

# Remerciements

**A M. le Professeur Louis-Jean Couderc**,
Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, m'avoir m'encadrée dans ce travail et fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Pour m'avoir fait confiance, motivée et soutenue au cours de mes études. Veuillez recevoir mon immense et sincère gratitude. J'espère pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

**Au Dr Nizar Mahlaoui**,
Pour m'avoir ouvert les portes du CEREDIH et m'avoir aidée dans la préparation de ce travail. Je te suis reconnaissante de ta disponibilité et de ta gentillesse.

**Aux Pr Dominique Valeyre, Pr Thomas Papo et Pr Hervé Mal** pour avoir accepté de juger mon travail.

**Au Pr Marie-Anne Goujerot-Pocidalo**, pour m'avoir éclairée sur les analyses biomoléculaires, merci de votre disponibilité.
**Au Dr Dreyfus**, pour m'avoir aidée au pied levé pour l'interprétation de ces résultats.

Je remercie toutes les personnes qui ont facilité mon recueil de données en me donnant accès aux dossiers médicaux des patients : Mme Nathalie Devergnes et Mme Cécile Mignot du CEREDIH, Dr Abgueguen (CHU Angers), Dr Barbuat (CHU Nîmes), Dr Borie (Hôpital Bichat, Paris), Pr Dalphin (CHU Besançon), Pr Durieu et Mme Luce (CHU Lyon-Sud), Pr Jaussaud (CHU Reims), Pr Michel (CHU Marseille), Dr Pilmis (Hôpital Necker, Paris), Dr Revest (CHU Rennes), Dr Rubie (CHU Toulouse) et Pr Salmon (CHU Nancy).

Je tiens à remercier l'ensemble des équipes soignantes que j'ai côtoyées au cours de mon internat, qui m'ont communiqué leur amour de la médecine et du soin. Je remercierai tout particulièrement mes pères :
Dr Marc Stern : votre exemple reste pour moi un idéal.
Pr Devillier et l'équipe de l'UPRES EA 220 : un grand merci pour votre confiance.
Pr Dusser, Dr Ramon et l'ensemble de l'équipe soignante du CHRU de Lille, Dr Catherinot, Dr Picard, Dr Soots, Françoise Lambinet, Geneviève Flohic, Dr Pastré.

Je remercie également mes amis et camarades qui m'ont accompagnée tout au long de ces longues années d'études : Guillaume, Mario, Doup, Gaelle, Samuel, Vincent, Margot, Florence, Déniz, Nicolas, Jennifer, Flora, Bénédicte et les autres…..

Je dédie ce travail à ma famille, infaillible soutien.
Je dédie ce travail à mes amours : Jean et Lucie.

# ABREVIATIONS

CEREDIH : Centre d'Etude et de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires

CGD : *Chronic Granulomatous Disease*, Granulomatose Septique Chronique

DIP : Déficit Immunitaire Primitif

DS : Déviation standard

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

PNN : Polynucléaire neutrophile

ROS : *Reactiv Oxygen Species*, formes réactives de l'oxygène

SDRA : Syndrome de Défaillance Respiratoire Aigüe

TMP-SMX : Trimetoprime-Sulfamethoxasole

# Sommaire

1 - INTRODUCTION ..... 5

1.1.Epidémiologie ..... 5

1.2.Physiopathologie ..... 6

1.3. Diagnostic ..... 9

1.3.A. Etudes Fonctionnelles ..... 9

1.3.B. Etudes biochimiques et biomoléculaires ..... 11

1.4 Manifestations cliniques ..... 13

1.5. Traitements ..... 17

1.6. Objectifs de l'étude ..... 18

2. MATERIEL ET METHODES ..... 20

2.1 Malades. Aspects réglementaires ..... 20

2.2. Données recueillies ..... 21

2.3. Analyses Statistiques ..... 22

3. RESULTATS ..... 23

3.1. Données épidémiologiques ..... 23

3.2. Evénements respiratoires infectieux ..... 28

3.2.A. Pneumopathies bactériennes ..... 28

3.2.B. Pneumopathies fungiques ..... 31

3.3. Evènements respiratoires non infectieux ..... 35

3.4. Facteurs influençant la survenue des événements respiratoires chez les patients atteints de CGD ..... 38

3.4.A. Analyse univariée ..... 38

3.4.B. Analyse mutlivariée ..... 42

4. DISCUSSION ..... 43

5. CONCLUSION ..... 50

BIBLIOGRAPHIE ..... 51

ANNEXES ..... 57

Annexe 1 : Imageries des infections pulmonaires fungiques ..... 57

Annexe 2 : Imageries des épisodes respiratoires non infectieux ..... 59

# 1 - INTRODUCTION

La granulomatose septique chronique (Chronic Granulomatous Disease, CGD) est un déficit immunitaire primitif (DIP) touchant les cellules phagocytaires de l'immunité innée : monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Elle est due à une mutation dans les gènes des composants de la Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oxydase, entraînant des anomalies du métabolisme oxydatif et rendant ces cellules immunitaires incapables de détruire les pathogènes phagocytés. Cette pathologie se manifeste par des infections multiples ainsi que par des réactions inflammatoires chroniques dès le plus jeune âge, touchant tout particulièrement les poumons.

## *1.1.Epidémiologie*

La CGD est une maladie orpheline.

Son incidence est estimée à environ 1cas/250 000 naissances et varie en fonction des pays : entre 1/200 000 et 1/250 000 dans le registre américain répertoriant 368 cas entre 1993 et 1997 (Winkelstein 2000)**,** 1/175 000 naissances en France entre 1976 et 2006 (Beauté 2010) 1/287 000 au Japon (Hasui 1999)**,** 1/450 000 en Suède, 1/200 000 en Israël (Wolach 2008) ou encore 1/1 000 000 dans la série italienne (Martire 2008)**.**

En France, le CEREDIH (Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires) collige un registre national de patients présentant un déficit immunitaire primitif. En Juillet 2011, on recensait dans cette base 174 sujets atteints de CGD, soit 4.4 % de l'ensemble des DIP.

La CGD est le plus souvent diagnostiquée durant les premières années de vie, lors des premières infections sévères ou dans le cadre d'une enquête familiale. Dans la série américaine de Winkelstein, 76% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans (Winkelstein 2000)**;** dans une série française, l'âge médian au diagnostic est de 1,9 ans (Beauté 2010). Cependant, il existe des cas de diagnostic tardif. Liese et al. rapportaient, en 1996, 11 cas de patients CGD diagnostiqués entre l'âge 13 et 43 ans (J. G. Liese 1996). Ce sont des formes atypiques et incomplètes de la maladie, associées le plus souvent à un métabolisme oxydatif résiduel.

Le pronostic des sujets atteints de CGD s'est nettement amélioré au cours des cinquante dernières années. En effet la première description clinique de la CGD date de 1957 et parle alors « d'une maladie granulomateuse fatale de l'enfance » (Berendes 1957). En 1967, Johnston et Mc Murry rapportaient une petite série de cinq enfants qui décédaient autour de l'âge de 7 ans (Johnston et McMurry 1967). Heureusement, grâce à une meilleure connaissance de la maladie et à la prescription d'un traitement prophylactique anti-infectieux systématique, cette fatalité n'est plus d'actualité. En 1990, dans la série de Finn et al.(28 patients suivis sur 32 ans), 50% des patients atteignaient l'âge de 20 ans (Finn 1990) et enfin Liese et al. rapportaient au début des années 2000 (39 patients suivis pendant 22 ans) un taux de survie de 50% à la quatrième décade (J. Liese 2000).

## *1.2.Physiopathologie*

La CGD est secondaire à un défaut de fonctionnement de l'enzyme Nicotinamide Adenine Dinuceotide Phosphate (NADPH) oxydase.

Celle-ci est un complexe enzymatique composé de plusieurs protéines (BH Segal 2000) (Goldblatt et Thrasher 2000):

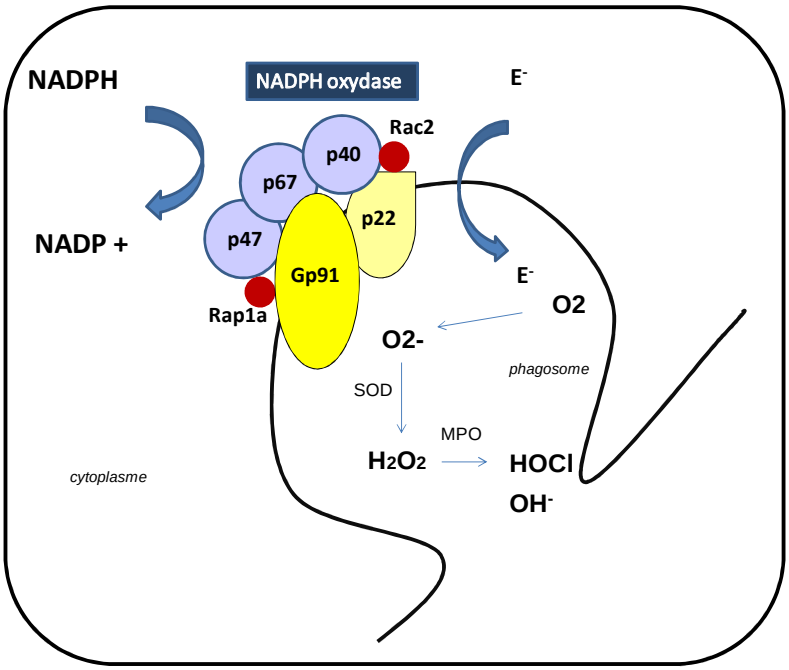
- Un composant membranaire ou cytochrome b558 : assemblage des protéines transmembranaires gp91*phox* et p22*phox*.
- Plusieurs éléments cytosoliques qui s'ancrent au cytochrome par leur domaine SH3 : les protéines p47*phox*, p67*phox*, p40*phox* ainsi que de petites protéines liant le GTP : Rac2 ou Rap1a.

Le complexe NADPH oxydase se forme en plusieurs étapes sur la membrane d'une vacuole phagocytique renfermant un pathogène internalisé.

La protéine membranaire gp91*phox* est stabilisée par p22*phox*. Puis les composants cytosoliques p47*phox*, p67*phox* et p40*phox* s'assemblent et s'ancrent au cytochrome b558. Enfin les protéines liant le GTP (Rac2, Rap1a) se lient à l'ensemble et jouent un rôle important dans l'activation du complexe enzymatique en induisant un changement de conformation de la protéine p67*phox*.

NADPH est oxydée en NADP+ ce qui permet le transfert d'une charge négative, par le biais de la flavine et de groupements hèmes, sur une molécule d'oxygène, générant un ion superoxyde $O^{2-}$ dans le phagosome. Ce dernier est un intermédiaire instable, converti en d'autres radicaux libres de l'oxygène (ROS) que sont le péroxyde d'hydrogène $H_2O_2$, l'hydroxyl anion $OH^-$ ou l'acide hydrochlorique HOCl (Fig 1).

Fig 1. **Production des radicaux libres de l'oxygène dans les cellules phagocytaires grâce au fonctionnement de la NADPH oxydase.**




Une vacuole phagocytique se forme autour du pathogène internalisé. Les constituants de la NADPH oxydase s'assemblent sur la membrane de cette vacuole. La NADPH est oxydée en $NADP^+$ ce qui permet de faire rentrer une charge négative dans la vacuole puis la formation des radicaux libres $H_2O_2$, $OH^-$ et HOCl.
*SOD : superoxyde dismutase ; MPO : myéloperoxydase*

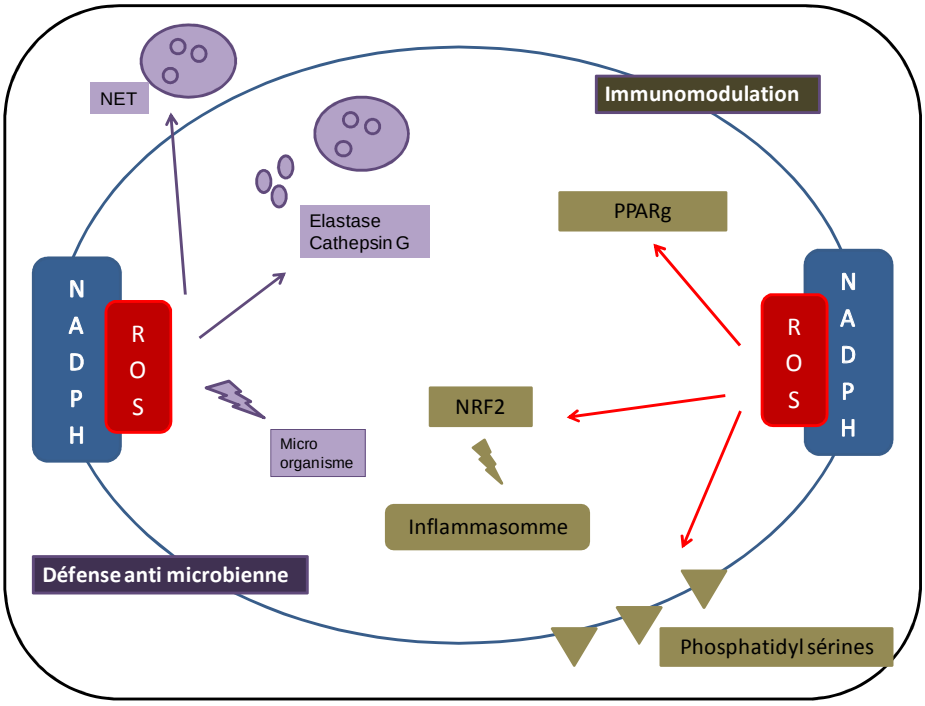
Ces radicaux libres de l'oxygène sont essentiels dans la réponse anti-infectieuse et immunomodulatrice des cellules phagocytaires (Fig.2).

Ils permettent tout d'abord la destruction des pathogènes, soit par action directe microbicide, soit de façon indirecte par leur rôle de messager intracellulaire (Rada et Leto 2008). En effet, la production de ROS permet d'activer les protéases contenues dans les granules des polynucléaires et de stimuler le relargage extra-cellulaire de NET (neutrophils extracellular traps) (Bianchi 2009), complexes microbicides formés de granules protéique et de chromatine.

Par ailleurs, les ROS jouent également un rôle immunomodulateur, organisant la résorption de l'inflammation générée par l'agression infectieuse. En effet, ils stimulent la production de Nrf2 (Meissner 2010), facteur de transcription inhibiteur de l'inflammasomme. Ils favorisent l'externalisation de phosphatidyl-serine à la surface des polynucléaires neutrophiles, ce qui permettra leur phagocytose par les macrophages (Fadeel 2010). Enfin ils activent le facteur de transcription PParγ impliqué dans la reconnaissance et la digestion des cellules apoptotiques (Fernandez-Boyanapalli 2010).

Chez les sujets atteints de CGD, la NADPH est non fonctionnelle et les ROS sont produits en quantité insuffisante. Ceci est responsable d'un défaut à la fois de la réponse anti-infectieuse et de la réponse immunomodulatrice des cellules phagocytaires, défaut dont la traduction clinique est l'association d'infections sévères et de réactions inflammatoires disproportionnées.

Fig 2. **Principales actions des ROS produits par la NADPH oxydase dans une cellule phagocytaire.**




Les ROS ont d'une part une activité anti microbienne par une action microbicide directe, l'activation des granules azurophiles et des protéases du PNN (élastase, cathépsine G) et enfin par la stimulation du relargage des NET.
Les ROS ont également une activité immunomodulatrice en activant Nrf2 qui inhibe l'inflammasomme, en stimulant la production de Pparγ et de phosphatidyl-sérine qui favorisent la phagocytose des cellules apoptotiques
*NET : neutrophil extracellular traps*

## *1.3. Diagnostic*

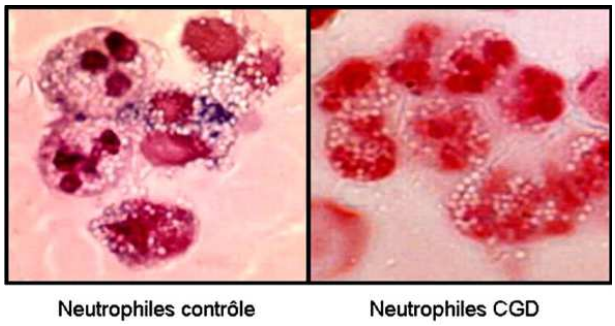
Le diagnostic de CGD associe étude fonctionnelle, biochimique et biomoléculaire des cellules phagocytaires et plus particulièrement des polynucléaires neutrophiles (Elloumi et Holland 2007).

### 1.3.A. Etudes Fonctionnelles

L'étude fonctionnelle évalue la production de ROS par des granulocytes activés. Plusieurs techniques de mesure sont disponibles, qui présentent des spécificités et contraintes différentes.

Le principal test de dépistage est le test au nitrobleu de tétrazolium « NBT test » (Ochs et Igo 1973). Le NBT est un colorant jaune qui est phagocyté par les granulocytes en même temps que les agents microbiens ou stimulants auxquels on les expose (endotoxine, staphylocoque, PMA phorbol myristate acétate). Une fois dans le phagosomme, le NBT va être réduit par les ions superoxyde en un composé bleu insoluble. Le comptage sur lame des cellules ayant réduit le NBT permet le diagnostic de maladie CGD.

*Figure 3*. **Diagnostic fonctionnel de la CGD par NBT test**.




Les neutrophiles des patients CGD ne produisent pas assez de ROS pour réduire le nitrobleu de tétrazolium qui garde sa couleur jaune (image de droite).
*D'après Stasia et al.*
« Chronic-granulomatous disease ». *La Revue De Médecine Interne. Stasia 2009 3*0(3): 221-232.

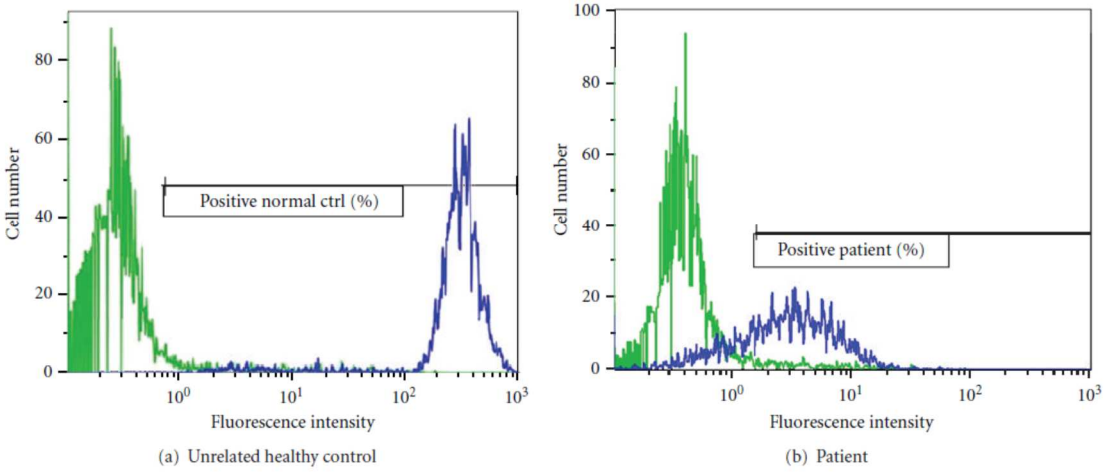
Ce test est subjectif, basé sur l'observation d'un nombre limité de cellules et peut être faussement normal dans les cas ou il existe une activité résiduelle de la NADPHoxydase. Ceci justifie qu'il soit confirmé par un autre test évaluant la production de ROS.

On peut s'aider du test de réduction du cytochrome c. Réalisé après purification des cellules mononuclées périphériques, il mesure, par spectrophotométrie, la réduction du cytochrome c par les ions superoxydes $O^{2-}$ produits dans les cellules phagocytaires stimulées par des agents particulaires ou solubles.

Enfin, on peut utiliser différentes sondes dont la fluorescence se modifie en présence de ROS. Ces techniques se réalisent à partir de sang total et la fluorescence est mesurée en cytométrie de flux. Celle utilisant la Dihydrorhodamine123 (DHR) est particulièrement fiable et simple,

en faisant une des techniques de référence. La DHR entre librement dans les phagocytes en même temps que les agents solubles auxquels on les expose et est oxydée par $H_2O_2$ en rhodamine123. Il faut toutefois tenir compte des faux négatifs de ces techniques dans les cas de déficit en myélopéroxydase (Perticarari 1994) (Roesler 1991).

*Figure 4*. **Diagnostic fonctionnel de la CGD par réduction de la Dihydrorhodamine-123**.




Les neutrophiles sont stimulés par du PMA en présence de DHR. La réduction de la DHR par la NADPH oxydase est mesurée par cytométrie de flux. A gauche le test chez un patient contrôle montre l'apparition d'un pic de fluorescence bien différencié correspondant à la DHR oxydée. A droite au contraire, chez le patient CGD, la fluorescence de la DHR insuffisamment oxydée réalise une courbe aplatie et partiellement décalée.

## 1.3.B. Etudes biochimiques et biomoléculaires

Ces tests fonctionnels pourront être confirmés par des tests biochimiques et biomoléculaires ciblant les mutations ou la production de chaque constituant de la NADPH oxydase.

On réalisera ainsi des expériences de Western Blot pour mettre en évidence la production des différentes glycoprotéines ou directement des recherches de mutation dans les gènes de ces constituants.

Il existe plusieurs formes de la CGD associées à des mutations dans chacun des gènes codant pour les cinq glycoprotéines du complexe NADPH oxydase (Roos 1996)**.**

La forme la plus fréquente est liée à une mutation du gène CYBB porté par le bras court du chromosome X et codant pour la protéine gp91*phox*. De transmission liée à l'X, elle touche très majoritairement les garçons et représente 70% des cas de CGD.

Il existe également des formes de transmission autosomique récessive associées à des mutations des autres composants de la NADPH :

- Mutation du gène NCF1 (neutrophil cytosolic factor 1) codant pour gp47*pho*x dans 25% des cas
- Mutation du gène CYBA codant pour p22*phox*
- Mutation du gène NCF2 codant pour p67*phox*
- Enfin un seul cas de mutation du gène NCF4 codant pour p40*phox* et un cas de mutation du gène RAC2 codant pour la protéine Rac2 ont été décrits jusqu'à présent (Matute 2009) (Ambruso 2000)**.**

Pour chaque gène, il peut s'agir de différents types de mutation :

- délétion, ou plus rarement insertion, de plusieurs paires de bases

- mutation ponctuelle faux-sens (décalage du cadre de lecture)

- mutation non-sens générant un codon stop

- ou encore mutation ponctuelle générant un défaut d'épissage de l'ARN messager.

Ces mutations sont responsables d'un défaut de production et de fonction variable d'un des composants de la NADPH oxydase. Il est possible que la protéine impliquée reste exprimée mais moins fonctionnelle que chez des sujets sains.

Dans différentes séries, il semble que le génotype de CGD liée à l'X soit associé à un moins bon pronostic, des infections sévères plus nombreuses, plus précoces et une survie moindre (Winkelstein 2000) (Martire 2008) (van den Berg 2009). Cependant, il apparaît désormais que

l'évolution de la maladie est plutôt liée à la fonctionnalité résiduelle de la NADPH oxydase quelle que soit la forme génétique. Liese et al. montraient que l'expression partielle du cytochrome b558 dans les formes liées à l'X était associée à moins d'infections sévères et à une meilleure survie que dans les formes autosomiques récessives (J. Liese 2000). Dans la série de Kuhns *et al*., une population de 287 patients était divisée en quartile en fonction de la quantité de ROS produite. Les patients dont les taux de ROS étaient les plus élevés avaient un meilleur taux de survie. La production résiduelle de ROS était plus importante lorsqu'il s'agissait d'une mutation faux-sens de gp91*phox* ou une mutation dans le gène de p47*phox* (Kuhns 2010)**.**

## *1.4 Manifestations cliniques*

La maladie est caractérisée par la récurrence d'épisodes infectieux et d'inflammation chronique touchant divers organes.

Manifestations infectieuses

Les infections restent, malgré la prophylaxie anti infectieuse, les principales manifestations de la maladie. Elles sont précoces, multiples et parfois sévères. Le taux moyen d'infection, rapporté à la durée de suivi, est environ de 0,3/an/patient (Holland 2010) (Martire 2008) (Marciano, Wesley 2004). Ce taux est resté stable au cours des dix dernières années.

Dans toutes les séries, les infections pulmonaires sont les plus fréquentes des infections, suivies par les adénopathies suppuratives, les abcès profonds (sous cutanés, hépatiques…), les ostéomyélites et les bactériémies (Tableau 1).

Les agents infectieux peuvent être des bactéries, le plus souvent catalase positives, comme Staphylocoque Aureus, Pseudomonas Aeruginosa, Nocardia, Burkholderia Cepacia, Salmonella ou des agents fungiques parmi lesquels le genre Aspergillus domine.

Les infections fongiques sont particulièrement fréquentes, précoces et sévères : dans la série française du CEREDIH, 42.6% de l'ensemble des patients, et 75% des sujets de plus de 30 ans, ont présenté au moins un épisode d'infection fungique invasive (IFI) au cours de leur vie

(Beauté 2010)**.** Elles affectent préférentiellement les poumons (90,6% des IFI avaient une localisation pulmonaire)**.** L'espèce la plus fréquemment isolée est *Aspergillus fumigatus* mais les infections à *Aspergillus nidulans* sont également fréquentes et quasi-exclusivement retrouvées dans la CGD. Une des caractéristiques cliniques de ces infections est leur caractère pauci-symptomatique au moment du diagnostic. Dans la série américaine du NIH, seulement 20% des patients étaient fébriles (BH Segal 1998); de même dans une série française, sur 29 infections fungiques invasives prouvées, seulement la moitié des patients présentaient des signes fonctionnels respiratoires et seulement un tiers de la fièvre (Blumental 2011)**.**

Le diagnostic est donc souvent évoqué sur des imageries thoraciques systématiques montrant des nodules ou masses multiples. Il est à noter qu'au contraire des aspergilloses survenant dans un contexte d'immunodépression chimio-induite, comme chez les patients allogreffés de moelle, le signe du halo autour des nodules pulmonaire est peu fréquent, témoignant d'une évolution plus granulomateuse et de moins d'angio-invasion. Par contre, l'extension de ces lésions à la paroi thoracique et aux organes de voisinage semble plus fréquente notamment dans le cadre d'infections à *Aspergillus nidulans* (Khanna 2005) (Blumental 2011)
La détection de l'antigène galactomannane sérique est très peu sensible pour le diagnostic d'aspergillose invasive et les autres tests microbiologiques comme la détection du 13βDglucan ou la PCR ne sont pas évalués dans la CGD, rendant souvent nécessaire le recours aux techniques invasives de diagnostic (lavage broncho alvéolaire, biopsie pulmonaire).

Tableau I. **Localisation des infections chez les patients CGD**

| | **Winkeltein (USA) N = 259** | **Van den Berg (UE) N = 429** | **Martire (Italie) N = 47** | **Jones (UK) N = 94** | **Hasui (Japon) N=221** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pneumopathie** | 80% | 64 % | 42,5% | 52% | 88,2% |
| **Abcès pulmonaire** | 16% | | 6% | | |
| **Abcès hépatique** | 26% | 32% | 21% | 29% | 46% |
| **Adénite** | 59% | 50% | 28% | 40% | 85,8% |
| **Abcès sous cutané** | 43% | 17% | 4% | ND | 77,6% |
| **Ostéomyelite** | 27% | 13% | 8,5% | 12% | 22,7% |
| **Bactériémie** | 21% | 20% | ND | 23% | 28,4% |

Pourcentage des patients présentant chaque type d'infection à partir des résultats extraits de cinq registres : américain, anglais, italien, européen et japonais. (Winkelstein 2000) (van den Berg 2009) (Martire 2008) (Jones 2008) (Hasui 1999) *ND : donnée non disponible.*

Manifestations inflammatoires

Parallèlement aux épisodes infectieux, l'histoire naturelle de la maladie est marquée par des manifestations inflammatoires chroniques dont la plus typique est la formation de granulomes. Ces granulomes peuvent se former dans divers organes et être responsables d'une morbidité majeure.

Le tube digestif est l'organe le plus touché par ces manifestations inflammatoires, concernant un tiers à 70% des patients (Marciano, Rosenzweig 2004**).** On peut observer des lésions obstructives, principalement sur l'œsophage et l'estomac, ou des diarrhées chroniques, fissures anales et fistules digestives mimant une maladie de Crohn. Comme dans les maladies inflammatoires chroniques des intestins, le traitement repose sur des corticoïdes, de la

sulfasalazine et la chirurgie est souvent nécessaire. Plus récemment, il a été montré l'efficacité de la thalidomide dans les manifestations corticorésistantes (Sokol 2009).

Le tractus urinaire est aussi fréquemment le siège d'une inflammation chronique, concernant près de 40 % des patients CGD (Walther 1992) (Aliabadi 1989) et se traduisant par des cystites chroniques ou une obstruction pouvant mener à l'hydronéphrose et l'insuffisance rénale.

Les phénomènes inflammatoires peuvent également concerner l'appareil ostéo-articulaire, mimant des tableaux de spondylarthropathie ou de polyarthrite rhumatoïde, la peau (granulomes cutanés) ou l'œil (choriorétinite).

Les manifestations inflammatoires pulmonaires existent mais elles sont peu décrites et probablement sous-estimées par rapport aux complications infectieuses.

Pourtant, plusieurs observations poussent à penser qu'elles sont fréquentes. Une étude sur 32 prélèvements chirurgicaux pulmonaires retrouve la présence de granulome sur toutes les pièces opératoires (Moskaluk 1994). Dans la série de Liese *et al.* : sur 39 patients suivis pendant 22 ans, 10% présentent des lésions de fibrose pulmonaire et 13% des lésions granulomateuses (J. Liese 2000). Chez des adultes, ces granulomes pulmonaires concernent jusqu'à 1/3 des patients et peuvent être responsables d'un trouble respiratoire restrictif (J.G. Liese 1996). Par ailleurs, plusieurs cas cliniques décrivent des tableaux de pneumopathie interstitielle diffuse en dehors de tout sepsis (Moghtaderi 2012). Mais l'identification de ces événements reste difficile car ils sont souvent liés à une infection respiratoire qui peut être en elle-même le facteur déclenchant d'une réaction inflammatoire disproportionnée. Par exemple Siddiqui *et al.* ont décrit en 2007 le cas de 9 patients présentant un tableau qu'il ont appelé « mulch pneumonitis » ou « pneumonie à la paille » : une pneumopathie fungique aigüe sous la forme d'infiltrats rapidement extensifs, témoin d'une inflammation majeure dans les suites d'une exposition massive à des composants végétaux (Siddiqui 2007).

Enfin, l'association à des pathologies dysimmunes a été rapportée : lupus systémique ou lupus discoïde, particulièrement fréquent chez les femmes vectrices, mais aussi purpura thrombopénique idiopathique ou myasthénie (Schäppi 2008) (De Ravin 2008) (Winkelstein 2000).

## *1.5. Traitements*

La prise en charge des patients CGD repose principalement sur la prévention des épisodes infectieux. La présentation de la maladie a été transformée depuis l'utilisation systématique d'une prophylaxie anti-infectieuse associant un anti bactérien trimetoprime-sulfamethoxasole (TMP-SMX, Bactrim®) et un anti-fungique, l'itraconazole (Sporanox®). Concernant le TMP-SMX, aucun essai randomisé n'a été réalisé mais plusieurs études rétrospectives montrent une réduction de l'incidence des infections sévères lors de son utilisation. Dans l'étude de Liese *et al.*, par exemple, les infections sévères bactériennes diminuent de 4,8 à 1,6 pour 100 patients par mois (J. Liese 2000)**.** L'utilisation de l'itraconazole repose lui sur une étude randomisée contre placébo montrant clairement son intérêt dans la réduction des infections fungiques (Brahm H Segal et Romani 2009)**.** De plus, Mouy *et al*. ont montré la supériorité de l'itraconazole sur le kétaconazole (Mouy 1994)**.**

Le traitement des infections doit être précoce. Ceci nécessite une surveillance régulière des patients, l'utilisation de techniques diagnostiques souvent invasives et la prescription de molécules anti-infectieuses à large spectre. Concernant les infections fungiques, l'amphotéricine B et le voriconazole restent actuellement les traitements de référence. Segal *et al.* ont montré l'efficacité du posaconazole dans les cas résistants au voriconazole chez 8 patients CGD (Brahm H Segal 2005)**.**

Il est parfois nécessaire de renforcer l'immunité du patient. L'interferon γ (IFN-γ) augmente l'activité NADPH oxydase des monocytes *in vitro*. Une étude randomisée multicentrique semble montrer une réduction de l'incidence des infections sévères dans le bras IFN-γ (The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group 1991) mais cet effet n'est pas retrouvé dans l'étude de Martire *et al.* (Martire 2008) et la mauvaise tolérance de ce traitement en limite souvent son utilisation. Par ailleurs on peut parfois avoir recours à la perfusion de granuleux à la phase aigüe d'une infection. Toutefois ces perfusions exposent au risque d'allo-immunisation et leur prescription est restreinte.

En ce qui concerne les manifestations inflammatoires, il est classique d'avoir recours à une corticothérapie. Dans les cas corticorésistants, la thalidomide a montré son efficacité sur les manifestations digestives et pulmonaires, sans toxicité majeure (Sokol 2009)(Noel 2013). L'utilisation d'autres immunosupresseurs ou immunomodulateurs (cyclophosphamide,

hydroxychloroquine, Immunoglobulines intraveineuses….) est effectuée au cas par cas et le recours à la chirurgie est parfois nécessaire.

Le traitement curatif de la maladie consiste en l'allogreffe de moelle. Compte-tenu de la morbi-mortalité de cette procédure, elle n'est réservée qu'à une frange de patients très sévères présentant des manifestations infectieuses ou inflammatoires résistantes aux thérapeutiques classiques. De très bons résultats sont obtenus chez les enfants greffés, avec normalisation de la fonction oxydase des granulocytes et une survie excellente (Martinez 2012)**.** Les résultats sont d'autant meilleurs qu'il existe un donneur HLA compatible apparenté et que le patient est asymptomatique au moment de la greffe (Seger 2002)**.**

## *1.6. Objectifs de l'étude*

Notre travail a pour but d'analyser les complications pulmonaires des patients adultes atteints de CGD. Pour cela nous avons mené une étude rétrospective sur une cohorte française de patients atteints de CGD et âgés de plus de 16 ans. Le but était de caractériser les situations infectieuses et non infectieuses auxquelles un pneumologue adulte pourrait être confronté chez ces patients et de préciser des spécificités de prise en charge.

En effet, grâce à l'amélioration du pronostic par les prophylaxies anti-infectieuses, la plupart des patients atteignent maintenant l'âge adulte. Pourtant il y a peu d'éléments dans la littérature sur les manifestations cliniques après l'âge de 16 ans, l'ensemble des séries disponibles mêlant population pédiatrique et adulte. La seule série décrivant spécifiquement des sujets adultes comportait 11 patients (> 13 ans) de diagnostic tardif, soit présentant une forme très particulière de CGD (J. G. Liese 1996)**.**

Nous avons peu d'informations sur l'évolution des infections, leurs caractéristiques et leurs conséquences au cours de l'histoire naturelle de la maladie.
Nous avons voulu décrire l'épidémiologie des infections pulmonaires, fungiques et bactériennes, au cours de la vie d'un adulte atteint de CGD, dégager des particularités cliniques et paracliniques de ces manifestations et évaluer l'impact des prophylaxies anti-infectieuses au long cours.

Nous avons également analysé les caractéristiques des complications respiratoires non infectieuses, peu décrites chez ces malades. Possiblement sous-estimées, elles pourraient être responsables d'une morbidité spécifique. Dans une population dont l'espérance de vie s'accroit, on s'attend à être confrontés plus souvent à ces complications qui demandent un traitement particulier.
Nous avons étudié l'incidence des complications respiratoires non infectieuses chez des sujets adultes atteints de CGD et nous avons décrit leurs caractéristiques cliniques, radiologiques, fonctionnelles, histologiques ainsi que leur particularité de prise en charge.

Enfin, nous avons cherché à identifier des facteurs de risque du développement des complications respiratoires au cours de la CGD, qu'elles soient infectieuses ou inflammatoires.
Nous avons étudié les corrélations génotype-phénotype concernant les manifestations pulmonaires de la CGD et la relation entre infection et inflammation au sein de l'appareil respiratoire.

# 2. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective visant à décrire les manifestations pulmonaires chez les patients adultes (≥ 16 ans) atteints de CGD.

## *2.1 Malades. Aspects réglementaires*

Aspects réglementaires et éthiques

Le CEREDIH, Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires, coordonne un réseau de 60 centres gérant des patients enfants ou adultes souffrant de déficit immunitaire primitif dans différentes régions françaises. Le centre administratif de ce réseau est situé à l'hôpital Necker, Paris. Il a été créé en Novembre 2005 et est associé à la base européenne ESID (European Society of Immunodeficiencies). Les objectifs du CEREDIH sont de mener des études observationnelles, de rassembler les compétences humaines et matérielles et de promouvoir la recherche clinique pour l'amélioration des connaissances et des compétences autour du sujet des déficits immunitaires. Le CEREDIH collige des registres de patients atteints de déficit immunitaire héréditaire ; la déclaration des cas est libre, par le médecin traitant ou le biologiste. La base de données du CEREDIH a été qualifée en tant que Registre par le Comité National des Registres Maladies Rares (expertise conjointe InVS/INSERM), label témoignant de la qualité que celui-ci attribue aux bases de données ayant une couverture nationale.

En ce qui concerne l'information des patients, conformément a la loi du 6 janvier 1978 relative a l'informatique, aux fichiers et aux libertés et à la loi du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, les patients ont été informés que des données les concernant allaient faire l'objet d'un traitement automatisé. Tous les patients avaient donné leur consentement écrit pour l'utilisation anonyme de leurs données médicales dans le cadre de ce réseau.

Cohorte d'étude

En Juillet 2011, le CEREDIH avait enregistré 174 patients atteints de CGD. Le diagnostic était posé par deux tests fonctionnels (nitrobleu de tétrazolium, chemiluminescence ou dihydrorhodamine) et le plus souvent confirmé par une étude moléculaire. Parmi ces 174 patients, nous avons sélectionné les sujets adultes, à savoir ceux ayant dépassé l'âge de 16 ans

(vivants ou décédés), soit 99 patients. Nous avons réussi à recueillir des informations médicales exploitables pour 73 de ces 99 patients, soit 74 % de la cohorte.

## *2.2. Données recueillies*

Les patients étaient suivis en majorité à l'hôpital Necker, Paris, mais également dans des centres de référence régionaux : Lyon (Hôpital Sud), Nîmes, Rennes, Angers, Nancy, Besançon, Reims, Toulouse.
La majorité des tests fonctionnels et moléculaires (48/67) étaient réalisés dans le laboratoire d'étude du Dysfonctionnement Immunitaire à l'hôpital Bichat, Paris.

L'ensemble du dossier (pédiatrique et adulte) des patients a été consulté sur leur lieu de suivi et les données médicales d'intérêt ont été extraites selon une grille de recueil prédéfinie.
Les principales informations recueillies ont concerné la description des épisodes infectieux et non infectieux respiratoires survenant après l'âge de 16 ans :

- âge de survenue
- statut concernant la prophylaxie anti-infectieuse
- manifestations cliniques
- description radiologique
- outils diagnostiques biologiques, microbiologiques, anatomopathologiques
- traitements entrepris et évolution

Les événements infectieux pouvaient être liés à des pathogènes bactériens ou fongiques. Les infections fungiques invasives étaient classées selon les recommandations de l'EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group) 2008 en 3 catégories : prouvée, probable et possible.
En ce qui concerne les événements respiratoires non infectieux, nous les avons identifiés selon la définition suivante :
Apparition d'une anomalie radiologique pulmonaire

- de résolution spontanée sans traitement anti-infectieux
- ou associée à un prélèvement anatomopathologique pulmonaire retrouvant des éléments inflammatoires (granulomes, inflammation interstitielle…) stérile.

- ou encore associée à un prélèvement anatomopathologique inflammatoire pulmonaire avec identification microbiologique en son sein mais répondant insuffisamment au traitement anti-infectieux et nécessitant l'ajout d'un traitement anti-inflammatoire.

Il est important de souligner qu'un soin tout particulier a été apporté à la recherche de pathogènes dans les prélèvements effectués, utilisant toutes les possibilités techniques disponibles au moment du geste (examen direct, culture, sérologie, antigénémie, PCR…).

Il a par ailleurs été recueilli, en vue d'établir des comparaisons, les événements respiratoires, infectieux et non infectieux, survenant avant l'âge de 16 ans et les événements extra respiratoires tout au long du suivi.
Enfin il a été noté le devenir des patients, le statut aux dernières nouvelles et la durée de suivi à l'âge adulte pour chaque patient (âge aux dernières nouvelles – 16).

Tous les patients dont la date des dernières nouvelles remontait à plus de cinq ans étaient exclus de l'analyse.

## *2.3. Analyses Statistiques*

Les résultats sont exprimés en moyenne et déviation standard (DS) ou médiane ± range.
Les analyses statistiques univariées ont été réalisées en utilisant des tests de comparaison non paramétriques : test de Mann-Withney, test de Wilcoxson ou test de Kruskall-Wallis associé à un post test de Dunns, en fonction des situations. Une différence significative était retenue pour une valeur de $p < 0,05$.
Les analyses mutlivariées ont été obtenues par une méthode de régression linéaire de Huber. Le modèle « optimal parcimonieux » est réalisé par une sélection pas à pas vers l'arrière. Le modèle contenant toutes les variables est d'abord ajusté. À chaque itération subséquente, la variable dont le coefficient de corrélation est le moins significatif est retirée du modèle. Les itérations sont poursuivies jusqu'à ce qu'il ne reste plus que des coefficients de corrélation significatifs.

# 3. RESULTATS

## *3.1. Données épidémiologiques*

**Nombre et Répartition**

En Juillet 2011, 96 patients adultes (ayant dépassé l'âge de 16 ans) atteints de CGD étaient répertoriés dans le registre du CEREDIH. Au cours du recueil, trois patients ont été ajoutés sur le registre soit un total de 99 patients adultes CGD au début de l'année 2013.

Nous avons pu exploiter les données médicales de 73 des 99 patients, soit 74% de la cohorte. Sur les 73 patients, 6 ont été exclus de l'analyse car l'ancienneté des dernières nouvelles excédait 5 ans. Notre échantillon d'étude était donc constitué de 67 patients adultes.

**Diagnostic moléculaire et fonctionnel**

Nous avons observé une nette prédominance masculine : 57 hommes pour 10 femmes. Ceci était cohérent avec le mode de transmission de la maladie.

- En effet, le mode de transmission de la CGD était lié à l'X dans 69% des cas, autosomique récessif dans 22% des cas et non connu pour 9% des patients.

Le type de mutation était majoritairement une mutation ponctuelle pour les formes liées à l'X (21/34) contrastant avec la prédominance des délétions ou insertions dans les formes autosomiques récessives (8/14).

- Parmi les mutations ponctuelles de la gp91*phox*, on dénombrait 3 mutations faux-sens, 11 mutations non-sens et 5 mutations entraînant un défaut d'épissage. Les mutations identifiées de la gp91*phox* étaient théoriquement responsables d'une absence totale de production de la protéine dans 23 cas et d'une production insuffisante dans 9 cas.

En ce qui concerne les tests fonctionnels, 80% des patients présentaient un NBT test effondré (0%) alors que 12% avaient un NBT entre 1 et 9% et seulement 8% avaient des résultats de NBT >10%.

**Evolution**

La durée de suivi à l'âge adulte (après 16 ans) était en médiane de 9 ans (range 1-43). Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes formes de transmission ni concernant l'âge de diagnostic qui était en médiane de 3 ans (range 0-39) ni concernant l'âge aux dernières nouvelles qui était en médiane de 25 ans (range 17-59). Seuls quatre patients avaient

été diagnostiqués à l'âge adulte (2 CGD autosomiques récessives, 1 liée à l'X et 1 de mode de transmission inconnue). Sept des 67 patients sont décédés (10%), principalement parmi les cas de CGD liés à l'X (6/7).

Quatre patients ont bénéficié d'une allogreffe de moelle. Celle-ci a toujours été réalisée dans l'enfance (respectivement à 4, 14, 5 et 14 ans). Elle a été effectuée du fait d'infections sévères dans 2 cas, de phénomènes inflammatoires résistants au traitement dans un cas et pour des manifestations associant infection et inflammation chez un patient. L'allogreffe a été réalisée alors que le patient était en rémission partielle dans 3 cas et encore en phase aigüe pour un patient. Après la greffe, les patients étaient guéris et n'ont plus présenté d'événement infectieux ou inflammatoire. Ces quatre patients allogreffés ont été exclus des analyses statistiques ultérieures afin de ne pas sous-estimer l'incidence des événements infectieux et inflammatoires.

Tableau II. **Caractéristiques démographiques, résultats du NBT-test et analyse biomoléculaire des 67 patients CGD adultes.**

| | Total (n = 67) | X-linked (n= 46 – 69%) | AR (n=15 – 22%) | UNK (n=6 – 9%) | Comparaison X linked *vs* AR |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sexe M/F** | 57/10 | 45/1 | 7/8 | 5/1 | |
| **Age au diagnostic** *(année) Médiane- range* | 3,08 (0-39) | 3,0 (0-22,7) | 4,33 (0-30) | 3,75 (0.75-39) | ns |
| **Age aux dernières nouvelles** *(année) Médiane - range* | 25 (17-59) | 25 (17-46) | 28,5 (18-59) | 24,5 (19-40) | ns |
| **Décès** | 7 | 6 | 0 | 1 | |
| **Durée de suivi à l'âge adulte** *(année) Médiane - range* | 9 (1-43) | 9 (1-30) | 12 (2-43) | 8,5 (3-24) | ns |
| **Patients greffés** | 4 | 1 | 2 | 1 | |
| **NBT test (N-%)** | n =57 | n =41 | n=14 | n =2 | |
| 0% | 46 (80%) | 31 | 13 | 1 | |
| 1-9% | 7 (12%) | 5 | 1 | 1 | |
| ≥10% | 5 (8%) | 5 | 0 | 0 | |
| **Type de mutation (N-%)** | | | | | |
| - mutation ponctuelle | 27 (40%) | 21 | 6 | | |
| - délétion, insertion | 21 (31%) | 13 | 8 | | |
| - inconnue | 19 (28%) | 12 | 1 | | |

*X-linked : transmission liée à l'X. AR : Transmission Autosomique récessive.*
*UNK : unknown, mode de transmission inconnu*
*NBT test : test au nitrobleu de tétrazolium*

**Evénements respiratoires**

- Parmi les 63 patients CGD, 53 (84%) avaient présenté au moins un événement respiratoire au cours de leur vie : 51 (81%) au moins une infection respiratoire et 23 (36%) au moins une manifestation non infectieuse pulmonaire.

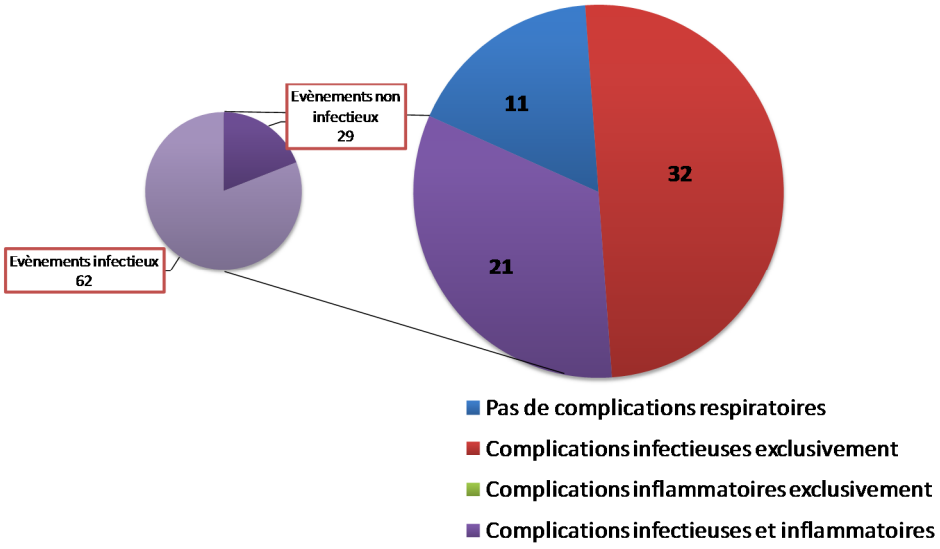
Néanmoins, 11 patients n'avaient présenté aucune complication respiratoire au cours de leur suivi (7 CGD liées à l'X, 3 autosomiques récessives et 1 mode de transmission non connu).

- Après l'âge de 16 ans : 2/3 des patients avaient présenté un événement respiratoire.

Seuls 19 patients (30%) n'avaient fait ni infection ni inflammation (11 CGD liée à l'X, 6 autosomiques récessives et 2 non connues). Parmi eux, 10 avaient présenté des infections avant 16 ans mais seulement 2 avaient présenté un épisode respiratoire non infectieux dans l'enfance.

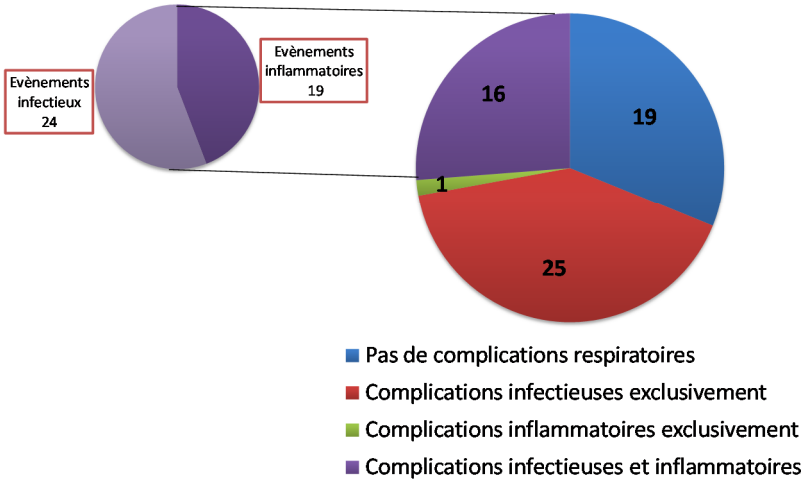
25 patients (39%) avaient fait des infections mais aucun événement respiratoire non infectieux après l'âge de 16 ans. A l'inverse, seul 1 patient avait présenté des événements respiratoires non infectieux mais aucune infection à l'âge adulte.

Fig 5. **Proportion de patients ayant présenté une complication respiratoire au cours de leur vie (enfance et âge adulte)**




Bleu : patients n'ayant présenté aucune complication respiratoire n = 11
Rouge : patients ayant présenté des complications respiratoires infectieuses exclusivement n= 32
Vert : patients ayant présenté des complications respiratoires inflammatoires exclusivement n= 0
En violet : patients ayant présenté des complications à la fois infectieuses et inflammatoires n = 21
Le cercle violet représente la proportion des événements infectieux et non infectieux chez ces patients

Fig 6. **Proportion de patients ayant présenté une complication respiratoire à l'âge adulte**




Bleu : patients n'ayant présenté aucune complication respiratoire n = 19
Rouge : patients ayant présenté exclusivement des complications respiratoires infectieuses n= 25
Vert : patients ayant présenté exclusivement des complications respiratoires inflammatoires n= 1
Violet : patients ayant présenté des complications à la fois infectieuses et non infectieuses n = 16
Le cercle violet représente la proportion des événements infectieux et non infectieux chez ces patients.

- Dans notre population, le taux d'événements infectieux toute localisation confondue, était en moyenne de 0,22/patient/an (DS : 0,12) et celui des infections respiratoires de 0,08/patient/an (DS : 0,07).

Le taux moyen d'événements inflammatoires en général était de 0,08/patient/an (DS : 0,07) et celui des évènements respiratoires non infectieux était de 0,02/patient/an (DS : 0,03).

- Avant l'âge de 16 ans : nous avons relevé 69 événements respiratoires (infectieux et non infectieux confondus) chez 34 patients, ce qui correspond à un taux annualisé moyen de 0,07 (DS : 0,08)

- A l'âge adulte : 81 événements respiratoires sont survenus chez 41 patients soit un taux annualisé moyen de 0,22 (DS : 0,37). Il y avait significativement plus d'événements respiratoires après l'âge de 16 ans, p =0,0003. Cette différence se retrouvait dans le sous-groupe de CGD liée à l'X mais pas dans celui des CGD autosomiques récessives. Par contre il n'y avait pas de différence significative concernant l'incidence des événements respiratoires

entre les groupes liés à l'X et autosomique récessive, que ce soit dans l'enfance ou à l'âge adulte.

- En ce qui concerne les infections respiratoires, il y a eu 62 événements avant l'âge de 16 ans et 61 après l'âge de 16 ans, soit des taux annualisés de 0,06 et 0,18 respectivement. Il y avait significativement plus d'infections à l'âge adulte, p = 0,02. Cette différence se retrouvait pour les infections fungiques en particulier (0,03 infections fungiques/patient/an avant 16 ans vs 0,11 après 16 ans, p =0,04) et dans le sous groupe des CGD liées à l'X mais ni pour les formes autosomiques récessives ni pour les infections bactériennes.

- Enfin, 10 événements respiratoires non infectieux sont survenus avant l'âge de 16 ans (taux annualisé moyen 0,01 – DS 0,02) et 20 après l'âge de 16 ans (taux annualisé moyen 0,05 – DS 0,14), ce qui correspond à une différence statistiquement significative (p = 0,004). A nouveau cette différence d'incidence se retrouve dans le sous-groupe de CGD liées à l'X mais pas dans celui des CGD autosomiques récessives.

Tableau III. **Evènements respiratoires (infectieux et non infectieux) avant et après l'âge de 16 ans, en fonction du mode de transmission de la CGD**

| EVENEMENTS RESPIRATOIRES | Avant 16 ans | | | | Après 16 ans | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total | X-linked | AR | UNK | Total | X-linked | AR | UNK |
| **Infections Totales**<br>*- Nbre*<br>*- Taux annualisé moyenne (DS)* | 62<br>0,06 (0,07)* | 42<br>0,06 (0,07) # | 11<br>0,05 (0,06) | 9<br>0,11 (0,17) | 61<br>0,18 (0,34)* | 43<br>0,19 (0,36) # | 11<br>0,06 (0,08) | 7<br>0,33 (0,45) |
| **Infections fungiques**<br>*- Nbre*<br>*- Taux annualisé moyenne (DS)* | 31<br>0,03 (0,06)* | 20<br>0,03 (0,05)# | 4<br>0,02 (0,03) | 7<br>0,09 (0,14) | 30<br>0,11 (0,31)* | 23<br>0,14 (0,36)# | 6<br>0,02 (0,03) | 1<br>0,07 (0,15) |
| **Infections bactériennes**<br>*- Nbre*<br>*- Taux annualisé moyenne (DS)* | 31<br>0,03 (0,04) | 22<br>0,03 (0,04) | 7<br>0,03 (0,04) | 2<br>0,02 (0,03) | 31<br>0,068 (0,14) | 20<br>0,05 (0,12) | 5<br>0,04 (0,07) | 6<br>0,26 (0,34) |
| **Inflammation**<br>*- Nbre*<br>*- Taux annualisé moyenne (DS)* | 10<br>0,01 (0,02)** | 9<br>0,012 (0,02)## | 0<br>0,00 (0,00) | 1<br>0 ,01 (0,03) | 20<br>0,05 (0,14)** | 17<br>0,06 (0,17)## | 3<br>0,01 (0,02) | 0<br>0,00 (0 ,00) |

Les résultats sont exprimés en nombre d'événements et en moyenne + DS (déviation standard) de taux annualisé (nombre d'événement par patient par année de suivi). *,# : p<0.05 *,## : p<0.01

## *3.2. Evénements respiratoires infectieux*

Avant l'âge de 16 ans, il a été relevé 62 infections respiratoires dont 31 infections fungiques. Après l'âge de 16 ans, le nombre d'infections respiratoires était de 61 dont 30 infections fungiques.

En comparaison, le nombre d'infection extra-respiratoire dans l'enfance était de 137; 1 seul patient n'avait présenté aucune infection extra-respiratoire avant 16 ans. Après l'âge de 16 ans, nous avons relevé 70 infections extra-respiratoires, principalement cutanées (n=25), digestives (n=17) et ganglionnaires (n =14).

### 3.2.A. Pneumopathies bactériennes

Nous avons dénombré 31 pneumopathies bactériennes survenues chez 23 patients. Parmi ces 23 patients, 10 n'avaient pas fait d'infection respiratoire dans leur enfance mais ils avaient tous présenté au moins un épisode d'infection extra-respiratoire auparavant. L'âge médian de la première pneumopathie chez ces patients était de 27,7 ans (16-47 ans).

Le germe était identifié dans 20 cas sur 31 (64%) : 5 mycobactéries (2 *M. Tuberculosis* et 3 mycobactéries non tuberculeuses), 3 *Burkholderia Cepacia*, 2 *Nocardia*, 2 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Streptococus*, 2 *Staphylocoque aureus*, 1 *Serratia*, 1 *Mycoplasma pneumoniae*, 1 *Salmonella non typhi*, 1 *Haemophilus influenza*, 1 *Brahmanella catharra*lis. L'identification microbiologique a été obtenue dans 2 cas par analyse d'un ECBC, dans 3 cas par hémoculture, chez 6 patients par analyse du lavage broncho-alvéolaire, dans 1 cas par biopsie pulmonaire et dans 3 cas par la biopsie d'un autre site (adénopathie ou abcès hépatique) ; le mode de diagnostic n'a pas pu être précisé pour les 5 cas restant.

La sémiologie clinico-radiologique la plus fréquente était celle d'une pneumopathie condensante alvéolaire (20/31) mais l'on notait également 3 pneumopathies excavées, 2 pleurésies, 1 pneumopathie interstitielle et 5 cas, à part, d'infection à mycobactérie.

Le statut concernant la prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse était connu chez 28 patients : 27/28 patients (96%) avaient présenté une pneumopathie bactérienne alors qu'ils recevaient du TMP-SMX (Bactrim®).
Les signes cliniques étaient classiques : fièvre chez 18/29 patients, signes fonctionnels respiratoires 17/29, et fièvre ou signes fonctionnels respiratoires chez 28 patients (90%). On notera que un tiers des patients était apyrétique au moment du diagnostic. Par ailleurs, 6 patients (20%) se plaignaient de douleur thoracique. 3 sujets ont développé une insuffisance respiratoire aigüe et sont décédés (1 infection à *Klebsiella* concomitante d'une aspergillose invasive, 1choc septique et SDRA, syndrome de défaillance respiratoire aigüe, lié à un streptocoque et 1 choc septique lié à *B.Cepacia*).

Biologiquement, la CRP était élevée (moyenne : 105,9 UI, DS 89, n=18). Par contre les taux sanguins des polynucléaires neutrophiles (PNN) restaient dans les valeurs normales (moyenne : 6,7 $10^9$/ml, DS 3, n=17) ainsi que les plaquettes (moyenne 302 000 /ml, DS 15 000, n=15) et les phosphatases alcalines (moyenne : 269 UI, DS 326, n=11).

L'évaluation scannographique initiale était disponible pour 13 épisodes. Les principaux aspects radiologiques au moment du diagnostic étaient : consolidation (10/13) et nodules (6/13). On retrouvait également un aspect de verre dépoli dans 5 cas, des réticulations dans 2 cas et des dilatations de bronches chez 2 patients. Sept scanners de réévaluation après arrêt du traitement antibiotique étaient disponibles, sur lesquels trois patients gardaient des séquelles radiologiques de l'épisode infectieux.

Les résultats de l'immunophénotypage du lavage broncho-alvéolaire n'étaient disponibles que pour 7 patients. La cellularité était en moyenne de 419 428 /ml (DS 371 700), avec en moyenne 38% macrophages, 38% de lymphocytes, 21% de PNN et 6% d'éosinophiles.

Le recours à la biopsie pulmonaire a été nécessaire dans 4 cas pour étayer le diagnostic. Elle a été réalisée en moyenne 2 mois après le début des symptômes.

Le traitement a souvent comporté plusieurs lignes d'antibiotiques (1,8 lignes en moyenne) principalement en association (seulement 9 monothérapies sur 51). Les principales molécules utilisées ont été les pénicillines (24/51), les céphalosporines de 3ème génération (11/51), les

fluoroquinolones (10/51), les carbapénèmes (9/51) et les glycopeptides (9/51). Dans 11 cas, un traitement antifungique a été associé au traitement antibiotique. Par ailleurs 1 patient a reçu des injections d'IFNγ et un patient des perfusions de granuleux. Enfin le recours à un drainage chirurgical (pleural) a été nécessaire pour deux patients (Tableau IV).

Tableau IV. **Données cliniques, biologiques et thérapeutiques concernant les événements infectieux respiratoires bactériens et fungiques après l'âge de 16 ans.**

| | **Agent fungique** | **Agent bactérien** |
|---|---|---|
| **Nombre événements** | 30 | 31 |
| **Prophylaxie anti-infectieuse** | Itraconazole : 24/29 | TMP-SMX : 27/28 |
| **Fièvre ou signe fonctionnel respiratoire** | 17/27 (63%) | 26/29 (90%) |
| **Atteinte paroi thoracique** | 5 | 0 |
| **Insuffisance respiratoire aigüe** | 2 | 3 |
| **Décès** | 4 | 3 |
| **Biologie** | | |
| - Polynucléaires neutrophiles (gigal/l) | 6,0 (3,5) | 6,7 (3,1) |
| - CRP (mg/l) | 68,1 (84,6) | 105,9 (89,6) |
| - Plaquettes ($10^3$/l) | 296,6 (116,7) | 302,2 (125,2) |
| **Lavage broncho-alvéolaire** | | |
| Cellularité | 674 759 (1 186 706) | 419428 (371710) |
| Macrophages | 43 % | 38 % |
| PNN | 22,7 % | 21,5 % |
| Lymphocytes | 36,2 % | 37,8 % |
| Eosinophiles | 7,0 % | 6,4 % |
| **Traitements** | | |
| Lignes de traitement | 2,2 | 1,8 |
| Traitements associés | 11 | 4 |
| - IFNγ | 7 | 1 |
| - Granuleux | 5 | 1 |
| - Chirurgie | | 2 |
| - Immunomodulateurs | 8 | 0 |

### 3.2.B. Pneumopathies fungiques

Trente pneumopathies fungiques sont survenues après l'âge de 16 ans chez 23 patients.
Selon les recommandations EORTC/MSG 2008, ces infections fungiques invasives ont été classées entre les catégories suivantes :
- certain : 5
- probable : 12
- possible : 12

L'identification du champignon a été obtenue dans 14 cas sur trente. Il s'agissait principalement d'infection à Aspergillus (13 cas – 43,3% des infections fungiques)
- *Aspergillus fumigatus* : 7 (23,3%)
- *Aspergillus nidulans* : 5 (16,6%)
- *Aspergillus tereus* : 1 (3,3%)
- *Gesomithia argillacae* : 1 (3,3%)
- 4 champignons filamenteux non identifiés

Aucun cas d'infection respiratoire à levures n'a été relevé.
Le champignon était identifié dans les crachats pour 1 patient, dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire dans 8 cas et par une biopsie pulmonaire ou d'une collection sous-cutanée thoracique dans 5 cas.
La sérologie aspergillaire était positive 22 cas sur 26 (84%) alors que l'antigénémie aspergillaire était toujours négative (15/15) au moment du diagnostic.

Une grande majorité des patients, 24/29 (83%) recevaient de l'itraconazole en prophylaxie au moment de l'infection fungique. Le taux sérique de résiduel d'itraconazole a été disponible pour 7 patients : il était en dessous des seuils recommandés pour 5 de ces 7 patients.

Au moment du diagnostic, seuls 13 sur 27 patients présentaient de la fièvre (48%), 13/27 (48%) des signes fonctionnels respiratoires et 17/27 (63%) de la fièvre ou des signes fonctionnels respiratoires. Par ailleurs, 5 patients (16,6%) se plaignaient de douleurs thoraciques et un patient présentait une hémoptysie (Tableau IV).

Une atteinte de la paroi thoracique était notée dans six cas : 3 atteintes costales (1 *Asp nidulans* et 2 champignons non indentifiés), 2 masses sous-cutanées thoraciques (*Asp nidulans* et *Geosmithia*), une compression de l'artère sous-clavière (champignon non indentifié). Chez cinq patients, l'évolution a été compliquée par la survenue d'abcès cérébraux.

Biologiquement, les données étaient peu discriminantes. En moyenne, le taux des PNN ne s'élevait pas (moyenne 6,0 giga/l), la CRP restait peu élevée (moyenne 68,1 mg/l), les taux de plaquettes (moyenne 296 600/l) et de phosphatases alcalines (moyenne 183 UI/l) restaient dans les valeurs normales.

Neuf patients ont eu une évaluation fonctionnelle respiratoire au moment de l'infection fungique : normale chez 3 patients, retrouvant un trouble ventilatoire obstructif chez un patient et un trouble ventilatoire restrictif chez 5 patients (dont 3 préexistaient mais s'aggravaient au moment de l'infection).

Un scanner thoracique a été réalisé au moment du diagnostic chez 23 malades (Annexe 1). Les principaux aspects radiologiques étaient des consolidations (20/23) et des nodules (12/23). Il n'a pas été observé de nodule avec halo. On observait également des réticulations (10/23) et des plages de verre dépoli (11/23). Nous disposions de 9 scanners de réévaluation, réalisés après arrêt du traitement. Ils présentaient tous des séquelles de l'épisode, principalement à type de lésions rétractiles, d'épaississements des septas et de dilatations des bronches.

L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire montrait une cellularité élevée (moyenne 674 759 cell/ml, DS 1 186 706, n = 11), avec en moyenne : 43% macrophages, 36 % lymphocytes, 23% de PNN et 7% d'éosinophiles.

Une biopsie pulmonaire a été réalisée dans 1/3 des cas (10/30). Elle a permis la mise en évidence d'un agent fungique dans 6 cas sur 10. Il y avait autant de biopsies trans-thoraciques sous scanner que de biopsies chirurgicales.

Le nombre de lignes thérapeutiques était important (2,3 en moyenne). Il s'agissait en majorité de monothérapie (41/68 lignes) même en première ligne (22/30 monothérapies en 1ère ligne). Le choix des traitements a évolué en fonction des molécules disponibles et de la mise sur le marché de nouveaux antifungiques. Avant l'année 2000, l'amphotéricine B était toujours présente en traitement de première ligne (7/7) alors qu'elle n'était plus utilisée que dans 1/3 des cas d'infections fungiques après l'année 2000. Le voriconazole était largement utilisé en première ligne après l'année 2000 (14/23) alors que la flucytosine disparaîssait des thérapeutiques. Dans trois cas, le posaconazole a été utilisé en première ligne, dont deux en monothérapie (Tableau V).

Le traitement était prolongé avec une médiane de durée de traitement à 307 jours (écart : 30-730).

Nous avons relevé 10 cas de toxicité médicamenteuse menant à un changement de traitement après la première ligne : 3 cas d'altération de la fonction rénale, 3 cas d'effets indésirables cutanés et 2 cas altérations du bilan hépatiques liés au voriconazole, un cas de cytopénie et un problème d'interaction médicamenteuse.

Enfin, 11 cas ont nécessité l'utilisation de traitements associés :

- 7 patients ont reçu des injections d'IFNγ
- 5 patients ont reçu de perfusions de granuleux
- 8 patients ont été traités par immunomodulateurs : 4 par corticoïdes, 2 par thalidomide et 2 par hydroxychloroquine.

Ces infections fungiques ont évolué dans 20 cas vers la rémission, 6 cas ont été des échecs de traitements (dont 5 ont abouti au décès) et quatre patients étaient en cours de traitement au moment du recueil. Parmi les cinq patients décédés, trois sont morts d'abcès cérébraux fungiques et deux dans un contexte de défaillance respiratoire liée à une aspergillose.

Tableau V. **Caractéristiques cliniques et thérapeutiques des infections fungiques invasives en fonction du type de champignon et de la date de l'infection**

| | **Total** N=30 | *Aspergillus fumigatus* N=7 | *Aspergillus nidulans* N=5 | **Avant 2000** N=7 | **Après 2000** N=23 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Technique diagnostique** | | | | | |
| - ECBC | 2 | 1 | 0 | | |
| - LBA | 10 | 4 | 3 | | |
| - Biopsie pulmonaire | 6 | 2 | 2 | | |
| - radio-clinique | 12 | | | | |
| **Extension** | | | | | |
| - Paroi thoracique | 5 | 0 | 2 | | |
| - Abcès cérébraux | 5 | 1 | 1 | | |
| **Nombre de lignes de traitement** (moyenne) | 2.3 | 1.7 | 2.6 | 2.4 | 2.2 |
| **Monothérapie en 1ère ligne** | 22 | 4 | 3 | 4 /7 | 18/23 |
| **Traitement de 1ère ligne** | | | | | |
| - Amphotéricine B | 15 | 4 | 3 | 7 | 8 |
| - Voriconazole | 14 | 4 | 3 | 0 | 14 |
| - Posaconazole | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| - Flucytosine | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 |

## *3.3. Evènements respiratoires non infectieux*

Nous avons identifié 20 événements respiratoires non infectieux survenus après l'âge de 16 ans chez 18 patients (28% des patients).
Trois de ces 20 événements correspondaient à des exacerbations aigües d'une pneumopathie interstitielle connue alors que les autres étaient de nouvelles complications.
Parmi ces 18 patients, 5 avaient déjà présenté un épisode respiratoire non infectieux dans l'enfance.

En comparaison, il a été relevé 37 événements inflammatoires extra-respiratoires avant l'âge de 16 ans chez 25 de ces patients. Après l'âge de 16 ans, 60 épisodes inflammatoires extra respiratoires sont survenus : digestifs (n=26), cutanées (n =16), urinaires (n=5) ou cérébrales (n=4).

L'âge du premier épisode inflammatoire à l'âge adulte était en médiane de 21,7 ans (9,3-56).
Il n'y avait pas de différence significative entre les formes liées à l'X et les formes autosomiques récessives en ce qui concerne l'incidence de ces événements ni l'âge de survenue du premier épisode.

Le diagnostic de ces épisodes respiratoires non infectieux a nécessité la réalisation d'une biopsie pulmonaire (par scanner ou chirurgicale) dans près de la moitié des cas (9/20). Il s'agissait de biopsies réalisées pour bilan de masse pulmonaire persistante et jamais dans le cadre d'une pneumopathie interstitielle. L'aspect histologique le plus fréquent était celui de granulomes sans nécrose caséeuse (6/9) associés à un infiltrat inflammatoire interstitiel (5/9) et parfois des micro abcès de polynucléaires neutrophiles ou d'éosinophiles (3/9). Il a été rapporté des lésions de bronchiolite dans un cas et des macrophages pigmentés dans un cas précédemment rapporté (Khaldi 2009).

Huit des 20 épisodes respiratoires non infectieux étaient concomitants d'une infection, majoritairement une aspergillose (7/8).

Des signes fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic ont été retrouvés chez 13 patients (65%). Les autres cas ont été dépistés lors d'une surveillance radiologique systématique.

Nous avons analysé 17 scanners réalisés au moment du diagnostic. On observait un aspect de réticulations dans 10 cas, de consolidation chez 9 patients, de plage de verre dépoli dans 6 cas et de dilatations de bronches (toujours associées à d'autres lésions) sur 7 scanners (annexe 2). Il persistait de séquelles radiologiques après traitement sur tous les 9 scanners de réévaluation. Au total, il n'y avait pas de tableau radiologique spécifique :

- pneumopathie interstitielle pure (réticulations et verre dépoli sans consolidation, ou micronodules isolés) : 7 cas.
- masse pulmonaire isolée (consolidation, micronodules mais pas de réticulation) : 2 cas.
- aspect mixte : 8 patients.

Des EFR étaient disponibles chez 12 patients au moment du diagnostic. Elles objectivaient un trouble ventilatoire restrictif dans 7 cas, un trouble ventilatoire obstructif dans 2 cas et 3 EFR restaient dans les limites de la normale. Pour 2/9 patients présentant un trouble ventilatoire restrictif, celui-ci préexistait mais s'aggravait au moment de l'épisode.

Les résultats de l'analyse du liquide du lavage broncho-alvéolaire différaient peu de ceux des épisodes infectieux : cellularité élevée (moyenne 711 745, DS 706 029, n=11), 48% de macrophages, 30% de lymphocytes, 19% de PNN et 3% d'éosinophiles.

Un traitement immunomodulateur a été nécessaire dans 12 cas. Il s'agissait principalement de corticoïdes (8/12), seuls ou en association. Il a été également utilisé de la thalidomide chez 4 patients, de l'hydroxychloroquine pour 2 patients, du méthotrexate et des immunoglobulines intra veineuses dans deux cas et du cyclophosphamide, du cellcept ou du rituximab dans un cas résistant. Les associations thérapeutiques les plus fréquentes ont été cortocoïdes-thalidomide et thalidomide-hydroxychloroquine. Huit patients n'ont pas nécessité de traitement spécifique du fait d'une guérison spontanée.

Tableau VI. **Caractéristiques des événements respiratoires non infectieux à l'âge adulte en fonction du mode de transmission de la CGD**

| EVENEMENTS NON INFECTIEUX | Total | X linked | AR ou UNK |
|---|---|---|---|
| **Nombre patients** | 18 (28%) | 14 | 4 (p47 : 3, UNK : 1) |
| **Nombre événements** | 20 | 16 | 4 |
| **Age 1er episode** *(médiane-range)* | 21,7 (9,3-56) | 20,7 (8,3-38,3) | 28,3 (16,1-56) |
| **Diagnostic**<br>- radio-clinique<br>- histologique | <br>11<br>9 | <br>9<br>7 | <br>2<br>2 |
| **Infection concomitante** | 8 (40%) | 5 (5 asp) | 3 (2 asp, 1 bact) |
| **Signes fonctionnels respiratoires** | 13 (65%) | | |
| **Scanner**<br>N = 17 | - Consolidations : 9<br>- Réticulations : 10<br>- Verre dépoli : 6<br>- Bronchectasies : 7 | | |
| **EFR**<br>N = 12 | TVR : 7 /12<br>TVO : 2 / 12<br>Normales : 3/12 | | |
| **LBA**<br>N= 11 | Cellularité : 711 545,5 /ml<br>Lymphocytes : 30%<br>PNN : 19%<br>Macrophages : 48%<br>Eosinophiles : 3% | | |
| **Histologie**<br>N =9 | Granulome : 6<br>Inflammation interstitium : 5<br>Micro abcès à eosinophiles ou PNN : 3 | | |
| **Taitements immunomodulateurs**<br>N =12 | Corticoïdes : 8<br>Thalidomide : 4<br>Méthotrexate : 2<br>Cyclophosphamide : 1<br>Rituximab : 1<br>Cellcept : 1<br>Immunoglobulines IV : 1<br>Hydroxychloroquine : 4 | | |

*TVR : trouble ventilatoire restrictif TVO : Trouble ventilatoire obstructif*

## *3.4. Facteurs influençant la survenue des événements respiratoires chez les patients atteints de CGD*

Dans un second temps, après cette analyse descriptive, nous avons recherché d'éventuels facteurs qui favoriseraient ces événements respiratoires, infectieux ou non infectieux, à l'âge adulte. Pour cela, nous avons mené des tests statistiques sur un nombre restreint de variables d'intérêt, à la fois en analyse univariée et multivariée.

### 3.4.A. Analyse univariée

**- En fonction de l'âge au diagnostic**

Les patients dont l'âge au diagnostic était de moins de 3 ans (n=28) ont présenté significativement plus d'infections respiratoires à l'âge adulte (taux annualisé moyen 0,26 *vs* 0,09 – p=0,048). En revanche, on ne retrouvait pas de corrélation entre l'âge au diagnostic et le type d'infection respiratoire (bactérienne ou fungique) ni avec le nombre d'événements respiratoire non infectieux.

**- En fonction du mode de transmission de la CGD**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant l'incidence des infections ou des événements non infectieux respiratoires à l'âge adulte entre les deux formes de CGD, liée à l'X ou autosomique récessive.

**- En fonction du type mutation :**

Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-types de mutation (délétion ou insertion vs mutation ponctuelle) que ce soit dans la forme de CGD liée à l'X ou autosomique récessive, et ceci concernant aussi bien l'incidence des infections que des événements respiratoires non infectieux dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Tableau VII. **Evénements respiratoires (infections pulmonaires totales et événement non infectieux) avant et après l'âge de 16 ans en fonction du type de mutation**

| | X- linked | | | | AR | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Avant 16 ans | | Apres 16 ans | | Avant 16 ans | | Après 16 ans | |
| | Mutation | Délétion | Mutation | délétion | Mutation | Délétion | Mutation | Délétion |
| **Infections totales** | | | | | | | | |
| *- Nbre* | 24 | 8 | 18 | 13 | 2 | 9 | 3 | 8 |
| *- Taux annualisé moyenne (DS)* | 0,07 (0,07) | 0,04 (0,04) | 0,19 (0,43) | 0,20 (0,28) | 0,02 (0,03) | 0,07 (0,07) | 0,07 (0,10) | 0,05 (0,08) |
| **Evénement non infectieux** | | | | | | | | |
| *- Nbre* | 5 | 3 | 11 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| *- Taux annualisé moyenne (DS)* | 0,015 (0,03) | 0,016 (0,03) | 0,09 (0,21) | 0,02 (0,04) | 0,00 (0,00) | 0,00 (0,00) | 0,00 (0,00) | 0,02 (0,03) |

Les résultats sont exprimés en nombre d'événements et en moyenne et DS de taux annualisé (nombre d'événements par patient par année de suivi)

Dans le sous groupe de patients atteints de CGD de transmission liée à l'X, nous avons étudié l'impact du type de mutation ponctuelle (mutation faux sens, non sens ou défaut d'épissage), ainsi que celui de l'expression résiduelle théorique de la protéine gp91*phox* (évaluée en fonction du type de mutation identifiée) sur l'incidence des événements respiratoires.

Les mutations entraînant un défaut d'épissage sont associées à un taux d'infections respiratoires plus important que les mutations faux sens (taux annualisé moyen 0,3 *vs* 0,18 - p = 0,04).

Les mutations non sens sont toutes responsables d'une absence totale de production de la protéine gp91, soit $gp91^0$. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes $gp91^0$ et $gp91^+$ (expression résiduelle théorique de gp91*phox*) en ce qui concerne l'incidence des événements respiratoires, infectieux ou non infectieux.

**- En fonction des résultats du NBT**

De façon inattendue, le fait d'avoir un NBT test relativement conservé ne semble pas protéger des infections ou événement non infectieux pulmonaires (tableau 7).

En effet le groupe de patients ayant un résultat de NBT test ≥ 10% ne présentait pas moins d'infections ou d'événements non infectieux respiratoires que les autres. Au contraire, ils ont développé significativement plus d'infections fungiques après l'âge de 16 ans que ceux qui avaient un NBT test effondré (taux annualisé moyen 0,44 *vs* 0,10 - p = 0,05). Cette relation a

été confirmée par des tests de corrélation entre NBT et infections fungiques : $r^2 = 0,25$ $p = 0,07$.

Tableau VIII. **Evénements respiratoires (infections pulmonaires totales, infections pulmonaires fongiques et événements non infectieux) avant et après l'âge de 16 ans en fonction des résultats du NBT test**

| | Avant 16 ans | | | Apres 16 ans | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Résultat NBT test** | 0% (n=43) | 1-9% (n=7) | >10% (n= 5) | 0% (n=43) | 1-9% (n=7) | >10% (n=5) |
| **Infections totales** | | | | | | |
| *- Nbre* | 40 | 13 | 4 | 39 | 3 | 8 |
| *- Taux annualisé moyenne (DS)* | 0,06 (0,07) | 0.12 (0,13) | 0,05 (0,08) | 0,14 (0,32) | 0,04 (0,05) | 0.47 (0,48) |
| **Infections fungiques** | | | | | | |
| *- Nbre* | 19 | 7 | 2 | 20 | 3 | 6 |
| *- Taux annualisé moyenne (DS)* | 0,03 (0,05) | 0,06 (0,11) | 0,025 (0,06) | 0,10 (0,32)* | 0,04 (0,05) | 0,44 (0,51)* |
| **Inflammation** | | | | | | |
| *- Nbre* | 7 | 0 | 2 | 11 | 4 | 3 |
| *- Taux annualisé moyenne (DS)* | 0,01 (0,02) | 0,00 (0,00) | 0.02 (0,03) | 0,05 (0,16) | 0,04 (0,05) | 0,12 (0,22) |

Les résultats sont exprimés en nombre d'événements et en moyenne et DS de taux annualisé (nombre d'événements par patient par année de suivi)
Test de comparaison non paramétrique Krsukall Wallis et post test de Dunns * : $p<0.05$

**- En fonction des événements respiratoires antérieurs dans l'enfance :**

Nous avons divisé nos patients en trois groupes en fonction du nombre d'infections respiratoires survenues avant l'âge de 16 ans (groupe1 : 0 infection – groupe 2 : 1 à 2 infections – groupe 3 : ≥ 3 infections)

Le fait d'avoir présenté plusieurs infections respiratoires dans l'enfance ne constitue pas un facteur favorisant la survenue d'infections respiratoires à l'âge adulte : pas de différence significative entre les trois groupes 1-2-3 concernant l'incidence des infections respiratoires après 16 ans. Par contre, avoir présenté plusieurs infections respiratoires (≥3) dans l'enfance était un facteur de risque de survenue d'un événement non infectieux respiratoire après 16 ans : plus d'événement non infectieux relevés dans le groupe 3 par rapport au groupe 1, $p = 0,02$.

Dans un deuxième temps, nous avons divisé notre population en deux groupes en fonction du nombre d'événements respiratoires non infectieux dans l'enfance (groupe 1' : 0 événement– groupe 2' : ≥ 1événement).

Il n'y avait significativement pas plus d'infections respiratoires dans le groupe ayant présenté un événement respiratoire non infectieux dans l'enfance par rapport à celui n'en ayant présenté aucun, même si les tests tendaient à la significativité (p = 0,06). Cependant, s'il n'y avait pas plus d'infection bactérienne, on a pu mettre en évidence un sur-risque d'infection fungique respiratoire dans le groupe 2' : taux annualisé moyen de 0,19 *vs* 0,09 - p = 0,04.

De même, nous avons relevé plus d'événements respiratoires non infectieux à l'âge adulte parmi les patients en ayant déjà présenté dans l'enfance par rapport aux autres : taux annualisé moyen de 0,19 *vs* 0,02 - p = 0,02.

**- En fonction des autres types d'événements respiratoires à l'âge adulte**

En analyse univariée, il semble ressortir un lien entre événements non infectieux et infections fungiques à l'âge adulte. En effet, on recensait plus d'infections fungiques respiratoires parmi les patients qui présentaient à l'âge adulte un événement non infectieux par rapport aux autres : taux annualisé moyen de 0,12 *vs* 0,10 - p = 0,02. Par contre, on ne recensait significativement pas plus d'infection bactérienne ni d'infection en général.

A l'inverse, les patients présentant au moins une infection fungique respiratoire à l'âge adulte, faisaient également plus d'événement non infectieux que les autres : taux annualisé moyen 0,07 *vs* 0,04 - p = 0,009.

Ce lien n'est pas seulement expliqué par la susceptibilité infectieuse qui pourrait découler d'un traitement immunosuppresseur. En effet, sur les 30 infections fungiques relevées, seulement 3 sont survenues alors que le patient était traité par des immunosuppresseurs pour des complications respiratoires non infectieuses.

### 3.4.B. Analyse mutlivariée

Nous avons ensuite mené des analyses statistiques multivariées afin de dégager des facteurs de risques indépendants expliquant l'incidence des événements respiratoires infectieux et non infectieux après l'âge de 16 ans.

Pour cela nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multiple. Les variables retenues dans le modèle étaient : l'âge au diagnostic (mois), l'année de naissance, le type d'anomalie chromosomique (liée à l'X/autosomique récessif), le type de mutation (mutation ponctuelle/délétion), le résultat du NBT test (%), le taux annualisé d'infections pulmonaires avant 16 ans, le taux annualisé d'infections fongiques pulmonaires avant 16 ans, le taux annualisé d'infections bactériennes pulmonaires avant 16 ans, le taux annualisé d'infections non respiratoires avant 16 ans et le taux annualisé d'événements respiratoires non infectieux avant 16 ans.

**Pour le taux d'infections respiratoires à l'âge adulte**, seuls le nombre d'infections non respiratoires avant l'âge de 16 ans et le NBT test ressortaient de façon indépendante et expliquaient à eux deux 19% de la variable dépendante.

De même, **pour expliquer le taux d'infections fungiques respiratoires à l'âge adulte**, ressortaient comme facteurs indépendants le nombre d'infections fungiques pulmonaires avant l'âge de 16ans, le nombre d'infections non respiratoires avant l'âge de 16 ans et le NBT test, responsables pour 18% de la variabilité de la variable.

Aucun modèle n'expliquait pour plus de 1% la variabilité du **taux d'infections bactériennes respiratoires à l'âge adulte.**

Enfin, en ce qui concerne **le taux d'événement respiratoire non infectieux à l'âge adulte**, seul le nombre d'évènement respiratoire non infectieux dans l'enfance ressortait de façon indépendante et expliquait pour 19% la variabilité de ce taux.

# 4. DISCUSSION

Le but de cette étude rétrospective est de décrire et de préciser les spécificités des manifestations pulmonaires des patients atteints de CGD à l'âge adulte.
Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande série concernant une population de sujets adultes atteints de CGD. En effet, l'ensemble des séries de la littérature décrivaient les manifestations pulmonaires au cours de la CGD sans distinguer l'âge du patient. Les seules études s'intéressant spécifiquement aux sujets adultes sont celle de Liese *et al*. qui décrivait une cohorte de 11 patients très particuliers au diagnostic tardif (> 13ans) et une étude radiologique de 5 patients présentant des complications respiratoires (J.G. Liese. 1996)(Godoy 2008). En tant que praticiens adultes, nous sommes maintenant confrontés à ces patients dont l'espérance de vie s'est heureusement améliorée au cours des dernières années. Il est important, pour mieux les prendre en charge, de comprendre l'évolution des manifestations de la maladie au cours de la vie du patient.

Nous avons étudié, à partir de la cohorte nationale française du CEREDIH, un échantillon de patients adultes (≥16 ans), vivants ou décédés au moment du recueil. Nous avons obtenu des informations médicales exploitables pour 74% des patients de cette cohorte et nous avons exclu ceux dont nous n'avions plus de nouvelles depuis plus de 5 ans afin de ne pas biaiser les analyses. Ceci explique que les caractéristiques des patients de notre étude soient cohérentes avec les données de la littérature et que notre échantillon semble représentatif de la population de patients atteints de CGD. En effet, nos résultats sont comparables à ceux des principales séries disponibles, tant en ce qui concerne le mode de transmission (70% de CGD liée à l'X), l'âge au diagnostic (3 ans en médiane) que le taux annualisé d'infections (0,22 en moyenne)
Nous confirmons tout d'abord que les poumons sont le principal organe touché par la maladie : 84% des patients ont présenté au moins une complication respiratoire au cours de leur vie. Si les infections restent les principales complications (80% des patients ont fait au moins une infection respiratoire), les manifestations non infectieuses semblent fréquentes, concernant environ 1/3 des patients.
La fréquence des événements respiratoires ne diminue pas avec l'âge. Nous avons mis en évidence, après l'âge de 16 ans, un taux significativement plus important que dans l'enfance d'infections respiratoires en général, d'infections fungiques en particulier, et d'événement

respiratoire non infectieux. Cela nous impose en tant que pneumologue adulte de rester vigilants sur la surveillance de ces patients. Dans notre étude, peu d'éléments sont ressortis fortement liés aux complications respiratoires mais un âge précoce au diagnostic et un nombre important d'événements respiratoires antérieurs sont certainement des éléments pouvant justifier une surveillance plus rapprochée.

Il ne ressort pas de différence significative selon le mode de transmission de la CGD (liée à l'X ou autosomique récessive) concernant l'âge au diagnostic ou l'incidence des événements respiratoires. Toutefois, on remarque que les décès sont préférentiellement survenus dans le groupe de CGD liée à l'X (6/7) et que seul ce groupe présente un taux d'infection et d'inflammation pulmonaire significativement plus important à l'âge adulte que dans l'enfance. Ces constatations suggèrent que ce mode de transmission soit associé à une plus grande morbidité et un moins bon pronostic, comme cela ressort dans la plupart des séries publiées. Si l'on s'intéresse aux sous-types biomoléculaires, la seule différence significative que l'on ait mise en évidence est une réduction des infections respiratoires dans le sous-groupe de mutation faux sens de la gp91*phox* par rapport aux défauts d'épissage de la protéine. Cependant, même si cela se rapproche des constatations de Kuhns *et al.*, le faible nombre de patients de notre étude prête ce résultat à caution et ne nous permet pas de conclure sur de possibles corrélations en fonction des résultats d'étude biomoléculaire. Nous ne disposions pas d'une mesure de la production résiduelle de ROS pour nos patients. Le résultat de NBT test peut en être considéré comme un reflet indirect mais imprécis, les patients ayant un NBT conservé étant ceux qui présenteraient une production résiduelle de ROS. Dans notre étude, les patients qui avaient un NBT > 10% ne développaient pas moins de complications respiratoires que les autres, voire plus d'infections fungiques à l'âge adulte. Ces résultats sont à interpréter avec précaution, le faible nombre de notre échantillon diminuant la puissance de nos tests statistiques. Toutefois il est possible que l'action des ROS et le poids de leur production résiduelle soient variables en fonction de l'organe concerné.

Il a été relevé autant d'infections respiratoires bactériennes que fungiques après l'âge de 16 ans. On notera que la majorité des ces infections sont survenues alors qu'une prophylaxie anti-infectieuse était prescrite (24/29 pour les infections fungiques et 27/28 pour les infections bactériennes). Ceci suggère soit un défaut de compliance du patient à un traitement qu'il suit

depuis de nombreuses années, soit un défaut d'efficacité de ces thérapeutiques et confirme l'importance de monitorer régulièrement leur taux résiduels.

Il faut souligner que les infections bactériennes sont beaucoup plus symptomatiques que les infections fungiques : 90% des patients présentaient de la fièvre ou des signes fonctionnels respiratoires contre seulement 63% lors des épisodes fungiques. Ceci rejoint les constatations de la série française de Blumental *et al.* dans laquelle, lors de 29 infections fungiques invasives (dont 28 à expression pulmonaire), seulement 55% des malades présentaient des signes fonctionnels respiratoires et 38% de la fièvre au moment du diagnostic (Blumental 2011).

Une particularité de ces infections fungiques est la fréquence de l'extension loco-régionale avec atteinte de la paroi thoracique (5 *vs* 0 pour les infections bactériennes) mais peu d'angio-invasion ce qui se traduit par l'absence de nodule avec halo sur les scanners thoraciques. On est toutefois troublé par le nombre d'abcès cérébraux fungiques survenant en cours de traitement et responsables d'un grand nombre de décès.

*Aspergillus nidulans* est une espèce responsable de pneumopathie quasi-exclusivement chez les patients atteints de CGD. Chez nos patients, les infections à *A.nidulans* représentent 16% des infections fungiques invasives. Cette prévalence est plus faible que dans l'étude de Blumental *et al*. (40%) mais celle-ci se limitait aux infections fungiques prouvées ; elle est par contre du même ordre de grandeur que dans une autre série française où les infections à *A. nidulans* représentaient 13,8% des infections fungiques (Beauté 2010).

Biologiquement, il existe peu d'éléments discriminants pour le diagnostic d'infection fungique invasive : la CRP est souvent moins élevée que dans les infections bactériennes même si cela n'est pas significatif (p =0,07), l'immunophénotypage du liquide de lavage broncho alvéolaire identique à celui des épisodes bactériens ou inflammatoires, l'antigénémie aspergillaire toujours négative.

Au total les infections fungiques respiratoires à l'âge adulte sont donc pauci symptomatiques et les examens para cliniques habituels peu informatifs, ce qui impose :

- une surveillance systématique radiologique du patient afin de dépister les infections infra cliniques. Pour cela, la radio de thorax semble insuffisante et les scanners thoraciques répétés probablement trop irradiants pour ces patients suivis depuis leur plus jeune âge. On pourrait envisager un dépistage radiologique par IRM thoracique. Mais les caractéristiques

radiologiques en IRM des infections pulmonaires fungiques chez ces patients restent à déterminer (Blum 1994).

- le recours fréquent, pour identification du micro-organisme, à des techniques diagnostiques invasives du type biopsie pulmonaire : dans 23 % des cas d'infection respiratoire en général et dans 33% des infections fungiques. Afin d'éviter la morbidité liée à ce geste, il est important d'évaluer l'apport de nouvelles techniques diagnostiques comme la PCR dans le sang ou sur des prélèvements endobronchiques.

L'incidence des événements pulmonaires non infectieux atteint 28% des patients adultes. Dans la plupart des études, ne sont considérés que les événements pour lesquels la cause infectieuse a formellement été éliminée par étude anatomopathologique. Mais, en considérant ces critères stricts, tous les événements non biopsiés et les réactions inflammatoires disproportionnées qui compliquent une infection sont méconnus.

En effet, il existe un lien entre infection et inflammation dans la CGD : un défaut des mécanismes de rétrocontrôle de la réponse immune, notamment via la NADPH oxydase, pourrait expliquer un emballement de la réaction inflammatoire face à un microorganisme. Plusieurs études animales accréditent cette hypothèse. Par exemple, l'instillation de souches inactivées d'*Aspergillus fumigatus* chez des souris gp91$^{-/-}$ entraîne un afflux majeur de polynucléaires neutrophiles dans le LBA à 24h et la formation de granulomes à 6 semaines. En comparaison, des souris sauvages ne présentent qu'une réaction inflammatoire modeste (Morgenstern 1997). Par ailleurs, 100% des souris CGD (mutation gp91*phox* ou p47*phox*) développent une pneumopathie à macrophages acidophiliques dès 2,5 mois, complication qui apparaît en général à un âge avancé, témoin de la sénescence pulmonaire. Ce vieillissement accéléré serait dû à un défaut de dégradation des matériaux phagocytés par les macrophages et en effet l'étude histologique retrouve des cristaux non bi-réfringents dans les macrophages, les cellules géantes ou en extra cellulaire (Bingel 2002). Enfin des travaux récents ont souligné le rôle des ROS dans la régulation de la balance lymphocytaire Treg-Th17. La diminution des ROS produits par une NADPH oxydase déficiente chez la souris est responsable d'un défaut de la voie de la kynureine dans le catabolisme du tryptophane. Celle-ci est essentielle pour la régulation immunitaire et notamment pour le contrôle de la voie lymphocytaire Th17. On assiste alors à une anomalie de la balance Th17-Treg et une hyperinflammation tissulaire (Romani 2008). Ces dernières données sont toutefois à pondérer

car il n'a pas été retrouvé de défaut du catabolisme du tryptophane dans les cellules mononuclées humaines de patients. (De Ravin 2010).

Chez l'homme, il est difficile de relier aussi clairement infection et inflammation. Certes, Siddiqui et al. ont montré qu'une forte exposition à des composants végétaux pouvait entraîner une inflammation aigüe nécessitant un traitement à la fois par des anti-fungiques et des corticoïdes (Siddiqui 2007). Mais il semble également que ces événements inflammatoires puissent apparaître en dehors de toute infection. Liese *et al.* montraient, sur 39 patients, que 10% présentaient des lésions de fibrose pulmonaire et 13% des lésions granulomateuses pulmonaires (J. Liese 2000).

Dans notre étude, 40% des événements inflammatoires étaient concomitants d'une infection, c'est-à-dire compliquaient une infection prouvée et nécessitaient un traitement associé immunomodulateur. Il s'agissait presque toujours d'infection fungique invasive (7/8). Il n'y avait pas d'éléments diagnostiques discriminants pour ces épisodes inflammatoires : ni cliniques puisque seulement 65% des patients présentaient des signes fonctionnels respiratoires, ni cytologiques sur les données du liquide de lavage broncho-alvéolaire ni radiologiques. Dans ces conditions, il est logique que le recours à la biopsie pulmonaire ait été fréquent (10/30). En effet les conséquences thérapeutiques de ce diagnostic sont majeures puisqu'elles imposent l'utilisation d'immunomodulateurs alors même que le patient est toujours traité pour une infection. La prescription de corticoïdes est classique mais l'on a relevé également l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la thalidomide, molécules dont l'efficacité au cours des complications inflammatoires (digestives ou pulmonaires) de la CGD a été rapportée (Noel. 2013) (Arlet 2008)**.**

Les complications pulmonaires au cours de la CGD sont graves.

Dans notre série, six sur les sept décès étaient reliés à une infection respiratoire : 3 attribuables à des abcès cérébraux compliquant une infection fungique invasive pulmonaire, 3 liés à une défaillance respiratoire aigüe et un patient décédé d'une insuffisance respiratoire terminale compliquant une atteinte inflammatoire spécifique. On estime donc le taux de létalité des complications pulmonaires à 12% (6/51 patients) à l'âge adulte.

Elles nécessitent un traitement prolongé, associant plusieurs thérapeutiques et souvent plusieurs lignes successives de traitement.

Enfin, elles sont fréquemment responsables de séquelles, au moins radiologiques: 3/7 des infections bactériennes présentaient des séquelles sur l'imagerie de contrôle, 9/9 pour les

infections fungiques et 9/9 pour les complications non infectieuses. Godoy et al., analysant l'imagerie thoracique de 5 patients adultes atteints de CGD, retrouvaient également chez tous les patients des images cicatricielles rétractiles avec des bronchectasies de traction et du trappage aérien (Godoy 2008).

Ces séquelles pulmonaires pourraient être responsables d'une morbidité spécifique et favoriser la survenue de nouveaux événements. Ainsi, le fait d'avoir présenté plusieurs infections dans l'enfance serait associé à un risque accru de développer une complication pulmonaire non infectieuse à l'âge adulte ; inversement, un antécédent d'épisode non infectieux favoriserait la survenue d'infection fungique. On sait que les infections fungiques se développent préférentiellement sur un tissu lésé et, dans le cadre de la CGD, les facteurs favorisant ces infections associent immunodéficience générale et loco-régionale.

Il est donc important de dépister et de traiter le plus précocément possible les complications respiratoires des patients CGD et les séquelles engendrées par ces complications. Pour cela, il serait intéressant de réaliser systématiquement une imagerie de réévaluation en fin traitement afin d'établir un « état des lieux ». Les EFR, explorations fonctionnelles respiratoires, sont un outil simple et non invasif d'exploration de la fonction respiratoire, à la fois en phase aigüe et dans le suivi de ces patients. Dans notre série, seules 12/20 EFR étaient réalisées au moment du diagnostic d'épisode inflammatoire, seules 11/30 lors du diagnostic d'infection fungique et de très rares EFR réalisées en dehors des épisodes aigus. Pourtant les complications pulmonaires répétées sont susceptibles d'entraîner des séquelles fonctionnelles : au moment d'un nouvel épisode respiratoire, un trouble ventilatoire persistant a été détecté chez cinq patients de notre cohorte.

Enfin, l'importance des complications respiratoires à l'âge adulte et de leurs séquelles conduit logiquement à s'interroger sur la place de l'allogreffe de moelle dans la CGD. Compte tenu de la mortalité et de la morbidité associée à ce traitement en phase aigüe, il n'est pour l'instant considéré que dans des cas restreints de complications sévères résistantes au traitement dans l'enfance. Mieux caractériser les complications et les séquelles de celles-ci à l'âge adulte des patients CGD pourrait éventuellement faire rediscuter la place de l'allogreffe en tant que traitement curatif.

Notre travail comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et présente donc les biais inhérents à ce mode de recueil des informations médicales.

Nous nous sommes attachés à décrire tout particulièrement les manifestations respiratoires à l'âge adulte, ce qui pourrait être responsable d'une sous-estimation des événements dans l'enfance, et ce malgré l'étude soigneuse des dossiers pédiatriques de tous les patients.
Afin de limiter l'impact de la durée de suivi à l'âge adulte sur les calculs d'incidence des complications respiratoires, nous avons rapporté le nombre d'événements par année de suivi et par patient. Par ailleurs, la durée médiane de suivi à l'âge adulte de 9 ans semble acceptable au vu des données épidémiologiques de survie des patients CGD. Toutefois, il est possible qu'un suivi trop court après 16 ans pour certains patients sous-estime l'incidence des événements respiratoires à l'âge adulte.
L'étude d'un nombre important de variables dans nos analyses uni variées pour les facteurs de risque de complication respiratoire à l'âge adulte pourrait avoir artificiellement fait ressortir une différence statistiquement significative.
Enfin, le faible nombre de patients de cette série a certainement engendré un manque de puissance pour nos analyses, notamment les analyses multivariées.

Il serait donc intéressant de compléter ce travail par une plus large étude prospective de l'évolution pneumologique, au long cours, des patients adultes atteints de CGD.

# 5. CONCLUSION

La granulomatose septique chronique n'est plus une maladie exclusivement pédiatrique. Grâce à l'amélioration de l'espérance de vie, le praticien adulte est désormais confronté à ces patients dont il convient de connaître les spécificités de prise en charge. Les pneumologues sont particulièrement concernés puisque l'appareil respiratoire est le principal site de complications, infectieuses ou non infectieuses, au cours de cette maladie.

Par cette étude rétrospective, nous avons décrit et analysé les complications pulmonaires survenant au sein d'une cohorte de 67 patients adultes atteints de CGD.

La récurrence des épisodes infectieux respiratoires reste un problème à l'âge adulte, et ce, malgré la prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse. Les infections fungiques sont fréquentes dans cette maladie. Elles sont peu symptomatiques et imposent une surveillance radiologique régulière.
Les épisodes respiratoires non infectieux sont également fréquents. Ils sont parfois le reflet d'une réaction disproportionnée et non contrôlée face à un agent pathogène. Leur diagnostic est difficile et leur traitement requiert souvent l'utilisation d'immunomodulateurs.

Les complications pulmonaires au cours de la CGD sont graves et génèrent des séquelles, radiologiques et fonctionnelles. Les patients atteints de CGD, arrivant à l'âge adulte avec un lourd passé d'infections et inflammations pulmonaires, nécessitent un suivi spécialisé pour dépister de nouvelles complications pulmonaires et suivre leur retentissement respiratoire au long cours.

# BIBLIOGRAPHIE


Aliabadi H, Gonzalez R, et Quie P G. Urinary Tract Disorders in Patients with Chronic Granulomatous Disease . *The New England journal of medicine,* 1989; 321: 706‑708.

Ambruso D R, Knall C, Abell A N, Panepinto J, Kurkchubasche A, Thurman G, Gonzalez-Aller C, Hiester A, deBoer M, Harbeck R J, Oyer R, Johnson G L, et Roos D. Human Neutrophil Immunodeficiency Syndrome Is Associated with an Inhibitory Rac2 Mutation . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 2000; 97: 4654‑4659.

Arlet, Aouba A, Suarez F, Blanche S, Valeyre D, Fischer A, Damotte D, Cellier C, et Hermine O. Efficiency of Hydroxychloroquine in the Treatment of Granulomatous Complications in Chronic Granulomatous Disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2008; 20: 142‑144.

Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Mouy R, Gougerot-Pocidalo MA, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, et Lortholary O.. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Patients With Chronic Granulomatous Disease: A Multicenter Study in France. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 2010; 30: 57-62.

Berendes H, Bridges R A, et Good R A. A Fatal Granulomatosus of Childhood: The Clinical Study of a New Syndrome . *Minnesota medicine*, 1957; 40(5): 309‑312.

Van den Berg, Merlijn J, van Koppen, Ahlin A, Belohradsky B H, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, H Valerius N, Weening R S, Wolach B, Roos D, et Kuijpers T W. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PloS One,* 2009; 4: e5234.

Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, Siler U, Seger RA, Zychlinsky A, et Reichenbach J. Restoration of NET Formation by Gene Therapy in CGD Controls Aspergillosis . *Blood,* 2009; 114: 2619‑2622.

Bingel, Sarah A. Pathology of a mouse model of x-linked chronic granulomatous disease .*Contemporary Topics in Laboratory Animal Science / American Association for Laboratory Animal Science*, 2002; 41: 33‑38.

Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst E W, et Langer M. Invasive Pulmonary Aspergillosis. MRI, CT, and Plain Radiographic Findings and Their Contribution for Early Diagnosis. *Chest,* 1994; 106: 1156‑1161.

Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, Bougnoux ME, Debré M, Beauté J, Lortholary O, Blanche S, et Fischer A. Invasive Mold Infections in Chronic Granulomatous Disease: a 25-year Retrospective

Survey. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America,* 2011; 53: e159‑169.

Elloumi, Zghal H, et Holland S M. Diagnostic Assays for Chronic Granulomatous Disease and Other Neutrophil Disorders. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2007; 412: 505‑523.

Fadeel B, Xue D, et Kagan V. Programmed Cell Clearance: Molecular Regulation of the Elimination of Apoptotic Cell Corpses and Its Role in the Resolution of Inflammation. *Biochemical and biophysical research communications,* 2010; 396: 7‑10.

Fernandez-Boyanapalli R, Frasch S C, Riches D W H, Vandivier R W, Henson P M, et Bratton D L. PPARγ Activation Normalizes Resolution of Acute Sterile Inflammation in Murine Chronic Granulomatous Disease. *Blood,* 2010; 116: 4512‑4522.

Finn A, Hadzić N, Morgan G, Strobel S , et Levinsky R J. Prognosis of Chronic Granulomatous Disease. *Archives of disease in childhood,* 1990; 65: 942‑945.

Godoy M C B, Vos P M, Cooperberg P L, Lydel C P l, Phillips P, et Müller N L. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults. *AJR. American Journal of Roentgenology,* 2008; 191: 1570‑1575.

Goldblatt D, et Thrasher A J. Chronic granulomatous disease. *Clinical and Experimental Immunology,* 2000; 122: 1‑9.

Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society,* 1999; 41: 589‑593.

Holland Steven M. Chronic granulomatous disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology,* 2010; 38: 3‑10.

Johnston R B et McMurry J S. Chronic Familial Granulomatosis. Report of Five Cases and Review of the Literature. *American journal of diseases of children,* 1967*;* 114: 370‑378.

Jones L. B. K. R, McGrogan P, Flood T. J, Gennery A. R, Morton L., Thrasher A., Goldblatt D., Parker L. et Cant A. J. Special Article: Chronic Granulomatous Disease in the United Kingdom and Ireland: a Comprehensive National Patient-based Registry. *Clinical & Experimental Immunology,*2008; 152: 211‑218

Khaldi H, Marchand-Adam S, Kannengiesser C, Fabre A, Debray M P, Danel C, Gougerot-Pocidalo M-A,

Benna J El, Humbert M, Aubier M, et Crestani B. Diffuse Interstitial Pneumonia and Pulmonary Hypertension: a Novel Manifestation of Chronic Granulomatous Disease. *The European respiratory journal,* 2009; 33: 1498‑1502.

Khanna G, Kao S C, Kirby P, et Sato Y. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc,* 2005; 25: 1183‑1195.

Kuhns D B, Gregory Alvord W, Heller T, Feld J J, Pike K M, Marciano B E, Uzel G, DeRavin S S, Long Priel D A, Soule B P, Zarember K A, Malech H L, Holland S M, et Gallin J I. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *The New England Journal of Medicine,* 2010; 363: 2600‑2610.

Liese J G, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, et Belohradsky B H. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet,* 1996; 347: 220‑223.

Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, Gahr M, et Belohradsky B H. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *The Journal of Pediatrics,* 2000; 137: 687‑693.

Marciano B E, Rosenzweig S D, Kleiner D E, Anderson V L, Darnell D N, Anaya-O'Brien S, Hilligoss D M, Malech H L, Gallin J I, et Holland S M. Gastrointestinal Involvement in Chronic Granulomatous Disease. *Pediatrics,* 2004; 114: 462‑468.

Marciano B E, Wesley R, De Carlo E S, Anderson V L, Barnhart L A, Darnell D, Malech H L, Gallin J I, et Holland S M. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America,* 2004; 39: 692‑699.

Martinez C A, Shah S, Shearer W T, Rosenblatt H M, Paul ME, Chinen J, Leung K S, Kennedy-Nasser A, Brenner M K, Heslop H E, Liu H, Wu Meng-Fen, Hanson I C, et Krance R A. Excellent Survival after Sibling or Unrelated Donor Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease.*The Journal of allergy and clinical immunology*, 2012; 129: 176‑183.

Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, Rossi P, Gattorno M, Rabusin M, Azzari C, Dellepiane R M, Pietrogrande M C, Trizzino A, Di Bartolomeo P, Martino S, Carpino L, Cossu F, Locatelli F, Maccario R, Pierani P, Putti M C, Stabile A, L Notarangelo D, Ugazio AG, Plebani A, et De Mattia D. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 2008; 126: 155‑164.

Matute J D, Arias A A, Wright N A M, Wrobel I, Waterhouse CC M, Li X J, Marchal C C, Stull N D, Lewis

D B, Steele M, Kellner J D, Yu W, Meroueh SO, Nauseef W M, et Dinauer M C. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood,* 2009; 114: 3309‑3315.

Meissner F, Seger R A, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, et Zychlinsky A. Inflammasome Activation in NADPH Oxidase Defective Mononuclear Phagocytes from Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Blood,* 2010; 116: 1570‑1573.
Moghtaderi M, Kashef S, et Rezaei N. Interstitial Lung Disease in a Patient with Chronic Granulomatous Disease. *Iranian journal of pediatrics,* 2012; 22: 129‑133.

Morgenstern D E, Gifford M A, Li L L, Doerschuk C M, et Dinauer M C. Absence of respiratory burst in X-linked chronic granulomatous disease mice leads to abnormalities in both host defense and inflammatory response to Aspergillus fumigatus. *The Journal of Experimental Medicine,* 1997; 185: 207‑218.

Moskaluk C A, Pogrebniak H W, Pass H I, Gallin J I, et Travis W D. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease. *American Journal of Clinical Pathology,* 1994; 102: 684‑691.

Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron J C, Griscelli C, et Fischer A. Long-term Itraconazole Prophylaxis Against Aspergillus Infections in Thirty-two Patients with Chronic Granulomatous Disease. *The Journal of pediatrics,* 1994; 125: 998‑1003.

Noel N, Mahlaoui N, Blanche S, Suarez F, Coignard-Biehler H, Durieu I, Godeberge P, Sokol H, Catherinot E, Poiree S, Chapdelaine H, Dunogue B, Bodemer C, Lecuit M, Fischer A, Lortholary O, et Hermine O. Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Inflammatory Manifestations of Chronic Granulomatous Disease: A Retrospective Case Series ». *The Journal of allergy and clinical Immunology*, 2013 (in press).

Ochs H D, et Igo R P. The NBT Slide Test: a Simple Screening Method for Detecting Chronic Granulomatous Disease and Female Carriers. *The Journal of pediatrics,*1973; 83: 77‑82.

Perticarari S, Presani G, et Banfi E. A New Flow Cytometric Assay for the Evaluation of Phagocytosis and the Oxidative Burst in Whole Blood. *Journal of immunological methods,* 1994; 170: 117‑124.

Rada Balázs, et Leto TL. Oxidative Innate Immune Defenses by Nox/Duox Family NADPH Oxidases. *Contributions to microbiology,* 2008; 15: 164‑187.

De Ravin SS, Naumann N, Cowen E W, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, Balow J E, Barron K S, Turner M L, Gallin J I, et Malech H L. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 2008; 122: 1097‑1103.

De Ravin SS , Zarember K A, Long-Priel D, Chan KC, Fox S D, Gallin J I, Kuhns D B, et Malech HL. Tryptophan/kynurenine Metabolism in Human Leukocytes Is Independent of Superoxide and Is Fully Maintained in Chronic Granulomatous Disease. *Blood,* 2010; 116: 1755‑1760.

Roesler J, Hecht M, Freihorst J, Lohmann-Matthes M L, et Emmendörffer A. Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease and of Its Mode of Inheritance by Dihydrorhodamine 123 and Flow Microcytofluorometry. *European journal of pediatrics,* 1991; 150: 161‑165.

Romani L, Fallarino F, De Luca A, Montagnoli C, D'Angelo C, Zelante T, Vacca C, Bistoni F, Fioretti M C, Grohmann U, Segal B H, et Puccetti P. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature,* 2008; 451: 211‑215.

Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening R S, Segal A W, Ahlin A, Nemet K, Hossle J P, Bernatowska-Matuszkiewicz E, et Middleton-Price H. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood,* 1996; 87: 1663‑1681.

Schäppi M G, Jaquet V, Belli D C, et Krause KH. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. *Seminars in Immunopathology,* 2008; 30: 255‑271.

Segal B H, DeCarlo E S, Kwon-Chung K J, Malech H L, Gallin J I, et Holland S M. Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease. *Medicine,* 1998; 77: 345‑354.

Segal B H, Leto T L, Gallin J I, Malech H L, et Holland S M. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine,* 2000; 79: 170‑200.

Segal B H, Barnhart L A, Anderson V L, Walsh T J, Malech H L, et Holland S M. Posaconazole as Salvage Therapy in Patients with Chronic Granulomatous Disease and Invasive Filamentous Fungal Infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America,* 2005; 40: 1684‑1688.

Segal B H, et Romani L R. Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology,* 2009; 47 Suppl 1: S282‑290.

Seger R A, Gungor T, Belohradsky B H, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, Flood T, Landais P, Müller S, Ozsahin H, Passwell J H, Porta F, Slavin S, Wulffraat N, Zintl F, Nagler A, Cant A, et Fischer A. Treatment of Chronic Granulomatous Disease with Myeloablative Conditioning and an Unmodified Hemopoietic Allograft: a Survey of the European Experience, 1985-2000. *Blood,* 2002; 100: 4344‑4350.

Siddiqui S, Anderson V L, Hilligoss D M, Abinun M, Kuijpers T W, Masur H, Witebsky F G, Shea Y R, Gallin J I, Malech H L, et Holland S M. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America,* 2007; 45: 673‑681.

Sokol H, Suarez F, Meatchi T, Malamut G, Pocidalo MA, Blanche S, Cellier C, et Hermine O. Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis. *The American Journal of Gastroenterology,* 2009; 104: 1069.

Stasia M J, Cathebras P, Lutz M-F, et Durieu I. Chronic-granulomatous disease. *La Revue De Médecine Interne / Fondée Par La Société Nationale Francaise De Médecine Interne,* 2009; 30: 221‑232.

A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *The New England Journal of Medicine,* 1991; 324: 509‑516.

Walther M M, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon D J, Linehan W M, et Gallin J I. The Urological Manifestations of Chronic Granulomatous Disease. *The Journal of urology,* 1992; 147: 1314‑1318.

Winkelstein J A, Marino M C, Johnston R B, Boyle J, Curnutte J, Gallin J I, Malech H L, Holland S M , Ochs H, Quie P, Buckley R H, Foster C B, Chanock S J, et Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine,* 2000; 79: 155‑169.

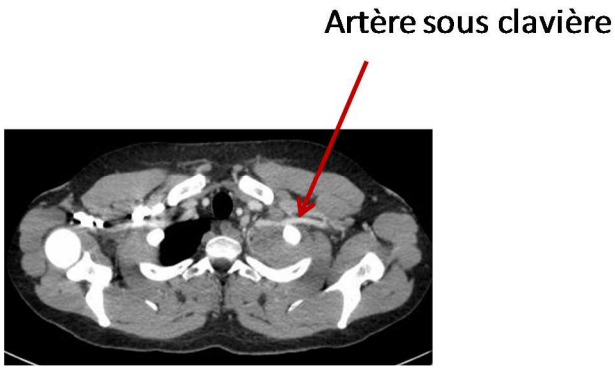
Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, Schlesinger Y, Grisaru-Soen G, Etzioni A, et Roos D. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.),* 2008; 129: 103‑114.

# ANNEXES

## *Annexe 1 : Imageries des infections pulmonaires fungiques*

### 1 - M. M, aspergillose invasive à *Asp.nidulans*

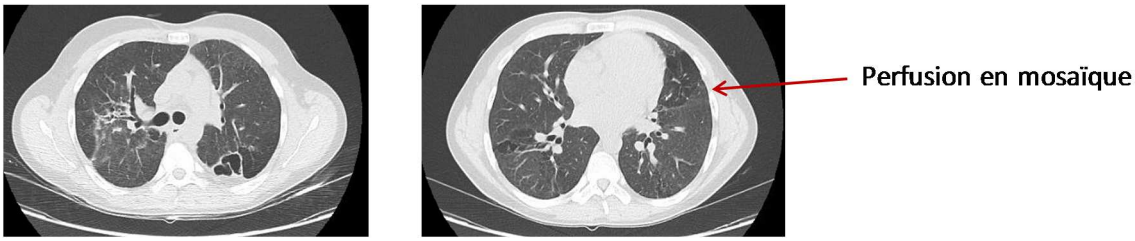
Volumineuse masse apicale gauche comprimant l'artère sous-clavière gauche.
Le diagnostic a été obtenu par une ponction-biopsie sous scanner.




### 2 – M H. Aspergillose possible avec atteinte osseuse scapulaire, costale et vertébrale

L'infection se caractérisait radiologiquement par une masse apicale gauche, des nodules pulmonaires, des dystrophies bronchiques et une atteinte de la paroi thoracique notamment osseuse scapulaire, costale et vertébrale.

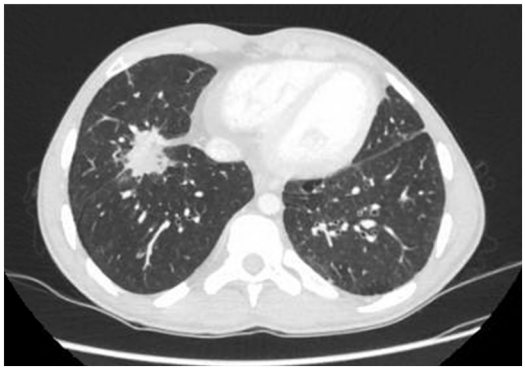
Après traitement, disparition des images condensantes mais persistance de séquelles à type d'images rétractiles, de cavités et de perfusion en mosaïque, témoin de lésions bronchiques.



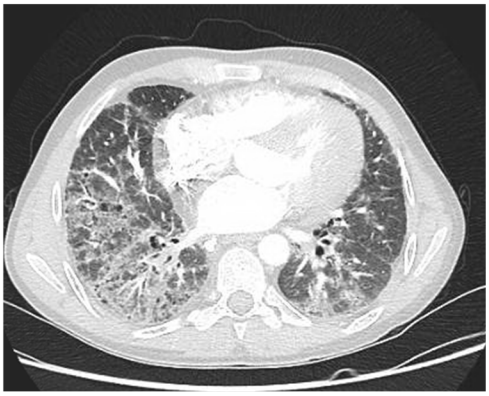
## *Annexe 2 : Imageries des épisodes respiratoires non infectieux*

### 1- M. C. Masse pulmonaire persistante dans le cadre d'une aspergillose

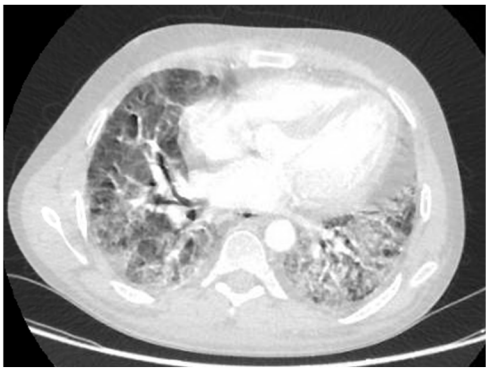
La biopsie pulmonaire montrait des granulomes, un infiltrat inflammatoire à PNN mais pas d'agent pathogène.
Le patient a été traité par thalidomide et hydroxychloroquine.



## 2- M. B. Exacerbation aigüe d’une pneumopathie interstitielle



Un an après : probable surinfection, dégradation respiratoire aigüe et décès du patient.



**Manifestations pulmonaires chez les sujets adultes atteints de Granulomatose Septique Chronique**

La granulomatose septique chronique (CGD) est un déficit immunitaire primitif dû à une mutation de la NADPH oxydase et touchant les cellules phagocytaires. La maladie se caractérise par la récurrence d'infections sévères et de manifestations inflammatoires chroniques. Son pronostic s'est amélioré au cours des dernières années et la majorité des patients atteignent désormais l'âge adulte.
Nous avons mené une étude rétrospective afin de décrire les manifestations respiratoires, infectieuses et non infectieuses, au sein d'une cohorte nationale de 67 patients adultes (≥16 ans) atteints de CGD.
Les manifestations respiratoires, infectieuses et non infectieuses, étaient fréquentes et sévères. 70% des patients adultes étaient concernés et l'incidence des événements respiratoires était significativement plus élevée que dans l'enfance.
Le risque infectieux persistait malgré la prescription d'une prophylaxie. Les infections fungiques invasives étaient le plus souvent asymptomatiques. Leur diagnostic nécessitait fréquemment la réalisation d'une biopsie pulmonaire.
Les événements respiratoires non infectieux concernaient 28% des sujets adultes. Ils compliquaient parfois une infection fungique et nécessitaient dans plus de la moitié des cas un traitement immunomodulateur. La survenue d'événements respiratoires était responsable de séquelles pulmonaires et d'un risque de récidive.
Un suivi pneumologique paraît donc justifié dans cette population de patients adultes atteints de CGD, afin de dépister de nouvelles manifestations respiratoires et d'en évaluer le retentissement au long cours.
*Mots Clés* : Granulomatose septique chronique – Déficit immunitaire – Infections respiratoires – Inflammation

**Pulmonary manifestations in adult patients with Chronic Granulomatous Disease**

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency, affecting phagocytic cells, due to mutations in the NADPH oxidase genes. The disease is characterized by recurrent life-threatening infections and chronic inflammatory events. Thanks to improvement of life expectancy, majority of patients now reach adulthood.
We conducted a retrospective study to describe infectious and non-infectious respiratory events in a national cohort of 67 adult patients (≥ 16 years) with CGD.
Pulmonary manifestations were frequent and severe.
They affected 70% of adult patients and incidence of respiratory events was significantly higher than in childhood.
Infectious risk persisted despite the prescription of prophylaxis. Invasive fungal infections were usually asymptomatic. Their diagnosis often required lung biopsy.
Non-infectious respiratory events concerned 28% of adult patients. They sometimes complicated a fungal infection and required immunomodulatory therapies in more than half of all cases.
The occurrence of respiratory events was responsible for pulmonary sequelae and risk of recurrence.
Pneumologic monitoring seems important in this adult population with CGD, in order to both identify new respiratory manifestations and to assess their impact on the long term.
*Key words*: Chronic granulomatous disease – Immunodeficiency – Respiratory infections – Inflammation