

(ARTICLE ORIGINAL)



Immunodéficience acquise non VIH : un spectre étiologique en expansion

C. SOLLAH, M. MOUDATIR, K. ECHCHILALI, H. EL KABLI

Service de médecine interne, CHU Ibn Rochd de Casablanca

Résumé

Les déficits immunitaires sont caractérisés par un dysfonctionnement du système immunitaire, prédisposant les patients à diverses complications, dont les infections, les maladies auto-immunes, les lymphomes et autres cancers. On distingue deux types de déficit immunitaire : Les déficits immunitaires primitifs qui sont déterminés génétiquement et peuvent être héréditaires ; et les déficits immunitaires secondaires qui sont acquis et beaucoup plus fréquents.

Les causes des déficits immunitaires secondaires sont dominées par les troubles systémiques (la malnutrition, l'infection par le VIH, et le diabète), le traitement par les immunosuppresseurs, les maladies systémiques, et les hémopathies malignes.

La perte de protéines sériques (en particulier d'IgG et d'albumine) en cas d'un syndrome néphrotique, de brûlures étendues ou en cas d'entéropathie exsudative peut également entraîner un déficit immunitaire secondaire.

Pour la confirmation de l'immunodéficience, certains examens biologiques peuvent être nécessaires comme la NFS, l'immunophénotypage lymphocytaire, le dosage pondéral des immunoglobulines, et les réponses d'anticorps aux immunisations antérieures.

La prise en charge d'un patient atteint d'immunodéficience secondaire doit être axée sur l'amélioration de l'état primaire si possible, et sur l'élimination des facteurs environnementaux avec prise en compte de certaines mesures générales comme l'éviction de l'exposition aux infections, l'antibioprophylaxie, la supplémentation en immunoglobulines et la vaccination.

Mots-clés : immunodéficience secondaire, dénutrition, âge, infections, immunosuppresseurs, maladies systémiques, hémopathies malignes.

Introduction :

Les spécialistes en allergie et en immunologie sont de plus en plus consultés pour aider à la prise en charge des patients ayant une réponse immunitaire altérée. Un exemple actuel est la gravité de la maladie chez les patients ayant une immunodéficience primaire ou secondaire qui développent la maladie à coronavirus 2019 (COVID19) (1).

Une immunodéficience secondaire peut être définie comme une altération transitoire ou persistante de la fonction des cellules ou des tissus du système immunitaire, causée par des facteurs qui ne sont pas intrinsèques au système immunitaire. Ces facteurs comprennent les agents environnementaux, les médicaments et diverses conditions hétérogènes. Au cours des cinq dernières décennies, l'immunodéficience secondaire la plus étudiée a été le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), causé par l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'utilisation systématique d'agents biologiques pour traiter les maladies auto-immunes et inflammatoires est devenue une source de préoccupation en raison du risque accru d'infections et d'immunodéficience secondaire (2).

En raison de l'insécurité alimentaire mondiale, la malnutrition est la cause d'immunodéficience la plus répandue dans le monde. Son association avec des infections fréquentes est observée dans les communautés à faible revenu (3) ainsi

* Auteur correspondant: C. SOLLAH

que chez les patients atteints de maladies chroniques (4). Il convient de noter que des progrès récents ont été réalisés dans l'influence de la carence en vitamine D sur l'échec de l'activation immunitaire.

D'autres catégories de maladies qui pourraient présenter une immunodéficience secondaire comprennent les maladies métaboliques et les syndromes génétiques multi systémiques. Les défauts immunitaires observés dans l'immunodéficience secondaire sont généralement hétérogènes dans leur présentation clinique, et leur pronostic dépend de la gravité du défaut immunitaire. La prise en charge de la cause primaire entraîne souvent une amélioration de l'immunodéficience ; toutefois, cela n'est pas toujours possible, et le risque d'infection peut être réduit grâce à un traitement antibiotique rapide et à la prophylaxie (5).

L'objectif de notre travail est de discuter la diversité des facteurs et des conditions qui peuvent affecter la réponse immunitaire et qui seront regroupées en catégories :

Condition	Effect on immune function
Extremes of age Newborn period	Immature lymphoid organs Absent memory immunity Low maternal IgG levels in premature infants Decreased neutrophil storage pool Decreased neutrophil function Decreased natural killer activity
Advanced age	Decreased antigen-specific cellular immunity T-cell oligoclonality Restricted B-cell repertoire
Malnutrition	Decreased cellular immune response Weakened mucosal barriers
Metabolic diseases Diabetes mellitus	Decreased mitogen-induced lymphoproliferation Defective phagocytosis Decreased chemotaxis
Chronic uremia	Decreased cellular immune response Decreased generation of memory antibody responses Decreased chemotaxis
Genetic syndromes: trisomy 21	Defective phagocytosis Defective chemotaxis Variable defects of antigen-specific immune responses
Anti-inflammatory, immunomodulatory, and immunosuppressive drug therapy: corticosteroids, calcineurin inhibitors, cytotoxic agents	Lymphopenia Decreased cellular immune response and anergy Decreased proinflammatory cytokines Decreased phagocytosis Decreased chemotaxis Neutropenia (cytotoxic agents) Weakened mucosal barriers (cytotoxic agents)
Surgery and trauma	Disruption of epithelial and mucosal barriers T-cell anergy caused by nonspecific immune activation
Environmental conditions UV light, radiation, hypoxia, space Flight	Increased lymphocyte apoptosis Increased secretion of tolerogenic cytokines Cytopenias Decreased cellular immunity and anergy Stress-induced nonspecific immune activation
Infectious diseases: HIV infection	T-cell lymphopenia Decreased cellular immune response and anergy Defective antigen-specific antibody responses

Tableau : Causes sélectionnées d'immunodéficiences secondaires (6)

ÂGE EXTRÊME :

❖ Nouveau-né et prématurité :

Les nouveau-nés ont une susceptibilité accrue aux infections et septicémies communes et opportunistes par rapport aux enfants plus âgés (7). Il existe une association inverse entre la susceptibilité aux infections et l'âge de la prématurité. Au début de la vie, il y a moins de cellules de la zone marginale B dans les tissus lymphoïdes et une diminution de l'expression du CD21 sur les cellules B, limitant ainsi la capacité des cellules B à développer des réponses spécifiques (8). Bien qu'elles puissent développer des réponses humores à certains antigènes après une exposition in utero.

La déficience de l'immunité chez les nouveau-nés peut-être attribuée au manque relatif de maturité des organes lymphoïdes secondaires, y compris le tissu lymphoïde associé à la muqueuse dans les voies gastro-intestinales et respiratoires. Cette immaturité est liée à l'absence de développement des cellules mémoires en raison de l'isolement relatif fourni par l'environnement maternel. De plus, les nourrissons prématurés sont plus vulnérables aux infections en raison de l'absence de transfert d'IgG maternel avant 32 semaines d'âge gestationnel. D'autres observations récentes importantes décrites à ce jeune âge sont liées à des mécanismes d'immunité innés, comme une diminution du bassin de stockage des neutrophiles, définie par la capacité de la neutrophilie de se développer en réponse à une infection ; diminution des fonctions des neutrophiles in vitro (phagocytose, éclatement oxydatif, chimiotaxie et adhérence) (9); diminution de l'activité des cellules tueuses naturelles; diminution de la signalisation des Toll-like récepteurs; diminution de la production des cytokines; et la réduction des composants du complément.

❖ Âge avancé :

Chez les personnes âgées, certains sujets ont des tumeurs malignes et un nombre excessif d'infections causées par des virus et des bactéries, ce qui reflète une diminution des défenses immunitaires, en particulier dans le compartiment cellulaire. Une diminution des réactions cutanées d'hypersensibilité de type retardé et une diminution des réponses prolifératives des lymphocytes aux mitogènes peuvent être démontrées dans cette population de patients. Cette altération relative de la réponse immunitaire a été liée au développement de l'oligoclonalité des lymphocytes T ainsi qu'à une capacité limitée du thymus à générer des lymphocytes T naïfs et donc à une réponse réduite aux nouveaux antigènes.

L'expansion oligoclonale des lymphocytes T CD8+ commence au cours de la septième décennie de vie, ce qui entraîne une déviation du répertoire des lymphocytes T et une augmentation du nombre de lymphocytes TCD8+ à mémoire différenciée (10). L'âge avancé est également associé à une diversité restreinte du répertoire des lymphocytes B et à une réponse limitée aux vaccins. Cependant, il y a aussi une augmentation du nombre total de cellules B mémoire et des niveaux d'IgG totaux. L'immunité innée peut être compromise chez les personnes âgées, avec une dégradation accrue des barrières cutanées et des muqueuses avec des processus de guérison lents causés par des changements métaboliques et endocrinologiques associés au vieillissement. Une diminution de la production de facteurs de croissance hématopoïétiques a été constatée chez les personnes âgées, réduisant la capacité de réguler la production et la fonction des macrophages et des neutrophiles (11). Certains sujets sont plus à risque d'infections lorsque ces défauts immunologiques sont combinés à d'autres facteurs environnementaux, comme la malnutrition ou la présence concomitante d'inflammation chronique causée par les maladies auto-immunes et les infections persistantes (12). Les progrès réalisés dans la compréhension du défaut immunitaire associé au vieillissement sont importants pour optimiser l'immunité protectrice contre les maladies infectieuses évitables (13).

MALNUTRITION :

Dans le monde entier, la malnutrition proteico-calorique est la cause la plus fréquente d'immunodéficience (14). La malnutrition peut résulter d'un accès limité aux sources alimentaires et aux maladies chroniques qui induisent la cachexie, comme les maladies néoplasiques. La diarrhée causée par les infections est fréquente. La production et la fonction des lymphocytes T diminuent proportionnellement à la gravité de l'hypoprotidémie ; toutefois, des titres d'anticorps spécifiques et des réponses immunitaires aux vaccins peuvent être détectés chez un sujet mal nourri pendant une période relativement prolongée.

Finalement, ces réponses immunitaires diminuent si la malnutrition persiste. La carence en micronutriments (comme le zinc et l'acide ascorbique) contribue à accroître la susceptibilité aux infections par l'affaiblissement de la barrière muqueuse, facilitant ainsi l'invasivité d'un pathogène. (15) (16) D'autres molécules essentielles ont des rôles spécifiques dans le système immunitaire ; Par exemple, la vitamine D semble nécessaire dans l'activité des macrophages contre les pathogènes intracellulaires, remarquablement le *Mycobacterium tuberculosis* (17). La correction des carences nutritionnelles entraîne souvent la résolution de ces défauts immunologiques.

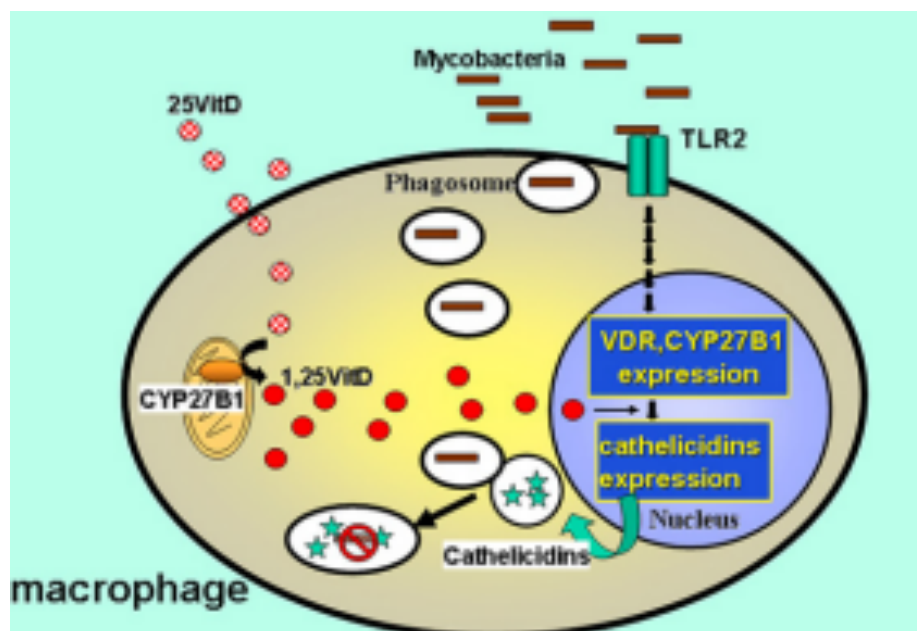


Figure : Rôle de la vitamine D (Vit D) dans l'activation du macrophage (6)

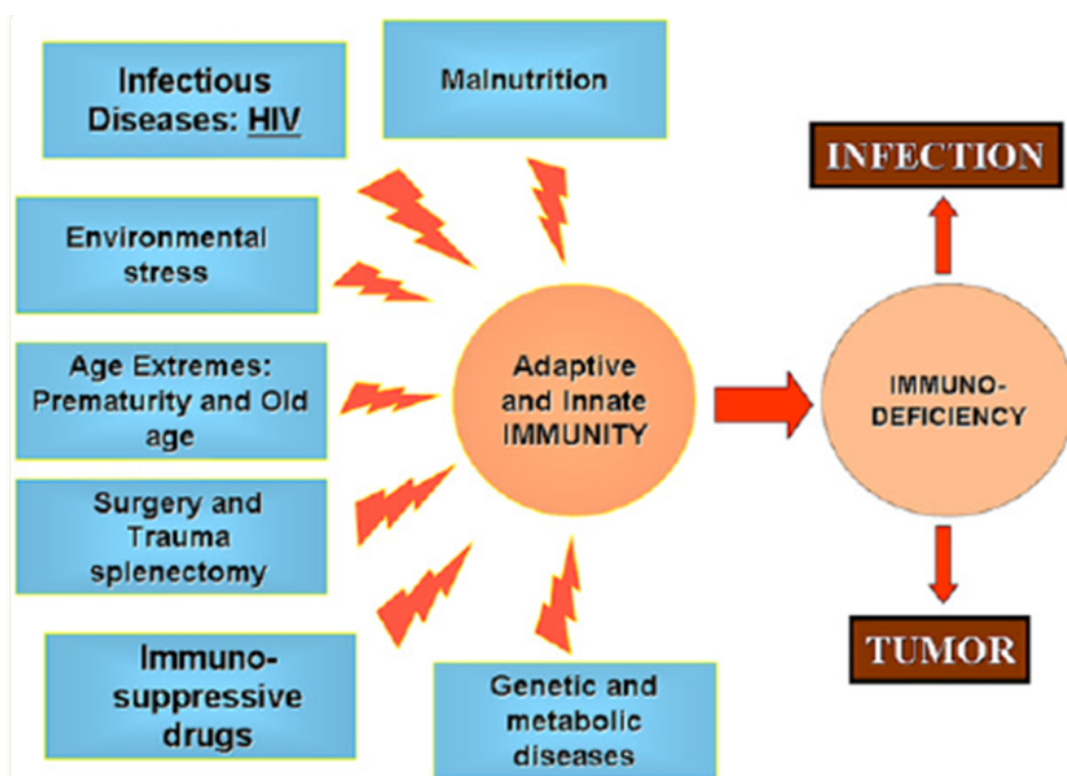


Figure : facteurs extrinsèques responsables d'une immunodéficience secondaire (6)

TROUBLES MÉTABOLIQUES :

De nombreux processus de maladie provenant de voies métaboliques dysfonctionnelles affectent significativement les cellules impliquées dans la réponse immunitaire.

❖ Diabète sucré :

Les fonctions immunitaires défectueuses signal

ées chez les patients atteints de diabète sucré comprennent la phagocytose défectueuse et la chimiotaxie des macrophages in vitro, l'anergie des cellules T démontrée par des tests cutanés d'hypersensibilité retardée, et une mauvaise réponse lymphoproliférative aux mitogènes causée par une exposition chronique à l'hyperglycémie (18). La déficience du métabolisme du glucose, l'insuffisance de l'approvisionnement en sang et la dénutrition sont d'autres facteurs qui contribuent à la susceptibilité accrue à l'infection chez les patients diabétiques qui présentent le plus souvent des lésions cutanées, des infections bactériennes et fongiques des voies respiratoires et des maladies virales systémiques.

❖ Maladie rénale chronique :

Le dysfonctionnement immunitaire dans l'insuffisance rénale chronique est dû à la protéinurie et à l'urémie, qui entraînent une activation immunitaire chronique et une suppression immunitaire chronique (19). Les néphropathies associées à une protéinurie induisent fréquemment une hypogammaglobulinémie et une supplémentation en immunoglobulines peut être envisagée pour réduire le risque infectieux. Les deux bras inné et adaptatif du système immunitaire sont affectés.

La capacité réduite de générer des réponses d'anticorps mémoire, indépendamment de la vaccination répétée, la chimiotaxie, la phagocytose et l'activité microbicide défectueuse in vitro sont des exemples des défauts immunitaires présents chez les patients urémique (20) (21).

Entéropathie exsudative :

L'entéropathie exsudative (EE) survient suite à une perte gastro-intestinale (GI) de protéines en raison de troubles gastro-intestinaux érosifs et non érosifs, elle peut résulter également d'une augmentation de la pression veineuse centrale ou d'une obstruction lymphatique mésentérique (22). Ce processus est observé chez des patients à cœur univentriculaire ayant subi une chirurgie cardiovasculaire pour détourner le sang veineux systémique vers les poumons (procédure de Fontan). Elle entraîne une hypogammaglobulinémie, et une lymphopénie sévère avec diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et défaut de la différenciation des lymphocytes T (23). Les patients atteints d'EE peuvent avoir des réponses anticorps conservées et des taux d'infections, qui dépendent de la sévérité de la lymphopénie et d'hypogammaglobulinémie (24). La supplémentation en immunoglobulines n'est généralement pas nécessaire ; cependant, il pourrait être envisagée pour les patients présentant des infections récurrentes et des hypoprotéinémies. En raison de la perte rapide de protéines, l'obtention d'un niveau optimal d'IgG sériques est souvent difficile et peut nécessiter des modifications de la fréquence et de la dose d'IgG.

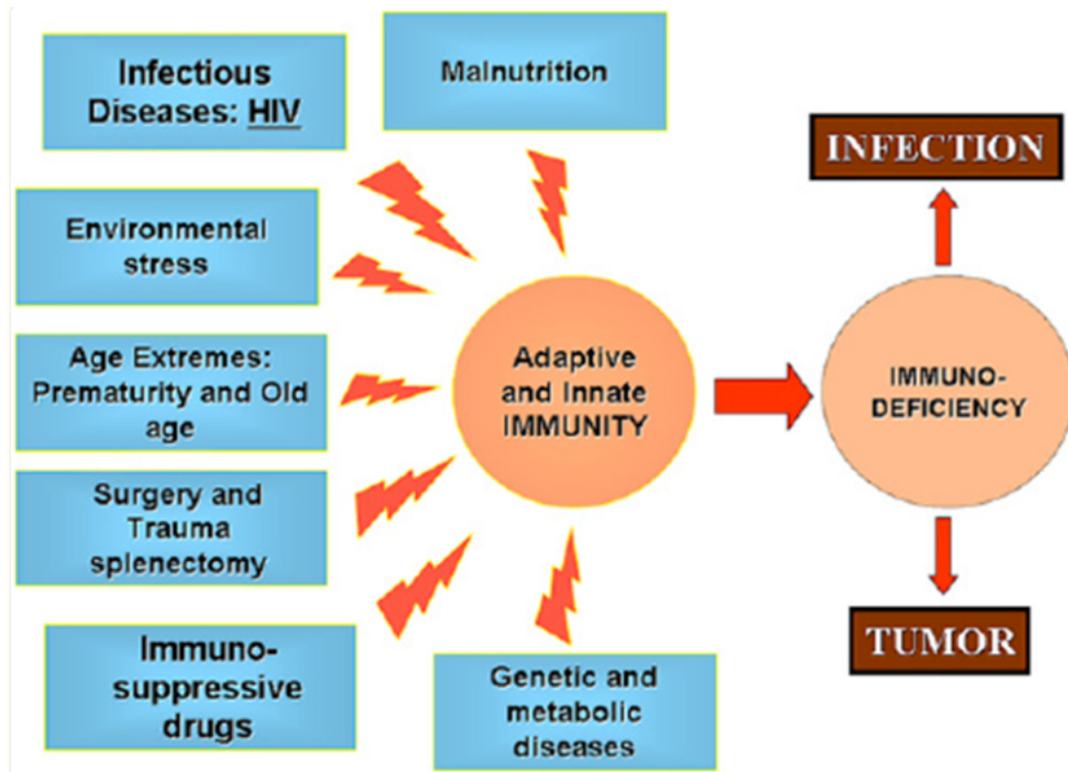


Figure : facteurs extrinsèques responsables d'une immunodéficience secondaire (6)

INFECTIONS :

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une cause bien connue de l'immunodéficience, appelée SIDA. D'autres infections microbiennes, principalement virales et mycobactériennes, sont associées à des périodes transitoires d'immunosuppression. La mort cellulaire et l'excès de métabolites toxiques peut conduire à un état immunologique non réactif et la rupture des barrières cutanées et muqueuses facilite l'accès au développement d'autres infections secondaires (25). D'autres virus ont co-évolué avec leurs hôtes et emploient une multitude de stratégies pour moduler la réponse immunitaire de l'hôte (26). Dans plusieurs infections chroniques, la stimulation persistante de l'antigène induit une diminution des fonctions effectrices des lymphocytes T, connue sous le nom de l'épuisement du lymphocyte T (27).

❖ Virus de la rougeole :

La rougeole est un virus hautement infectieux qui entraîne une immunosuppression qui peut persister pendant des mois à des années après l'infection initiale chez les hôtes immunocompétentes (28). L'effet immunosuppresseur de la rougeole a été initialement démontré sur une centaine d'années lorsqu'il a été noté une perte de la réponse positive au test cutané à la tuberculine au cours de la phase aiguë de l'infection par la rougeole. Les mécanismes proposés d'immunosuppression comprennent Lymphopénie à cellules T et B, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes, et la diminution des cellules mémoires des lymphocytes B et T, qui contribuent toutes à un risque accru d'infections par d'autres germes.

❖ Mycobactéries :

L'infection à *Mycobacterium tuberculosis* touche un tiers de la population mondiale et c'est la principale cause de mortalité par une maladie infectieuse (29). L'apoptose et la nécrose des cellules présentatrices d'antigène est accélérée par la réplication des mycobactéries.

Les patients infectés démontraient une diminution des réponses lymphoprolifératives, une augmentation de la production d'IFN- γ et la suppression de l'IL-17 et des cellules T CD4, la survenue des mycoses et des infections mycobactériennes atypiques. En plus les réactions inflammatoires dommageables induisent une importante activité des

cellules T régulatrices, qui atténue la capacité des monocytes dérivés et les macrophages alvéolaires pour limiter la croissance mycobactérienne (30).

❖ **Maladie à coronavirus (COVID-19) :**

La pandémie de COVID-19, faite d'un syndrome respiratoire aigu sévère causée par le coronavirus (SRAS CoV-2) est devenu l'une des principales causes de mortalité dans le monde (31). Plusieurs changements dans le système immunitaire ont été rapportés chez les patients atteints d'une infection grave par le SARS Cov-2 qui jouent un rôle dans la survenue des infections secondaires : altération de la signalisation d'IFN- γ , réduction du nombre et de la fonction des NK et une lymphopénie périphérique des lymphocytes T CD4 et CD8 (32). Dans les cas graves de COVID19, une réponse inflammatoire massive se développe dans les poumons avec des cytokines sériques à des niveaux accrus, similaires à la « tempête de cytokines » signalée chez les patients recevant une immunothérapie. Cet événement est suivi d'un épuisement des lymphocytes T, d'une destruction des tissus pulmonaires et l'hypoxie, qui sont des facteurs prédisposant aux infections bactériennes secondaires.

MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPESSEURS :

L'immunodéficience secondaire iatrogène peut être causée par des médicaments utilisés pour traiter diverses affections inflammatoires, maladies auto-immunes, maladies allergiques, rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte et tumeurs malignes. Ces médicaments ciblent les cytokines et les cellules du système immunitaire, et pourraient être regroupées sous les agents anti-inflammatoires et immunosuppresseurs à petites molécules (corticostéroïdes, méthotrexate, cyclosporine), inhibiteurs de la protéine kinase et agents biologiques (anticorps anti CD20). (33) (34) (Tableau).

❖ **Corticostéroïdes :**

Les corticostéroïdes comprennent à la fois les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Seuls les glucocorticoïdes ont une activité anti-inflammatoire significative. Les glucocorticoïdes sont bien connus pour leur variété d'applications aussi bien en médecine générale qu'en médecine spécialisée qui consistent à réduire les lésions tissulaires causées par une réaction inflammatoire excessive.

Les corticoïdes sont capables d'agir sur de nombreuses cellules cibles impliquées dans l'immunité innée ou adaptative. Ils agissent sur les macrophages et les cellules dendritiques, sur les polynucléaires et les mastocytes, sur les lymphocytes T et B, sur les fibroblastes et les cellules épithéliales, et sur d'autres cellules, comme les cellules mésangiales, endothéliales et musculaires lisses.

Le large éventail de défauts immunitaires rend le patient sensible aux infections virales, bactériennes, et les infections fongiques, selon le degré d'immunosuppression et la voie d'administration (35).

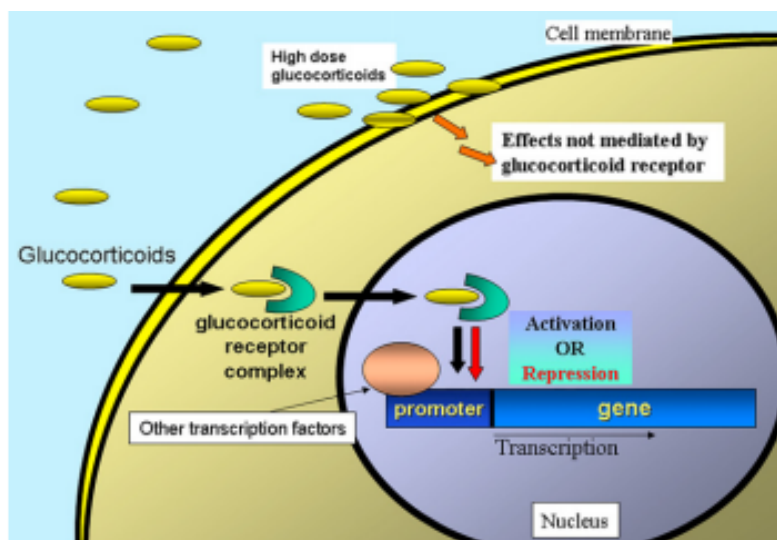


Figure : mécanismes moléculaires de l'action des glucocorticoïdes (6)

Cell Type	Glucocorticoid Effects On Cellular Responses	Laboratory Finding(s)	Clinical Implications ^a
Neutrophils [11–15]	↑ Production ↓ Extravasation	Neutrophilia and impaired phagocytic activity	↑ Risk of common bacterial and viral infections [52, 53]
Eosinophils [16, 17]	↑ Apoptosis ↓ TLR signaling	Eosinopenia	↑ Risk of fungal infections
Basophils [18]	↑ Apoptosis	Basopenia and decreased histamine release	Limited clinical relevance
Mast cells [19–21]	↓ Cytokines, chemokine, and arachidonic acid derivative production, as well as FcεRI expression	Decreased histamine release and antiallergic actions	Limited clinical relevance
Macrophages and monocytes [11, 12, 22–26, 31, 32]	↑ Pro-resolution cytokine ↓ Inflammatory cytokine production, TLR signaling	Limited impact on macrophage function, although impaired opsonization and T _H -cell activation	↑ Risk of intracellular infections (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species), MTB, and fungal infections
Natural killer cells [33, 34]	↑ Activation ↓ Inflammatory cytokine production	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV) and fungal infections
Dendritic cells [39]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, antigen presentation, maturation	Decreased T-cell activity	Limited clinical relevance (although contributes significantly to T-cell response)
T _H cells (CD4 cells) [35, 36, 38, 42, 45]	↑ Apoptosis ↓ T _H 1 > T _H 2 and T _H 17 cell response and inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Decreased number of circulating T _H cells with shift from cell-mediated immunity to humoral-mediated immunity	↑ Risk of bacterial, viral, and fungal infections or reactivation, including intracellular (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species) and opportunistic infections, (eg, MTB, <i>P. jirovecii</i> , candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, SHS)
Cytotoxic T cells (CD8+ T cells) [37]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV)
B cells [4, 46–48]	↑ BAFF, IL-10, Blimp-10, apoptosis ↓ B-cell receptor signaling and TLR-7 signaling	Decreased number of circulating B cells and lower plasma immunoglobulins, except for IgE	↑ Risk of <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> [50, 51]

Tableau : Effets immunologiques des glucocorticoïdes et implications cliniques qui en résultent (35)

❖ **Agents cytotoxiques :**

Les agents cytotoxiques ont été conçus pour contrôler les cellules néoplasiques et pour la transplantation d'organe. Ils ont progressivement trouvé leur place dans la catégorie des médicaments immunosuppresseurs en raison de la sélectivité conférée par la nature proliférative de la réponse immunitaire, et leur application s'est étendue aux maladies inflammatoire, auto-immunes et à la prévention du rejet de greffe. Les médicaments les plus couramment utilisés pour ces applications sont : l'agent alkylant (cyclophosphamide) et les antimétabolites (méthotrexate, mycophénolate, azathioprine et 6-mercaptopurine) (36).

Autres médicaments à usage prédominant dans les maladies auto-immunes sont la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, et le léflunomide. Ces composés interfèrent avec la synthèse de l'ADN, arrêtant le cycle cellulaire et induisant l'apoptose. Généralement, ils inhibent à la fois la prolifération des cellules T et B et donc toute nouvelle réponse immunitaire. De plus, selon la dose utilisée, ils inhibent les réponses cellulaires et les anticorps résultant des sensibilisations précédentes. La principale limitation de l'utilisation de ces agents est leur toxicité vis-à-vis des cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques, avec le développement de cytopénies, la détérioration de la peau et les troubles gastro-intestinaux (37).

Ces cytopénies contribuent à l'état d'immunodéficience secondaire et à la susceptibilité aux infections.

TABLE 2. Selected agents targeting the immune response.

Drug	Effect on Immune Function
Small molecules:	
1. Glucocorticoids (Prednisone)	Decreased cellular response and energy Decreased proinflammatory cytokines Decreased phagocytosis Decreased chemotaxis
2. Cytotoxic agents (Methotrexate)	Cytopenias Decreased T and B cell proliferation Decreased cellular and antibody responses
3. Calcineurin inhibitors (Cyclosporin)	Decreased T cell proliferation Decreased proinflammatory cytokines Decreased activation of innate immune cells
JAK inhibitors:	
Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Ruxolitinib	Reduced inflammatory response Impaired T and B cell activation
Biological agents:	
TNF-α Inhibitors (Certolizumab, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Etanercept)	Neutralization of soluble or bound TNF- α Downregulation of cytokine expression Cell apoptosis
Monoclonal antibodies targeting B cells Anti-CD20 (Rituximab, Veltuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Binutuzumab, Ublituximab) Anti-CD22 (Epratuzumab) Anti-C19 (Blinatumumab) Anti-CD52 (Alemtuzumab) Anti-CD38 (Daratumumab, Isatuximab) Anti-BAFF (Belimumab)	Antibody deficiency B cell lymphopenia
IL-1 inhibitor (Anakinra, Canakinumab)	Reduced inflammatory response Decreased lymphokine synthesis Decreased T and B cell stimulation and proliferation.
IL-6 inhibitor (Sarilimumab, Tocilizumab)	Reduced inflammatory response Neutropenia Decreased innate and adaptive immunity

Tableau : les effets immunologiques des principaux agents immunosuppresseurs.(38)

MALADIES SYSTEMIQUES :

L'appellation « maladies systémiques » (MS) regroupe des affections auto-immunes et/ou inflammatoires non spécifiques d'organe. Deux sous-groupes sont principalement distingués, d'une part les « connectivites » parmi lesquelles la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus systémique (LES) sont les plus fréquentes, et d'autre part les vascularites systémiques. Bien que leur physiopathologie, leurs manifestations cliniques et leur pronostic diffèrent, les MS ont en commun leurs modalités thérapeutiques. Celles-ci reposent en effet le plus souvent sur la corticothérapie parfois associée à un traitement immunosuppresseur auxquels vient s'ajouter depuis quelques années l'utilisation croissante de biothérapies, en particulier, les anti-TNF α (39). Si au cours de la dernière décennie des progrès nombreux et indéniables ont été réalisés dans le diagnostic et la prise en charge des MS, les complications infectieuses restent une source importante de morbi-mortalité.

S'il est bien établi que le risque infectieux est avant tout lié aux traitements corticoïdes et immunosuppresseurs (40) (41), certaines anomalies immunologiques « intrinsèques » inhérentes aux MS, mais également certaines atteintes viscérales spécifiques peuvent contribuer à des degrés divers à accroître le risque infectieux.

Ainsi, les anomalies immunologiques suivantes décrites au cours du lupus (42) contribuent à majorer le risque infectieux :

- Altération de la fonction phagocytaire ;
- Diminution de la production d'immunoglobulines ;
- hypocomplémentémie constitutionnelle ou acquise ;
- Défauts de l'immunité cellulaire et notamment des cellules présentatrices d'antigène ;
- Asplénie fonctionnelle.

Au cours de la PR, le risque accru des infections ostéo-articulaires est favorisé par le processus inflammatoire qui siège au niveau de la synoviale ainsi que par la réalisation d'infiltrations articulaires de dérivés cortisoniques. Parmi les autres facteurs de risque d'infections reconnus au cours de la PR (43), il faut noter l'âge, la présence de manifestations extra-articulaires, la présence d'une leucopénie, pouvant s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Felty, et l'existence de comorbidités telles que le diabète, et la prise de corticoïdes par voie générale.

Au cours de la maladie de Wegener, au-delà de l'immunosuppression induite par le traitement immunosuppresseur, la présence de lésions pulmonaires excavées expose aux épisodes de surinfections (44). Au cours des dermatomyosites, les troubles de déglutition peuvent favoriser la survenue de pneumopathies d'inhalation graves (45).

NÉOPLASIES ET HEMOPATHIES MALIGNES :

Le traitement des patients atteints de néoplasie maligne implique différents protocoles de la chimiothérapie, les agents biologiques et la radiothérapie, qui épuisent souvent les cellules du système immunitaire et produisent une immunodéficience secondaire. L'insuffisance médullaire et les hémopathies malignes peuvent s'associer à des infections et des hypogammaglobulinémies au moment du diagnostic, avant le début du traitement.

Donc dans les tumeurs malignes lymphoprolifératives (myélome multiple [MM], leucémie lymphoïde chronique [LLC] et lymphome)¹, la maladie et le traitement immunosuppresseur contribuent tous les deux à l'immunodéficience secondaire (46).

Le myélome multiple est un trouble hématologique de la moelle osseuse, provoquant des lésions squelettiques, une anémie et une insuffisance rénale. Les facteurs liés à la maladie qui contribuent à l'immunodéficience dans le MM comprennent le dysfonctionnement des cellules B entraînant une hypogammaglobulinémie, ainsi que des anomalies des cellules T, des cellules dendritiques et des cellules tueuses naturelles (NK). La chimiothérapie et les immunosuppresseurs utilisés pour contrôler la maladie compromettent d'avantage les réponses immunitaires et augmentent le risque d'infections dans le MM (47).

La leucémie lymphoïde chronique est le type de leucémie le plus courant dans les pays occidentaux. Plusieurs voies du système immunitaire sont altérées par la maladie elle-même, notamment des défauts de l'immunité à médiation cellulaire, du complément, de la fonction neutrophile ou phagocytaire et de la production d'anticorps. L'immunosuppression est encore augmentée avec l'administration d'un traitement spécifique à la LLC, principalement la chimio-immunothérapie. Malgré les progrès thérapeutiques et l'amélioration de la survie, les complications infectieuses sont la principale cause de morbidité et de mortalité (48).

Immune defect	Early-stage untreated CLL	Late-stage CLL	
		Treated using cytotoxic agents	Treated using purine analogues†
Hypogammaglobulinemia	IgG class and subclasses (IgG3, IgG4); low mucosal IgM/IgA; low serum IgA; qualitative loss of immunoglobulin function	More severe than in early-stage CLL	More severe than in early-stage CLL
Neutropenia and phagocytic-cell defects	...	Neutropenia; lysozyme and myeloperoxidase deficiencies; monocytopenia; defects in granulocyte chemotaxis and chemiluminescence	Often more severe than in late-stage CLL with cytotoxic agent therapy
Cell-mediated immunity	Functional T-cell defects; NK defects; LAK defects; CD4/CD8 inversion	Same as early-stage CLL but secondary effects of therapy pronounced; effect of corticosteroids on lymphocytes and on monocyte-macrophage axis	Same as early-stage CLL but secondary effects of therapy pronounced; inhibition of STAT1, differential effect apoptosis between B and T cells, rapid reduction of CD4 cell count by fludarabine; effects on CD4/CD8 lymphocytes and on monocytes by cladribine; inhibition of ADA and effects on lymphocytes, monocytes, macrophages, and NK cells by pentostatin
Low complement	Primary vs secondary; low C1 and C4; C1 esterase inhibitor deficiency; autoimmune features	Same as early-stage CLL	Same as early-stage CLL

*ADA = adenosine deaminase; CLL = chronic lymphocytic leukemia; LAK = lymphokine-activated killer; NK = natural killer.

†Fludarabine and pentostatin.

Tableau : Principaux défauts immunitaires observés aux différents stades de la leucémie lymphoïde chronique (48).

ANOMALIES HÉRÉDITAIRES AUTRES QUE LES IMMUNODÉFICIENCES PRIMAIRES :

Les maladies causées par des défauts génétiques peuvent ne pas affecter principalement le système immunitaire, mais elles peuvent présenter une immunité affaiblie aux infections résultant d'un dysfonctionnement métabolique et cellulaire, comme une mauvaise expression des molécules d'adhésion ou des défauts dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Les mécanismes moléculaires conduisant aux défauts immunologiques ne sont pas encore bien définis. Les syndromes génétiques sont relativement rares, et généralement seulement un sous-ensemble de patients présentant un défaut immunitaire de gravité clinique qui augmente leur risque d'infections ou de tumeurs malignes. Les processus de la maladie causée par les anomalies du nombre chromosomique sont les plus courants dans les troubles génétiques. À titre d'exemple, les patients atteints du syndrome de Down ou de trisomie du chromosome 21 présentent une incidence accrue d'infections, bien qu'ils ne soient habituellement pas graves, y compris des abcès cutanés, des parodontites et des voies respiratoires supérieures.

Le nombre et la fonction des lymphocytes T et B sont affectés de façon variable (49). Des neutrophiles isolés de patients atteints du syndrome de Down ont montré des défauts de chimiotaxie et de phagocytose in vitro (50). Les études les plus récentes ont porté sur la surexpression du gène de la région critique 1 du syndrome de Down (DSCR1) et son rôle dans le dysfonctionnement des phagocytes.

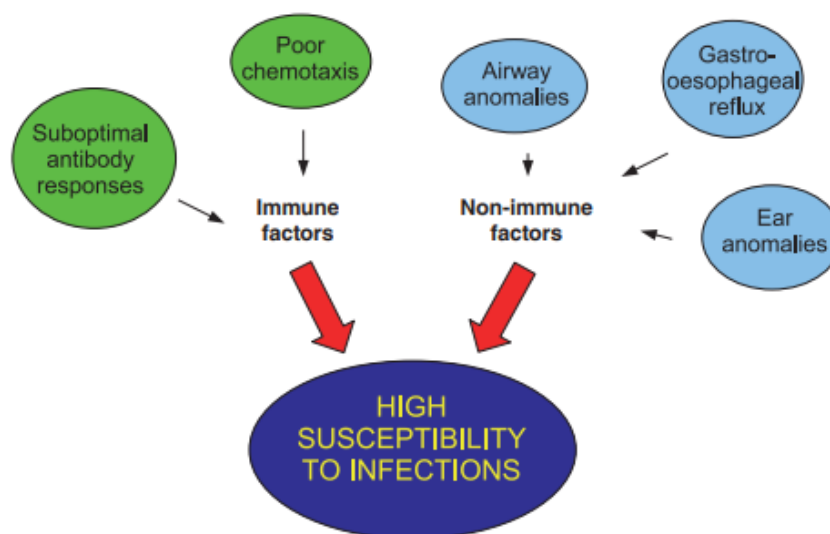


Fig. 1. Selected immunological and non-immunological factors that potentially increase the susceptibility to infections in Down syndrome.

Figure : Facteurs immunologiques et non immunologiques qui augmentent potentiellement la susceptibilité d'infection en cas du syndrome de Down (49)

Les patients atteints du syndrome de Turner (absence complète ou partielle du deuxième chromosome X) ont également un nombre accru d'infections des voies respiratoires, avec une hypogammaglobulinémie (51) (52) bien que ce défaut immunitaire ne soit pas systématiquement démontré chez ces patients. Les défauts génétiques impliqués dans la diminution de la production d'immunoglobulines ne sont pas connus.

Study	TS patients (age range, years), n	Lymphocyte subpopulations		Immunoglobulins		
		T cells	B cells	IgG	IgM	IgA
Jensen et al. [6]	15 (8–37)	–	–	Lower	Lower	Higher
Cacciari et al. [7]	20 (8.5–19)	Lower*, §	Lower*	Lower	Lower trend#	Lower trend#
Lorini et al. [8]	29 (2.2–18.4)	Normal^	Normal^	Low (48%)	Low (41%)	Low (3%) High (24%)
Stenberg et al. [9]	15 (5–17)	Normal&	Normal	Low (20%) High (13%)	High (6%)	Normal
Rongen-Westerlaken et al. [10]	14 (8–19)	Normal&, §	Normal	Normal	Normal	Normal
Su et al. [11]	20 (8–62)	Normal&, ^	Normal	–	–	–
Fan et al. [12]	13 (14–33)	Abnormal&, @	Normal	–	–	–
Lee et al. [13]	24 (17–36)	Abnormal&, *, @	Normal			

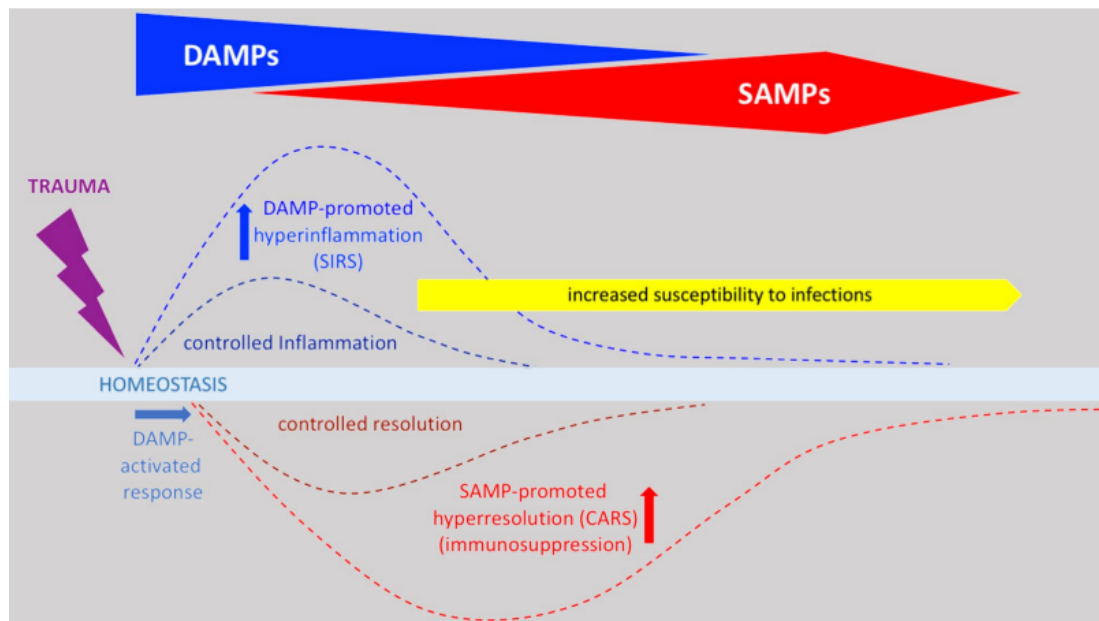
TS, Turner syndrome; T cells, Tregs. * Functional deficit. ^ No functional deficit. # Not statistically significant. & Low CD4+/CD8+ ratio. § Increased CD16+ Natural Killer (NK) cells. @ Increased FOXP3+ Tregs.

Tableau : Sous-populations de cellules immunitaires dans le syndrome de Turner (53)

Dans d'autres maladies génétiques, comme la mucoviscidose, causée par des mutations délétères dans le régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose l'augmentation de la sensibilité à la sinusite et à la pneumonie s'explique par des mécanismes défectueux de l'immunité innée (49). Les patients atteints de mucoviscidose ont une clairance muqueuse des voies respiratoires altérée par l'épaisseur des sécrétions muqueuses, qui favorise le développement des infections respiratoires. Il est recommandé que les patients reçoivent rapidement une antibiothérapie lorsqu'une infection est soupçonnée, et une antibioprophylaxie devrait être prescrite aux patients atteints d'infections récurrentes afin de réduire le nombre d'épisodes infectieux.

TRAUMATISME, BRÛLURES ET CHIRURGIE MAJEURE :

Les traumatismes graves et étendus, les brûlures et les interventions chirurgicales sont des blessures graves associées à une immunosuppression marquée et pouvant être suivie d'un sepsis postopératoire, avec une mortalité de près d'un tiers des patients (50).



Concept bref de la réponse inflammatoire post-traumatique avec les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMPs) impliqués et les DAMPs inductibles suppressifs/inhibiteurs (SAMPs), ainsi que leur libération/activation et la cinétique hypothétique après un traumatisme (54)

La perturbation des barrières épithéliales et l'importante destruction cellulaire déclenchées par les lésions tissulaires induit une réponse immunitaire complexe, entraînant une libération de molécules endogènes : (DAMP) (53). Les DAMP, ou alarmines, sont des molécules intracellulaires telles que l'ADN, l'ARN, l'IL-1, histones, protéines de choc thermique et défensines. Les DAMP activent les inflammasomes et le système du complément, suivis d'une réponse inflammatoire systémique non infectieuse (SIRS) dû à une augmentation rapide des cytokines inflammatoires (55). Pour éviter les dommages tissulaires causés par des réactions inflammatoires accablantes, des mécanismes compensatoires (p. ex., IL10 et d'autres cytokines anti-inflammatoires) sont activés simultanément. Un déséquilibre des mécanismes de régulation pro- et anti-inflammatoires peut entraîner un état d'immunosuppression et d'anergie. La prise en compte de ce mécanisme de pathogenèse favorise une surveillance accrue des infections et permet de démarrer un traitement, ainsi que l'utilisation d'immunomodulateurs pour réduire les réponses inflammatoires anormales.

THYMECTOMIE ET SPLENECTOMIE :

L'ablation chirurgicale du thymus ou de la rate a une importance immunologique en raison de leur rôle en tant qu'organes du système immunitaire. Une thymectomie partielle ou complète est couramment réalisées lors des chirurgies cardiaques congénitales, pour améliorer l'accès au coeur. La thymectomie chez les nourrissons entraîne une lymphopénie à cellules T, avec affection des TCD4 plus que les cellules T CD8 (56). Les jeunes adultes ayant bénéficié d'une thymectomie dans la petite enfance présentent des populations lymphocytaires biaisées vers les lymphocytes T

effecteurs avec réduction de la diversité du répertoire des lymphocytes T, suggérant un vieillissement prématuré avec un risque accru de développer les infections et les maladies auto-immunes (57) (58).

La rate joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie immunitaire grâce à sa capacité à lier l'immunité innée et adaptative. La splénectomie est envisagée dans certains cas de traumatismes, cytopénies auto-immunes et tumeurs malignes. L'asplénie fonctionnelle est due à une ischémie ou à des infarctus répétés dans la rate, ce qui est courant dans la drépanocytose. La réponse immunitaire adaptative est affectée chez les individus splénectomisés, et qui ont une sensibilité accrue aux infections invasives et graves par des bactéries encapsulées, surtout *S. pneumoniae* d'où l'intérêt des vaccins anti pneumococcique, contre le méningocoque, et *H. influenza type b*, et l'antibioprophylaxie chez ces patients (59).

CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES :

Les personnes vivant dans des conditions environnementales extrêmes peuvent présenter un degré d'immunodéficience.

Avec une exploration spatiale accrue et s'aventurer dans des endroits difficiles, on s'intéresse aux effets de ces conditions sur la réponse immunitaire. Le déficit immunitaire secondaire dû à l'environnement est un danger pour certaines professions telles que les astronautes, les pilotes d'avion à haute altitude et les mineurs. Nous discutons d'exemples des conditions environnementales affectant le système immunitaire : rayonnement ultraviolet, forte altitude et les voyages dans l'espace.

❖ Exposition aux rayonnements ultraviolets :

La source naturelle des rayons UV est le soleil et selon leur longueur d'onde, ils peuvent être divisés en 3 sous-types : UVA (longueur d'onde 320-400 nm), UVB (280-320 nm de longueur d'onde) et UVC (<280 nm de longueur d'onde). L'atmosphère bloque les rayonnements UVC et environ 90 % des rayonnements UVB (UVBR). Le rayonnement UVA (UVA) et UVBR sont tous les deux immunosuppresseurs, mais les UVBR sont plus puissants que les UVA et peuvent endommager l'ADN et l'ARN des cellules cutanées, avec augmentation du risque de leur transformation maligne suite à la sécrétion de l'IL-10, l'inhibition des cellules de Langerhans et la différenciation des lymphocytes T régulateurs (60) (61).

❖ Haute altitude :

Les personnes vivantes en haute altitude et les alpinistes sont constamment exposés à l'hypoxie, froid et UV. L'effet de cet environnement sur la réponse immunitaire a été démontré par des études menées au début des années 2000. Les modifications incluent l'augmentation des taux sériques d'IgA et d'IgG, la diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et l'altération de la fonction des lymphocytes T et de la phagocytose (62). Les conséquences cliniques de ces changements sont difficiles à évaluer compte tenu de la présence relativement faible d'agents pathogènes et du fait que la plupart des communautés vivant à haute altitude pourraient ne pas avoir un accès adéquat aux services de santé. Une étude a porté sur la capacité à développer la mémoire immunitaire chez les humains montant à haute altitude, par rapport aux témoins restant au niveau de la mer, en utilisant de la diphénylcyclopropénone, un composé inducteur d'une dermatite de contact. Les réactions cutanées à ce composé à haute altitude ont été significativement réduites de 50%, indiquant une altération de l'immunité cellulaire à haute altitude (63).

❖ Voyage dans l'espace :

L'exposition à des conditions extraterrestres comme le rayonnement cosmique et les extrêmes forces de gravité sont de puissants facteurs de stress qui peuvent affecter le système immunitaire. Il a été démontré que les vols spatiaux entraînent des anomalies immunitaires persistantes. Ces changements comprennent la lymphopénie des lymphocytes T CD4 et CD8 et l'altération de la fonction des lymphocytes T CD4 (64). De plus, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-8) et des chimiokines (CXCL5 et CCL2) ont été notés pendant le vol spatial mais qui ont été normalisés après l'atterrissage. Dans une étude jumelle récente, l'analyse de l'expression génique au cours du vol spatial a révélé des changements des voies immunitaires impliquées dans la différenciation et l'activation des lymphocytes T (65). Des astronautes avaient réactivé et excrété des virus de l'herpès latents (HSV-1, EBV, CMV et VZV) pendant les vols spatiaux (66). Il n'est pas clair si ces conclusions sont le résultat de l'influence d'une condition, par exemple, le rayonnement cosmique, ou une combinaison de tous les facteurs présents lors des vols spatiaux.

Conclusion :

Chez un patient présentant des infections inhabituelles par leur fréquence ou leur gravité le médecin doit penser à un déficit immunitaire secondaire car il est plus fréquent que le déficit immunitaire primitif avec une grande variété des facteurs pouvant affecter la réponse immunitaire. Une histoire détaillée peut révéler l'affection causale comme les infections, la malnutrition, l'hémopathie maligne, ou la prise concomitante des immunosuppresseurs.

En raison de sa prévalence et sa progression clinique, l'infection par le VIH doit être exclue en premier. La présentation clinique dans les immunodéficiences secondaires est généralement hétérogène, affectant à la fois l'immunité innée et adaptative. L'amélioration de ce déficit dépend de la résolution de l'affection primaire.

Conformité aux normes éthiques

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflits d'intérêts à déclarer.

Déclaration d'approbation éthique

Le présent travail de recherche ne contient aucune étude réalisée sur des sujets humains ou animaux par aucun des auteurs.

Déclaration de consentement éclairé

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants individuels inclus dans l'étude.

Références

- [1] 1. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG, UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*.2021 Mar;147(3):87.
- [2] 2. Axelrod H, Adams M. Biologic Agents and Secondary Immune Deficiency. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Oct;66(5):1007-1020.
- [3] 3. De Vita MV, Scolfaro C, Santini B, Lezo A, Gobbi F, Buonfrate D, et al. Malnutrition, morbidity and infection in the informal settlements of Nairobi, Kenya: an epidemiological study. *Ital J Pediatr*. 2019 Jan 14;45(1):12. .
- [4] 4. Müller M, Dahdal S, Saffarini M, Uehlinger D, Arampatzis S. Evaluation of Nutrition Risk Screening Score 2002 (NRS) assessment in hospitalized chronic kidney disease patient. *PLoS One*. 2019 Jan 24;14(1):e.
- [5] 5. (*J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S195-203.).
- [6] 6. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.
- [7] 7. Lewis DB. Development of the fetal and neonatal immune system. In: Rich RR, editor. *Clinical immunology. Principles and practice*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 493-502.
- [8] 8. Siegrist CA, Aspinalli R. B cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185-94. .
- [9] 9. Yost CC, Cody MJ, Harris ES, Thornton NL, McInturff AM, Martinez ML, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood* 2009;113:6419-27.
- [10] 10. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 2009;9:57-62. .
- [11] 11. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008;43:718-28. .
- [12] 12.. Castle SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age. *Clin Geriatr Med* 2007;23:463-79. .
- [13] 13. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2008;46:1078-84.

- [14] 14. Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, Black RE. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. *Bull World Health Organ* 2008;86:356-64. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL FEBRUARY 2010 S2*.
- [15] 15. Hamer DH, Sempe'rtégui F, Estrella B, Tucker KL, Rodríguez A, Egas J, et al. Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly Ecuadorians. *J Nutr* 2009;139:113-9.
- [16] 16. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1119-28. .
- [17] 17. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:94-105.
- [18] 18. Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol* 2009;6:36-41.
- [19] 19. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019. 26(1):8-15.
- [20] 20. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1138-48.
- [21] 21. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1138-48.
- [22] 22.. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol.* 2010. 105:43-49.
- [23] 23. Moosman J, Toka O, Lukassen S, Ekici AB, Mackensen A, et. al. Lymphocyte immune response and T cell differentiation in Fontan patients with protein-losing enteropathy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020. 69:e10-e20. .
- [24] 24. Morsheimer MM, Rychik J, Forbes L, Dodds K, Goldberg DJ, Sullivan K, Heimall JR. Risk factors and clinical significance of lymphopenia in survivors of the Fontan procedure for single ventricle congenital disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* May-Jun 2.
- [25] 25.. Howard LM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI, et al. Nasopharyngeal Pneumococcal Density during Asymptomatic Respiratory Virus Infection and Risk for Subsequent Acute Respiratory Illness. *Emerg Infect Dis.* 2019 Nov;25(11):2040-2047. d.
- [26] 26. Asha K, Sharma-Walia N. Targeting Host Cellular Factors as a Strategy of Therapeutic Intervention for Herpesvirus Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 19;11:603309. doi: 10.3389/fcimb.2021.603309.
- [27] 27. Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol.* 2019 Nov;19(11):665-674. doi: 10.1038/s41577-019-0221-9.
- [28] 28. Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. *Curr Opin Virol.* 2021 Feb;46:9-14. doi: 10.1016/j.coviro.2020.08.002 .
- [29] 29. World Health Organization. Tuberculosis. Available online at: <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/> (Accessed April 30, 2021).
- [30] 30. Ahmed A, Vyakarnam A. Emerging patterns of regulatory T cell function in tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 2020 Dec;202(3):273-287.
- [31] 32. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021 Jun;93(6):e13043. doi: 10.1111/sji.13043.
- [32] 33. Lee WJ, Lee TA, Calip GS, Suda KJ, Briars L, Schumock GT. Risk of Serious Bacterial Infection Associated With Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Mar 19;24(4):883.
- [33] 34. McAtee CL, Lubega J, Underbrink K, Curry K, Msaouel P, Barrow M, Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2036321.
- [34] 35. Chastain DB, Spradlin M, Ahmad H, Henao-Martínez AF. Unintended consequences: risk of opportunistic infections associated with long-term glucocorticoid therapies in adults. *Clin Infect Dis.* 2024 Apr 15;78(4):e37-e56. doi: 10.1093/cid/ciad474. Published 20.

- [35] 36. Sagg KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid ar.
- [36] 37. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167–79.
- [37] 38. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):S388-S392. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.053.
- [38] 39. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, G  n  reau T, Andr   M-H, et al. Risk factors and prognostic influence of infections in a monocentric cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141–4.
- [39] 40. Stuck AE, Minder C, Frey F. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954–63.
- [40] 41. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;17:345–63.
- [41] 42. Iliopoulos A, Tsokos G. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318– 36.
- [42] 43. Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon M, Gabriel S. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287–93.
- [43] 44. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98. .
- [44] 45. Marie I, Hachulla E, Ch  rin P, Hellot M-F, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:155–65.
- [45] 46. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol.* 2021 Oct 25;12:738915. doi:10.3389/fimmu.2021.738915.
- [46] 47. Lopes R, Caetano J, Ferreira B, Barahona F, Arnault Carneiro E, Jo  o C. The immune microenvironment in multiple myeloma: friend or foe? *Cancers (Basel).* 2021;13(4):625. doi:10.3390/cancers13040625.
- [47] 48. Tsiodras, Sotirios; Samonis, George; Keating, Michael J.; Kontoyiannis, Dimitrios P.. (2000). Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia. , 75(10), 1039–1054. doi:10.4065/75.10.1039 .
- [48] 49. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(1):9–16. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x.
- [49] 50. Novo E, Garcia MI, Lavergne J. Nonspecific immunity in Down syndrome: a study of chemotaxis, phagocytosis, oxidative metabolism, and cell surface expression of polymorphonuclear cells. *Am J Med Genet* 1983; 46:384–91.
- [50] 51. Jensen K, Petersen PH, Nielsen EL, Dahl G, Nielsen J. Serum immunoglobulin M, G, and A concentration levels in turner's syndrome compared with normal women and men. *Hum Genet.* 1976;31(3):329–34.
- [51] 52. Lorini R, Ugazio AG, Cammareri V, Larizza D, Castellazzi AM, Brugo MA, et al. Immunoglobulin levels, T-cell markers, mitogen responsiveness and thymic hormone activity in Turner's syndrome. *Thymus.* 1983;5(2):61–6.
- [52] 53. Roopa Kanakatti Shankar;. (2021). Immunological Profile and Autoimmunity in Turner Syndrome . *Hormone Research in Paediatrics*, (), -. doi:10.1159/000512904 .
- [53] 54. Relja, Borna; Land, Walter Gottlieb . (2019). Damage-associated molecular patterns in trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, (), -. doi:10.1007/s00068-019-01235-w .
- [54] 55. Mosevoll KA, et al. Infammatory mediator profles difer in sepsis patients with and without bacteremia. *Front Immunol.* 2018;9:691.
- [55] 56. Deya-Martinez A, Flinn AM, Gennery AR. Neonatal thymectomy in childrenaccelerating the immunologic clock? *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug;146(2):236-243. .
- [56] 57. Gudmundsdottir J,   skarsd  ttir S, Skogberg G, Lindgren S, Lundberg V, Berglund M, et al. Early thymectomy leads to premature immunologic ageing: An 18-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1439-1443.e10 .

- [57] 58. Silva SL, Albuquerque A, Amaral AJ, Li QZ, Mota C, Cheynier R, et al. Autoimmunity and allergy control in adults submitted to complete thymectomy early in infancy. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7):e0180385.
- [58] 59. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, Schimpf J, Held J, Bögelein M, et al. Overwhelming Postsplenectomy Infection: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):871-878. .
- [59] 60. 10. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2019. 19(11);699-701. .
- [60] 61. Swaminathan A, Harrision SL, Ketheesan N, van den Boogard CHA, et. al. Exposure to solar UVR suppresses cell-mediated immunization responses in humans: the Australian ultraviolet radiation and immunity study. *J Invest Dermatol*. 2019. 139(7):1545-1553.e.
- [61] 62. Mishra KP, Ganju L. Influence of high-altitude exposure on the immune system: a review. *Immunol Invest*. 2010. 39(3):219-34.
- [62] 63. Oliver SJ, Macdonald JH, Harper Smith AD, Lawley JS, Gallagher CA, Di Felice U, Walsh NP. High altitude impairs in vivo immunity in humans. *High Alt Med Biol*. 2013 Jun;14(2):144-9.
- [63] 64. Crucian B, Stowe RP, Mehta S, Quiriarte H, et. al. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. *Microgravity*. 2015. 1;15013. .
- [64] 65. Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, et. al. The NASA twin study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019. 364:eaau8650.
- [65] 66. Rooney BV, Crucian BE, Pierson DL, Laudenslager ML, et. al. Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth. *Front Microbiol*. 2019. 10:16.