



Available online at:

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>


REVUE DE LA LITTERATURE

La granulomatose septique chronique

Chronic granulomatous disease

 Lydia LAMARA MAHAMMED^{a,b,*}, Reda DJIDJIK^{a,b}
^aFaculté de Pharmacie, Université des sciences de la santé

^bService d'immunologie médicale, CHU Issaad Hassani de Béni Messous

MOTS CLÉS

Granulomatose
septique chronique;
Erreurs innées de
l'immunité;
NADPH oxydase;
Test à la
dihydrorhodamine

KEYWORDS

Chronic granulomatous
disease;
Inborn errors of
immunity;
NADPH oxidase;
Dihydrorhodamine
assay

Résumé

La granulomatose septique chronique (GSC) est un déficit immunitaire rare qui regroupe six entités pathologiques dont les mutations causales touchent principalement les gènes codant pour les sous-unités du complexe NADPH oxydase, entraînant une production réduite, voire totalement absente des radicaux oxygénés actifs et, par conséquent, une altération de la capacité des phagocytes à éliminer efficacement les agents pathogènes. La maladie se manifeste principalement par des infections bactériennes et fongiques récurrentes et sévères, ainsi que par des complications inflammatoires et granulomateuses. Le diagnostic repose sur l'évaluation de l'activité oxydative des neutrophiles, principalement par le test à la dihydrorhodamine (DHR) par cytométrie en flux. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis d'améliorer la compréhension des bases génétiques de la maladie et d'optimiser les stratégies diagnostiques. Si la transplantation de cellules souches hématopoïétiques demeure le seul traitement curatif établi, la thérapie génique et l'édition génomique représentent des approches thérapeutiques prometteuses.

© 2026 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare inborn error of immunity comprising six distinct genetic disorders, primarily caused by mutations affecting genes encoding the subunits of the NADPH oxidase complex. These defects result in reduced or absent production of reactive oxygen species, leading to impaired phagocytic killing of pathogens. Clinically, CGD is characterized by recurrent and severe bacterial and fungal infections, as well as inflammatory and granulomatous complications. Diagnosis relies on the assessment of neutrophil oxidative burst activity, mainly through the dihydrorhodamine (DHR) flow cytometric assay. Recent advances in molecular biology have improved our understanding of the genetic basis of the disease and enhanced diagnostic strategies. While hematopoietic stem cell transplantation remains the only established curative treatment, gene therapy and genome editing are emerging as promising therapeutic approaches for CGD.

© 2026 Algerian Journal of Allergy and Clinical Immunology. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : lamaramahammed.lydia@gmail.com (L. Lamara Mahammed)

I. Introduction

Les erreurs innées de l'immunité (EII), communément désignées sous le nom de déficits immunitaires primitifs (DIP), constituent un groupe hétérogène de maladies résultant de mutations affectant des gènes codant pour des protéines essentielles au développement, à la régulation et/ou au fonctionnement du système immunitaire. Ces anomalies prédisposent fréquemment les patients à des infections récurrentes, persistantes et sévères. Elles peuvent également se manifester par des atteintes auto-immunes, auto-inflammatoires, allergiques ou encore par des cancers [1].

Au cours de la dernière décennie, le développement et le perfectionnement des outils diagnostiques ont permis une meilleure caractérisation de nombreux déficits immunitaires ainsi que l'identification de leurs bases génétiques. Selon la dernière classification de l'IUIS (International Union of Immunological Societies) en 2024, 576 EII ont été décrites, impliquant 508 gènes et 17 phénocopies [2]. Ces pathologies sont actuellement regroupées en dix grandes catégories, parmi lesquelles figurent les défauts congénitaux du nombre ou de la fonction des phagocytes.

Parmi les troubles de la fonction des phagocytes, on retrouve la granulomatose septique chronique (GSC), une pathologie héréditaire rare caractérisée par une altération du fonctionnement du complexe NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) oxydase. Les premières descriptions de la maladie remontent à 1954 et 1957, lorsque furent décrits des enfants présentant une susceptibilité accrue aux infections bactériennes pulmonaires, ganglionnaires et cutanées, ainsi que des lésions granulomateuses [3,4]. La maladie fut initialement désignée sous le nom de « maladie granulomateuse fatale de l'enfance » [5], avant d'adopter son appellation actuelle de « granulomatose septique chronique » [6]. On estime que la maladie touche environ une personne sur 200 000 [7], toutefois son incidence varie considérablement selon les populations.

II. Bases moléculaires et génétiques

Selon la classification de l'IUIS 2024, la GSC regroupe six entités pathologiques dont les mutations causales touchent principalement les gènes codant pour les sous-unités du complexe NADPH oxydase (Tableau 1). Ce complexe est constitué de cinq protéines majeures : deux sous-unités membranaires gp91phox (codée par *CYBB*) et p22phox (*CYBA*), ainsi que trois sous-unités cytosoliques p47phox (*NCF1*), p67phox (*NCF2*) et p40phox (*NCF4*) [8]. Ces sous-unités sont séparées les unes des autres dans la cellule au repos et ne s'assemblent qu'après activation des voies de

signalisation cellulaire, pour former un complexe actif à la membrane des phagosomes. À ces protéines s'ajoute l'EROS (*CYBC1*), un composant récemment identifié comme essentiel au fonctionnement de la NADPH oxydase [9,10], notamment par son rôle indispensable dans la dimérisation des sous unités gp91phox et p22phox.

Tableau 1. Anomalies moléculaires associées à la GSC.

Gene	<i>CYBB</i>	<i>CYBA</i>	<i>NCF1</i>	<i>NCF2</i>	<i>NCF4</i>	<i>CYBC1</i>
Localisation	Xp21.1	16q24.2	7q11.23	1q25.3	22q12.3	17q25.3
Transmission	X	AR	AR	AR	AR	AR
Protéine	gp91phox	p22phox	p47phox	p67phox	p40phox	EROS
Fréquence	70%	5%	20%	5%	Rare	Rare
Sévérité clinique	Sévère A début précoce	Sévère A début précoce	Modérée A début tardif	Sévère A début précoce	Modérée Atypique	Quelques cas décrits

Les mutations liés à l'X sur le gène *CYBB*, ainsi que les variants autosomiques récessifs (AR) touchant les gènes *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* et *CYBC1*, entravent l'assemblage et l'activité du complexe NADPH oxydase. Cela entraine une production réduite, voire totalement absente de radicaux oxygénés actifs (O2-, H2O2,...) et, par conséquent, une altération de la capacité des phagocytes à éliminer efficacement les agents pathogènes. En général, la forme liée à l'X représente 60 à 70 % des cas, suivie des déficits en p47phox, qui concernent

20 % des patients [7,11,12]. Toutefois, dans les pays à forte consanguinité, les formes AR peuvent survenir à une fréquence comparable, voire supérieure, à celle de la forme liée à l'X [13–18].

III. Manifestations cliniques

Les patients atteints de GSC présentent un risque accru d'infections bactériennes et fongiques invasives, débutant généralement dans la petite enfance, avant l'âge de 5 ans [19], bien que certains cas ne soient identifiés qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte [20,21]. Les principales manifestations cliniques comprennent des pneumonies, des lymphadénites et des infections cutanées avec ou sans abcès [22]. Des abcès profonds, notamment hépatiques, peuvent également survenir, ainsi que des hépatosplénomégalias et des ostéomyélites. Les atteintes inflammatoires du tractus gastro-intestinal sont fréquentes, pouvant se manifester sous forme de colites chroniques avec formation de granulomes obstructifs [23]. Les infections sont causées par des pathogènes tels que *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus spp.*, et dans certains pays, par le *Mycobacterium tuberculosis* ou par le BCG (Bacille Calmette-Guérin) [24].

IV. Diagnostic

Devant un tableau clinique évocateur d'une GSC, le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'incapacité de la NADPH oxydase des cellules phagocytaires, principalement les neutrophiles, à générer des radicaux oxygénés actifs après une activation in vitro à l'aide du PMA (phorbol 12-myristate 13-acétate) et/ou de ligands du TLR4 (E.coli ou LPS) [25]. Le premier test à avoir été utilisé pour le diagnostic de la GSC est le test au nitrobleu tétrazolium (NBT) [6]. Le superoxyde (O_2^-) produit par les neutrophiles du sang périphérique normaux réduit le NBT jaune en formazan bleu foncé/noir, qui précipite à l'intérieur des cellules. Une activité oxydasique phagocytaire normale se traduit par au moins 95 % de cellules positives dans ce test, tandis que chez les patients atteints de GSC, la production de superoxyde est absente ou fortement diminuée, entraînant un nombre minimal de cellules où le NBT est réduit. Bien qu'il ait autrefois été considéré comme le test de référence pour le diagnostic de la GSC, le test NBT a depuis été supplanté par la cytométrie en flux utilisant le test à la dihydrorhodamine (DHR), plus performant en termes de rapidité d'exécution, de sensibilité et de capacité de quantification [26]. La DHR123 diffuse librement dans les cellules phagocytaires où elle est oxydée par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en rhodamine 123 qui émet une fluorescence verte. Le signal fluorescent peut être mesuré dans chaque cellule individuellement par cytométrie en flux. Le test à la DHR permet de différencier la forme liée à

l'X des formes AR en analysant le profil de la mère porteuse [27]. En effet, dans la forme liée à l'X le test individualise deux populations distinctes de neutrophiles après stimulation par le PMA : une population oxydase-positive et une autre oxydase-négative (distribution bimodale). Ce test présente aussi un intérêt pronostique en permettant d'évaluer la production résiduelle des radicaux oxygénés actifs, qui est corrélée à la survie des patients. [28].

La cytométrie en flux permet également de détecter l'expression des différentes sous unités de la NADPH oxydase orientant ainsi le diagnostic génétique [29]. Si l'une des sous unités cytosoliques est absente (p47phox, p67phox et p40phox), on peut être presque certain d'avoir identifié le gène porteur de la mutation. Toutefois, si l'une des sous-unités membranaires est absente (gp91phox et p22phox), l'autre est également indétectable, car leur expression dépend l'une de l'autre. Dans ce cas il est possible de faire la distinction grâce au test de DHR chez la mère porteuse.

La confirmation du diagnostic repose sur l'identification d'un variant pathogène dans un gène lié à la GSC [30]. Les méthodes utilisées comprennent principalement les tests génétiques ciblés par séquençage Sanger ou NGS (Next Generation Sequencing), ainsi que le séquençage complet de l'exome (WES) ou du génome entier (WGS).

V. Traitement

La prise en charge de la GSC repose principalement sur la prévention et le traitement des infections ainsi que des complications inflammatoires [31]. À ce jour, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue la seule option curative, offrant une survie globale supérieure à 90 % chez les enfants transplantés avant l'âge de 14 ans [32]. Parallèlement la thérapie génique émerge comme une alternative prometteuse pour la GSC liée à l'X [33]. Cependant, les données à long terme restent limitées et il existe peu d'essais comparatifs directs avec la greffe CSH. De nouvelles approches ex vivo, utilisant l'édition génomique par CRISPR/Cas9 pour corriger directement les gènes défectueux, ont montré des résultats prometteurs et pourraient ouvrir la voie à de futures options thérapeutiques [34].

Déclaration d'intérêts

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

Références bibliographiques

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentjevich I, Cunningham-Rundles C, et al.

- The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun.* 15 avr 2025;1(1):e20250002.
2. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 15 avr 2025;1(1):e20250003.
3. Janeway C, Craig J, Davidson M, Downey W, Gitlin D, Sullivan J. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic nonspecific infection. *Am J Child.* 1954;88:388-92.
4. Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics.* sept 1957;20(3):431-8.
5. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child.* avr 1959;97(4):387-408.
6. Baehner RL, Nathan DG. Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease. *Science.* 17 févr 1967;155(3764):835-6.
7. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JL, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* mai 2000;79(3):155-69.
8. Noreng S, Ota N, Sun Y, Ho H, Johnson M, Arthur CP, et al. Structure of the core human NADPH oxidase NOX2. *Nat Commun.* 14 oct 2022;13(1):6079.
9. Thomas DC, Clare S, Sowerby JM, Pardo M, Juss JK, Goulding DA, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med.* 3 avr 2017;214(4):1111-28.
10. Arnadóttir GA, Norddahl GL, Gudmundsdóttir S, Agustsdóttir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun.* 25 oct 2018;9(1):4447.
11. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PloS One.* 2009;4(4):e5234.
12. Santos de Oliveira T, Salgado RC, Gomes LN, Aranda CS, Severo Ferreira JF, Goudouris ES, et al. Clinical features, genotypes, and geographic distribution of 238 Latin American CGD patients. *J Hum Immun.* 6 oct 2025;1(4):e20250033.
13. El Kares R, Barbouche MR, Elloumi-Zghal H, Bejaoui M, Chemli J, Mellouli F, et al. Genetic and mutational heterogeneity of autosomal recessive chronic granulomatous disease in Tunisia. *J Hum Genet.* 2006;51(10):887-95.
14. Rawat A, Vignesh P, Sudhakar M, Sharma M, Suri D, Jindal A, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Profile of Chronic Granulomatous Disease: A Multi-Centric Study of 236 Patients From India. *Front Immunol.* 2021;12:625320.
15. Abd Elaziz D, El Hawary R, Meshaal S, Alkady R, Lotfy S, Eldash A, et al. Chronic Granulomatous Disease: a Cohort of 173 Patients-10-Years Single Center Experience from Egypt. *J Clin Immunol.* nov 2023;43(8):1799-811.
16. Al Kuwaiti AA, Al Dhaheri AD, Al Hassani M, Ruszczak Z, Alrustamani A, Abuhammour W, et al. Chronic granulomatous disease in the United Arab Emirates: clinical and molecular characteristics in a single center. *Front Immunol.* 2023;14:1228161.
17. Ergenc Z, Eltan SB, Karaaslan BG, Kiykim A, Tuncay SA, Yilmaz S, et al. Invasive Mould Infections in Chronic Granulomatous Disease: A Multicenter Study From Türkiye. *Mycoses.* juill 2025;68(7):e70086.
18. Dably A, Benhssaein I, El Bakkouri J, Drissi Bourhanbour A, Jeddane L, Aziz Bousfiha A, et al. Clinical manifestations of 42 Moroccan patients with chronic granulomatous disease. *Qatar Med J.* 2025;2025(1):14.
19. Arnold DE, Heimal JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* déc 2017;34(12):2543-57.
20. Marois L, Drouin D, Leduc C, Fernandez I, Manganas H, Gosse G, et al. Chronic granulomatous disease presenting at age 52 with fulminant mulch pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 1 nov 2022;1(4):322-4.
21. Kaygusuz Y, Üstün C, Er AG, Kiki Z, Yaz İ, Tüten-Dal S, et al. An Adult-Onset Chronic Granulomatous Disease Case with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Caused by Burkholderia and Aspergillus Infections. *Infect Dis Clin Microbiol.* 6(4):334-8.
22. Staudacher O, von Bernuth H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. *Front Pediatr.* 2024;12:1384550.
23. LaBere B, Gutierrez MJ, Wright H, Garabedian E, Ochs HD, Fuleihan RL, et al. Chronic Granulomatous Disease With Inflammatory Bowel Disease: Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes From the USIDNET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mai 2022;10(5):1325-1333.e5.

24. Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AFA, Arozarena-Fundora R, Gopaul D, Soodeen S, Asin-Milan O, et al. Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 5 sept 2023;11(9):2233.
25. O'Donovan CJ, Tan LT, Abidin MAZ, Roderick MR, Grammatikos A, Bernatoniene J. Diagnosis of Chronic Granulomatous Disease: Strengths and Challenges in the Genomic Era. *J Clin Med*. 29 juill 2024;13(15):4435.
26. Emmendörffer A, Nakamura M, Rothe G, Spiekermann K, Lohmann-Matthes ML, Roesler J. Evaluation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. *Cytometry*. 15 sept 1994;18(3):147-55.
27. Crockard AD, Thompson JM, Boyd NA, Haughton DJ, McCluskey DR, Turner CP. Diagnosis and carrier detection of chronic granulomatous disease in five families by flow cytometry. *Int Arch Allergy Immunol*. oct 1997;114(2):144-52.
28. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH Oxidase and Survival in Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med*. 30 déc 2010;363(27):2600-10.
29. Sacco KA, Smith MJ, Bahna SL, Buchbinder D, Burkhardt J, Cooper MA, et al. NADPH Oxidase-Specific Flow Cytometry Allows for Rapid Genetic Triage and Classification of Novel Variants in Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol*. janv 2020;40(1):191-202.
30. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*. févr 2014;175(2):139-49.
31. Thomsen IP, Smith MA, Holland SM, Creech CB. A Comprehensive Approach to the Management of Children and Adults with Chronic Granulomatous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1082-8.
32. Slatter MA, Gennery AR. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Med*. 20 sept 2023;12(18):6083.
33. Keller MD, Notarangelo LD, Malech HL. Future of Care for Patients With Chronic Granulomatous Disease: Gene Therapy and Targeted Molecular Medicine. *J Pediatr Infect Dis Soc*. mai 2018;7(Suppl 1):S40-4.
34. Wolff JH, Skov TW, Haslund D, Dorset SR, Revenfeld ALS, Aussel C, et al. Targeted gene editing and near-universal cDNA insertion of CYBA and CYBB as a treatment for chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 12 août 2025;16(1):7475.