L'organisation mondiale pour l'amélioration
de la qualité de vie des personnes
atteintes de déficits immunitaires primaires.

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

Copyright© 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.
Le manuel "The Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"
de l'association de patients américaine IDF,
d'où cette information est extraite sous autorisation,
a bénéficié du soutien de la firme Baxter Healthcare Corporation.

Tipolitografia ARONA www.tipolito-ala.it

IPOPI

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Granulomatose Septique Chronique

Biotherapies for Life™ CSL Behring

Cette publication a été réalisée grâce à une généreuse subvention éducative du laboratoire CSL Behring.

GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE

Le présent livret a été rédigé à l'attention des patients et de leurs familles.
Il ne doit pas remplacer les conseils d'un spécialiste en immunologie.

Granulomatose Septique Chronique

Egalement Disponible:

AGAMMAGLOBULINÉMIE LIÉE À L'X

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ SÉVÈRE

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

SYNDROME D'HYPER-IgM

SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it

GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE

La Granulomatose Septique Chronique (CGD) est une maladie génétiquement déterminée (héréditaire) caractérisée par une incapacité des cellules phagocytaires du corps (également appelées phagocytes) à produire du peroxyde d'hydrogène et d'autres oxydants nécessaires à la destruction de certains micro-organismes.

DÉFINITION

La Granulomatose Septique Chronique (CGD) est une maladie génétiquement déterminée (héréditaire) caractérisée par une incapacité des cellules phagocytaires du corps (également appelées phagocytes) à produire du peroxyde d'hydrogène et d'autres oxydants nécessaires à la destruction de certains micro-organismes. En raison de cette déficience des phagocytes, les patients atteints de Granulomatose Septique Chronique sont prédisposés aux infections causées par certains champignons et bactéries. La maladie est également associée à une accumulation excessive de cellules immunitaires en agrégats, appelés granulomes (d'où le nom de la maladie), au niveau des foyers d'infection ou autre inflammation.

Le terme "phagocytaire" (du grec phagein, signifiant "manger") est un terme générique employé pour décrire tout globule blanc capable d'entourer et d'ingérer des micro-organismes dans de minuscules capsules intercellulaires. Ces capsules (également appelées phagosomes) sont remplies d'enzymes digestifs et autres substances antimicrobiennes. Les deux catégories principales de cellules phagocytaires généralement trouvées dans le sang sont les neutrophiles et les monocytes. Les neutrophiles (également appelés granulocytes ou leucocytes polymorphonucléaires [LPMN]) constituent 50% à 70% de tous les globules blancs circulant dans le sang, ils sont les premiers répondeurs en cas d'infection bactérienne ou fongique. Les neutrophiles sont à vie courte, ne subsistant environ que trois jours dans les tissus après avoir tué les micro-organismes. L'autre type de phagocytes, appelés monocytes, constitue à peu près 1% à 5% des globules blancs circulant dans le sang.

Les monocytes qui pénètrent dans les tissus peuvent vivre très longtemps, se transformant lentement en cellules appelées macrophages ou cellules dendritiques, qui aident à lutter contre les infections.

Les phagocytes ressemblent beaucoup à des amibes en ce qu'ils peuvent facilement changer de forme et sortir des vaisseaux sanguins pour pénétrer dans les tissus, se glissant facilement entre d'autres cellules. Ils peuvent détecter la présence de pathogènes bactériens ou fongiques causant une infection dans les tissus, puis se faufiler rapidement jusqu'au foyer de l'infection. Lorsque les phagocytes arrivent au foyer de l'infection, ils s'approchent du micro-organisme et tentent de l'engloutir et de le contenir à l'intérieur d'un morceau de membrane pincée qui forme une sorte de bulle ou une capsule à l'intérieur de la cellule: le phagosome. La cellule est alors incitée à larguer des paquets d'enzymes digestives et autres substances antimicrobiennes dans le phagosome. Elle produit également du peroxyde d'hydrogène et d'autres oxydants toxiques qui sont sécrétés directement à l'intérieur du phagosome. Le peroxyde d'hydrogène agit avec les autres substances pour tuer et digérer le microbe infectieux.

Bien que les phagocytes des patients atteints de CGD soient capables de migrer normalement vers les foyers d'infection, d'ingérer les microbes infectieux et même de larguer des enzymes digestives et autres substances antimicrobiennes à l'intérieur du phagosome, il leur manque le mécanisme enzymatique nécessaire à la production de peroxyde d'hydrogène et d'autres oxydants. Ainsi les phagocytes des patients atteints de CGD peuvent-ils défendre l'organisme contre certains types d'infections mais pas contre celles dont le contrôle nécessite spécifiquement du peroxyde d'hydrogène. Leur déficience au niveau de la lutte contre l'infection est limitée exclusivement à certaines bactéries et certains champignons. Les patients atteints de CGD jouissent d'un niveau d'immunité normal contre la majorité des virus et de certains types de bactéries et de champignons. Ainsi ne sont-ils pas infectés en permanence. Ils peuvent connaître plusieurs mois, voire plusieurs années sans infections, puis des épisodes d'infections allant de grave à extrêmement grave, causées par des microbes exigeant spécifiquement du peroxyde d'hydrogène pour être

éliminés. Les patients atteints de CGD produisent des quantités et des types normaux d'anticorps. Contrairement aux patients atteints de déficiences lymphocytaires héritées, ils ne sont pas particulièrement prédisposés aux virus.

En résumé, les cellules phagocytaires des patients atteints de CGD ne produisent pas de peroxyde d'hydrogène, mais conservent de nombreux autres types d'activités antimicrobiennes. Ils sont ainsi prédisposés aux infections causées par un sous-ensemble particulier de bactéries et de champignons. Leur production d'anticorps est normale, ainsi que leur fonction lymphocytaire et leur système complémentaire. Autrement dit, le reste de leur système immunitaire est normal.

ASPECTS CLINIQUES

Les enfants atteints de Granulomatose Septique Chronique (CGD) naissent généralement en bonne santé. Pendant les quelques premiers mois ou premières années de leur croissance, ils peuvent présenter des infections bactériennes ou fongiques récidivantes. L'aspect le plus commun de la CGD au 1er âge est une infection de la peau ou de l'os par des bactéries appelées Serratia marcescens. En fait, tout enfant du 1er âge atteint d'une infection grave des tissus mous ou de l'os par cet organisme particulier est généralement soumis à des tests de dépistage de la CGD. De même, si un enfant du 1er âge développe une infection à Aspergillus, un champignon peu commun, des tests de dépistage de la CGD sont généralement effectués.

Chez un patient atteint de CGD, les infections peuvent toucher n'importe quel organe ou tissu, mais la peau, les poumons, les ganglions lymphatiques, le foie, les os et parfois le cerveau sont les foyers d'infection les plus courants. Les lésions infectées peuvent être caractérisées par un drainage prolongé, une guérison lente et des cicatrices résiduelles. L'infection d'un ganglion lymphatique est un problème courant dans les cas de CGD, exigeant souvent le drainage du ganglion atteint ou, dans de nombreux cas, son ablation chirurgicale en vue d'éradiquer l'infection.

La pneumonie est un problème récurrent chez les patients atteints de CGD. Près de 50% de ces pneumonies sont causées par des champignons, et plus particulièrement par Aspergillus. D'autres organismes, tels que Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae et Nocardia sont aussi des causes courantes de pneumonie. Les pneumonies fongiques peuvent se déclarer très lentement, n'entraînant au départ qu'une sensation générale de fatigue; la toux ou les douleurs thoraciques ne se déclarant que plus tard. Chose étonnante, de nombreuses pneumonies fongiques n'occasionnent pas de fièvre aux premiers stades de l'infection. Par contre, les infections bactériennes se manifestent habituellement de manière aigüe, avec fièvre et toux. Nocardia notamment, provoque de fortes fièvres et peut également entraîner des abcès pulmonaires capables de détruire des parties du tissu pulmonaire. Étant donné que les pneumonies peuvent être causées par un grand nombre d'organismes différents, et qu'il est important à la fois de les dépister tôt et de les traiter agressivement pendant une longue période, il est essentiel de consulter un médecin dès les premiers symptômes. Le seuil de prescription de radiographie ou même de tomographie du thorax, suivie des autres procédures nécessaires à un diagnostic spécifique, doit être bas. Le traitement d'une infection exige souvent l'emploi de plusieurs antibiotiques administrés pendant plusieurs semaines.

Des abcès du foie sont également possibles chez les patients atteints de CGD. Ils peuvent se manifester par un malaise généralisé, mais sont souvent associés à des douleurs abdominales de faible intensité (au niveau du foie). Des IRM sont requises pour le diagnostic, et une biopsie par aiguille est nécessaire afin de déterminer l'organisme à l'origine de l'abcès. Le staphylocoque cause environ 90% des abcès du foie. Souvent, les abcès du foie ne forment pas de grosses poches de pus, donc faciles à drainer, mais une grosseur dure, ou granulome, et plusieurs minuscules abcès dans le foie. Cette masse solide d'infection peut exiger une ablation chirurgicale pour assurer la guérison.
L'ostéomyélite (infections de l'os) affecte souvent les petits os des mains et des pieds, mais peut atteindre la colonne vertébrale, particulièrement dans les cas de propagation d'une infection des poumons causée par des champignons tels que Aspergillus.

Un grand nombre de nouveaux antibiotiques antibactériens et antifongiques puissants, souvent très actifs sous forme orale, traitent les infections contractées par les patients atteints de CGD. Pour cette raison, les taux de guérison des infections sans endommagement significatif des organes se sont considérablement améliorés. Cependant, un diagnostic rapide de l'infection est nécessaire, ainsi qu'une administration prolongée d'antibiotiques.

Certaines infections peuvent résulter en une formation d'amas localisés et enflés de tissus infectés. Dans certains cas, ces grosseurs peuvent obstruer l'intestin ou l'appareil urinaire. Elles contiennent souvent des groupes microscopiques de cellules appelées granulomes. La maladie doit son nom à cette formation de granulomes. Des granulomes peuvent aussi se former sans cause d'infection claire et entraîner un blocage soudain de l'appareil urinaire chez les petits enfants. Environ 20% des patients atteints de CGD développent un type de maladie inflammatoire intestinale engendrée par les granulomes de la CGD. Dans certains cas, il est impossible de la distinguer de la maladie de Crohn.

DIAGNOSTIC

Parce que le type génétique de CGD le plus courant n'atteint que les garçons, on peut présumer à tort que la CGD ne concerne pas les filles. Cependant, il existe plusieurs types génétiques de CGD, dont certains atteignent les filles. En fait, environ 15 % de tous les cas de CGD sont des filles.

La CGD peut varier en gravité, et le stade de développement durent lequel un patient atteint de CGD contracte une infection grave est en partie déterminé par le hasard. Pour cette raison, certains patients atteints de CGD peuvent ne pas développer d'infections attirant l'attention sur la maladie avant la fin de l'adolescence ou même seulement à l'âge adulte. Bien que les infections aboutissant à un diagnostic se produisent généralement pendant le 1er âge, il est surprenant de constater que l'âge moyen du diagnostic chez les garçons atteints de CGD se situe aux alentours de trois ans, et de sept ans pour les filles. Il est important que les pédiatres et les internes s'occupant d'adolescents et de jeunes adultes n'éliminent pas la possibilité d'un diagnostic de CGD

chez un jeune patient adulte atteint de pneumonie causée par un organisme inhabituel tel que le champignon Aspergillus. N'importe quel patient, quel que soit son âge, atteint de pneumonie à Aspergillus, Nocardia ou Burkholderia cepacia, d'un abcès du foie ou d'une pneumonie à staphylocoque, ou encore d'une infection osseuse à Serratia marcescens devrait être soumis à des tests de dépistage de la CGD. Ce sont ces combinaisons d'organismes et de foyers d'infection qui généralement suscitent la réalisation des tests de dépistage de la CGD. En revanche, une infection à staphylocoque occasionnelle de la peau n'est pas particulièrement un signe de CGD, pas plus que les infections récidivantes de l'oreille moyenne, bien que les patients atteints de CGD puissent également présenter ces problèmes.

Le test de dépistage de la CGD le plus précis mesure la production de peroxyde d'hydrogène dans les cellules phagocytaires. Le peroxyde d'hydrogène produit par des phagocytes normaux oxyde une substance chimique appelée dihydrohodamine, la rendant fluorescente. La fluorescence est ensuite mesurée à l'aide d'un appareil sophistiqué. Par contre, les cellules phagocytaires de patients atteints de CGD ne peuvent pas produire suffisamment de peroxyde d'hydrogène pour donner cette fluorescence. D'autres types de tests sont également utilisés pour dépister la CGD, tels que le nitrobleu de tétrazolium (NBT). Le NBT est un test visuel dans lequel les phagocytes producteurs d'oxydants deviennent bleus et sont comptés manuellement à l'aide d'un microscope. Il est davantage susceptible d'évaluation humaine subjective et peut entraîner de faux négatifs, passant occasionnellement à côté du diagnostic de CGD chez les patients atteints de formes atténuées de la maladie ; les cellules deviennent légèrement bleues, mais sont en fait anormales.

Une fois le diagnostic de CGD prononcé, il existe quelques laboratoires spécialisés capables de confirmer le sous-type génétique de CGD.

SCHÉMA DE TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

La Granulomatose Septique Chronique (CGD) est une maladie génétiquement déterminée et peut être héritée ou transmise dans les familles. Deux schémas de transmission sont constatés. L'une des formes de la maladie touche environ

75% des cas et est héritée de manière récessive liée au sexe (ou liée à l'X), c'est-à-dire qu'elle est transmise par le chromosome X. Trois autres formes de la maladie sont héritées de manière récessive autosomique. Elles sont transmises par les chromosomes autres que l'X. Il est important de connaître le type d'hérédité afin que les familles puissent comprendre pourquoi un enfant a été atteint et qu'elles aient conscience du risque pour les enfants des générations suivantes et des implications pour les autres membres de la famille.

TRAITEMENT

La thérapie repose sur l'établissement d'un diagnostic rapide d'infection et sur une utilisation immédiate et intense des antibiotiques appropriés. Une thérapie antibiotique initiale ciblant les organismes les plus susceptibles de causer l'infection peut être nécessaire en attendant les résultats des cultures. Une identification exacte de la cause de l'infection est importante pour déterminer la sensibilité du micro-organisme aux antibiotiques. Des antibiotiques intraveineux sont généralement nécessaires pour traiter les infections graves des patients atteints de CGD, et l'amélioration clinique peut ne pas être évidente pendant plusieurs jours en dépit d'un traitement antibiotique approprié. Par le passé, des transfusions de granulocytes ont été employées en cas d'échec de la thérapie antibiotique intense et dans les cas d'infection extrêmement grave. Heureusement, ces mesures sont aujourd'hui rares grâce à la disponibilité de nouveaux antibiotiques antibactériens et antifongiques plus puissants.

Certains patients atteints de CGD ont des infections si fréquentes, spécialement pendant l'enfance, qu'une administration quotidienne permanente d'antibiotiques (prophylaxie) est souvent recommandée. Les patients atteints de CGD sous antibioprophylaxie peuvent connaître des périodes sans infection et des intervalles prolongés entre les infections. L'antibiotique le plus efficace pour empêcher les infections bactériennes chez les patients atteints de CGD est une formule de la combinaison de triméthoprim et de sulfaméthoxasole, également connue sous le nom de cotrimazole ou sous les appellations commerciales Bacrim ou Septra. Il réduit

la fréquence des infections bactériennes d'environ 70%. Cet antibiotique est sûr et efficace pour les patients atteints de CGD parce qu'il couvre la majorité des pathogènes bactériens causes d'infection chez ces patients, sans avoir trop d'effets indésirables sur la flore intestinale. Il laisse ainsi en place la plus grande partie de l'écologie bactérienne normale qui protège l'intestin. La prophylaxie au cotrimazole a comme autre aspect interessant le fait que son efficacité ne semble pas diminuer avec le temps. La raison en est que les bactéries contre lesquelles elle protège dans le cadre d'un traitement de la CGD ne sont normalement trouvées chez les patients qu'en cas d'infection réelle. Par conséquent, l'antibiotique ne provoque pas la résistance des organismes contre lesquels il protège.

Un produit naturel du système immunitaire, l'interféron gamma, est également utilisé pour traiter les patients atteints de CGD et renforcer leur système immunitaire. Une baisse de plus de 70% des infections a été constatée chez les patients atteints de CGD traités à l'interféron gamma, ainsi qu'une diminution de la gravité des infections dans certains cas. Les patients atteints de CGD ne sont pas déficients en interféron gamma, et l'interféron ne guérit pas de la CGD. Il augmente l'immunité de plusieurs façons générales qui compensent partiellement le déficit de production de peroxyde d'hydrogène. L'interféron gamma peut avoir des effets secondaires, par ex. de la fièvre, des cauchemars, de la fatigue et des problèmes de concentration. Les antipyrétiques (Motrin ou Advil) peuvent aider. Certains patients choisissent de ne pas prendre d'interféron gamma parce qu'ils n'aiment pas les piqûres ou encore en raison du coût ou des effets secondaires indésirables. Il a été prouvé que même des doses d'interféron gamma inférieures à la posologie conseillée peuvent conférer un certain degré de protection contre l'infection. Pour cette raison, plusieurs experts ont suggéré que les patients ayant opté contre l'interféron gamma pour l'une ou l'autre des raisons données ci-dessus, devraient au moins envisager d'essayer une posologie inférieure ou moins fréquente que celle préconisée. En ce qui concerne plus particulièrement les effets secondaires, ces derniers dépendent généralement de la posologie. Ils peuvent être réduits ou éliminés en diminuant la dose ou la fréquence d'administration de l'interféron gamma, qui continuera probablement de protéger le patient contre les infections.

Des études récentes ont démontré que l'administration de doses quotidiennes de l'agent antifongique oral itraconazole pouvaient réduire la fréquence des infections fongiques dans les cas de CGD. Une prophylaxie maximum contre les infections dans les cas de CGD implique un traitement par doses orales quotidiennes de cotrimazole et d'itraconazole ensemble, ainsi que trois injections par semaine d'interféron gamma. À ce régime, le taux d'infections chez les patients atteints de CGD est réduit à une moyenne d'une infection grave environ tous les quatre ans. Bien entendu, des facteurs génétiques individuels et une part de hasard font que certains patients atteints de CGD développent des infections plus ou moins fréquemment que tous les quatre ans.

La CGD peut être guérie par greffe de moelle osseuse, mais une minorité de patients choisissent cette option. Les raisons peuvent en être l'absence de frères ou de sœurs compatibles ou un état de santé suffisamment préservé par la thérapie conventionnelle, rendant inappropriés les risques associés à une greffe. Il est toutefois important que les patients atteints de CGD et qui souffrent d'infections extrêmement graves récidivantes soient conscients des possibilités offertes par une greffe de moelle osseuse. La thérapie génique n'est pas encore une option pour guérir la CGD. Néanmoins, certains laboratoires étudient actuellement les possibilités de cette nouvelle thérapie qui pourrait être une option à l'avenir.

De nombreux médecins suggèrent que la natation se pratique uniquement en piscines bien chlorées. Nager dans des lacs d'eau douce ou même dans l'eau de mer, risque d'exposer les patients à des organismes qui ne sont pas virulents (ou infectieux) pour les nageurs ordinaires mais peuvent l'être pour les patients atteints de CGD. Aspergillus est présent dans de nombreux échantillons de marijuana. Les patients atteints de CGD devraient donc être découragés de fumer cette substance. La manipulation de mulch (écorce d'arbre moisie et broyée) présente un risque majeur pour les patients atteints de CGD; ce type d'exposition est la cause d'une forme extrêmement grave de pneumonie aiguë à Aspergillus par inhalation. Les familles de patients atteints de CGD ne doivent jamais utiliser de mulch de jardin, dans la mesure du possible, et les patients atteints de CGD doivent rester à l'intérieur pendant l'application de

mulch dans les jardins voisins. Lorsque le mulch est bien étalé sur le sol et qu'il n'est plus ni épandu ni ratissé, il présente un danger moindre pour les patients atteints de CGD. Les patients doivent aussi éviter de retourner les tas d'engrais ou de compost, de rempoter les plantes d'intérieur, de nettoyer les caves ou garages, d'exécuter des tâches de démolition avant construction, d'être exposés à des conditions poussiéreuses, ainsi qu'à l'herbe ou au foin en fermentation ou moisi. (y compris éviter de se rouler dans le foin). Étant donné qu'un traitement rapide des infections est très important, les patients doivent consulter leur médecin pour la moindre infection.

ATTENTES

La qualité de vie de nombreux patients atteints de Granulomatose Septique Chronique (CGD) s'est remarquablement améliorée depuis l'identification de l'anormalité des cellules phagocytaires et de la nécessité d'une thérapie antibiotique rapide et intensive en cas d'infection. Des progrès remarquables au niveau de la morbidité et de la mortalité ont été constatés au cours des 20 dernières années. La grande majorité des enfants atteints de CGD peuvent espérer atteindre l'âge adulte, et de nombreux adultes occupent des postes à responsabilités, se marient et ont des enfants. Cependant, la plupart des patients atteints de CGD courent un risque significatif d'infection. Ils doivent suivre leur traitement prophylactique et veiller à obtenir un diagnostic et un traitement rapides en cas d'infection. Des hospitalisations répétées peuvent être requises pour les patients atteints de CGD car plusieurs tests sont souvent nécessaires afin de localiser le foyer et la cause exacts des infections. D'autre part, des antibiotiques par voie intraveineuse sont généralement indispensables pour le traitement d'infections graves. Les intervalles sans maladie sont accrus par les antibiotiques prophylactiques et le traitement par interféron gamma. Les infections graves ont tendance à se produire moins souvent lorsque les patients atteignent l'adolescence. Une fois de plus, il doit être souligné qu'un grand nombre de patients atteints de CGD suivent un parcours scolaire normal, font des études et vivent une vie relativement normale également.