

Année 2023

N° : MS0812023

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité  
en Médecine Interne*

Intitulé

*Profil étiologique et évolutif de  
l'hypogammaglobulinémie secondaire :  
Etude descriptive et analytique à propos de  
98 cas*

*Présenté par :*

**Docteur Oumama JAMAL**

*Sous la direction du :*

**Professeur Youssef SEKKACH**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ أَيُّهَا الْمَوْلَى  
أَنْتَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



*Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AID</b>	: Activation-induced cytidine deaminase
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virus
<b>EPP</b>	: Électrophorèse des protéines plasmatiques
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IC 95%</b>	: Intervalle de confiance à 95%
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>LLC</b>	: Leucémie lymphoïde chronique
<b>MAI</b>	: Maladies autoimmunes
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>OR</b>	: Odds ratio
<b>PCR</b>	: Protéinurie créatininurie ratio
<b>POEMS</b>	: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes
<b>TGFβ</b>	: Transforming growth factor β
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine



*Liste des illustrations*

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Caractéristiques descriptives de la population étudiée. ....	10
<b>Tableau 2.</b> Circonstances de découverte de l’hypogammaglobulinémie. ....	11
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la population étudiée en fonction du profil étiologique de l’hypogammaglobulinémie. ....	15
<b>Tableau 4.</b> Les facteurs associés à la survenue des complications infectieuses .....	18
<b>Tableau 5.</b> Les facteurs de risque de mortalité .....	20
<b>Tableau 6.</b> Principaux médicaments immuno-suppresseurs responsables d’une hypogammaglobulinémie .....	28
<b>Tableau 7.</b> Principaux médicaments biologiques responsables d’une hypogammaglobulinémie .....	29

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Etiologies de l'hypogammaglobulinémie dans la population étudiée. ....	12
<b>Figure 2.</b> Mécanismes étio-pathogéniques de l'hypogammaglobulinémie secondaire.....	23
<b>Figure 3.</b> Thérapies ciblant le lymphocyte B .....	31
<b>Figure 4.</b> Cibles antigéniques des thérapies biologiques.....	32
<b>Figure 5.</b> Protocole de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie en fonction de la réponse vaccinale .....	45
<b>Figure 6.</b> Recommandations de la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire à la LLC .....	49



# *Sommaire*

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	4
1) Type de l'étude.....	5
2) Population étudiée.....	5
3) Recueil des données.....	5
4) Mesure du taux des gammaglobulines.....	7
5) Design de l'étude.....	7
6) Analyse statistique.....	8
RESULTATS.....	9
DISCUSSION.....	21
1) Etiologies de l'hypogammaglobulinémie secondaire.....	22
1-1) Les hémopathies malignes.....	24
1-1-1) Myélome multiple.....	24
1-1-2) Leucémie lymphoïde chronique.....	25
1-1-3) Lymphomes.....	26
1-2) L'hypogammaglobulinémie iatrogène.....	27
1-2-1) Corticoïde.....	33
1-2-2) Rituximab.....	33
1-2-3) Autres médicaments.....	36
1-3) L'hypogammaglobulinémie par fuite rénale, digestive ou capillaire.....	38
1-4) L'hypogammaglobulinémie secondaire à une cause infectieuse.....	39
2) Le risque infectieux au cours de l'hypogammaglobulinémie secondaire.....	40
2-1) Facteurs du risque infectieux.....	40
2-2) Hyperphosphorémie et risque infectieux.....	43
3) Prise en charge des patients présentant une hypogammaglobulinémie.....	45
CONCLUSION.....	50



# *Introduction*

L'hypogammaglobulinémie se définit par une diminution du taux plasmatique des gammaglobulines traduisant un déficit immunitaire humoral primitif ou acquis. Les déficits primitifs en gammaglobulines sont le résultat d'une anomalie génétique intéressant le développement ou la fonction des lymphocytes B, et se manifestent le plus souvent dans l'enfance[1]. L'hypogammaglobulinémie acquise ou secondaire est beaucoup plus fréquente et se manifeste essentiellement à l'âge adulte de façon transitoire ou persistante. Elle peut être liée à [2] :

- un défaut de production des immunoglobulines
- une fuite d'origine digestive, rénale ou capillaire des immunoglobulines
- un hypercatabolisme des immunoglobulines
- un dysfonctionnement de la circulation lymphatique

La conséquence clinique de ce déficit immunitaire humoral est l'augmentation du risque infectieux, notamment à germes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* ainsi que d'autres streptocoques, staphylocoques et entérobactéries[3]. Toutefois, il a été constaté que toutes les formes d'hypogammaglobulinémie secondaire ne se compliquent pas toujours d'infections. Il n'existe pas assez de données dans la littérature médicale pour expliquer cette constatation.

Le spectre clinique de l'hypogammaglobulinémie secondaire peut aller d'une simple infection localisée à une infection systémique menaçant le pronostic vital à court terme, passant par des infections chroniques et récidivantes, parfois opportunistes [4].

On estime que la prévalence de l'hypogammaglobulinémie secondaire est 30 fois supérieure à celle de l'hypogammaglobulinémie primitive [5], et cette prévalence est en constante augmentation depuis l'avènement des biothérapies ciblant le lymphocyte B [6].

La prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire comporte plusieurs mesures préventives et curatives : éducation des patients, antibioprofylaxie, vaccinations, antibiothérapie adaptée en cas de complication infectieuse, immunoglobulines intra-veineuses et traitement de la cause à chaque fois que cela est possible [7].

Bien que l'hypogammaglobulinémie secondaire soit un phénomène connu par les cliniciens des différentes spécialités médicales, peu d'études ont été consacrées à l'exploration de son incidence et de son impact clinique et évolutif [8]. L'objectif de cette étude est de préciser le profil étiologique et les facteurs associés à la survenue des complications infectieuses chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire.



## *Matériels et méthodes*

## **1) TYPE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed de Rabat entre Janvier 2018 et Décembre 2021.

## **2) POPULATION ETUDIEE :**

Les sujets inclus dans l'étude ont été recrutés de façon rétrospective parmi les patients hospitalisés dans les différents services médicaux de l'hôpital : services de médecine interne, hématologie clinique, néphrologie, gastro-entérologie et rhumatologie.

Les critères d'inclusion étaient un âge  $\geq 18$  ans et un taux de gammaglobulines  $< 6\text{g/l}$  confirmé sur deux prélèvements. Ont été exclus de l'étude, les patients présentant une fausse hypogammaglobulinémie en rapport avec la présence d'une cryoglobulinémie, et les patients présentant un déficit immunitaire primitif.

## **3) RECUEIL DES DONNEES :**

Les données socio-démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans les différents services sus-cités. Tous les dosages biologiques ont été réalisés dans les laboratoires de biochimie et d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- Rabat.

Les paramètres cliniques :

- Age
- Sexe
- Comorbidité
- Prises médicamenteuses
- Signes motivant la réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques
- Date de découverte de l'hypogammaglobulinémie
- Etiologie de l'hypogammaglobulinémie
- Complications infectieuses de l'hypogammaglobulinémie
- Evolution vers le décès (durant la période de l'étude)

Les paramètres biologiques :

- Taux des gammaglobulines
- Taux des différentes classes d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM)
- Albuminémie
- Protidémie
- Rapport protéinurie/créatininurie
- Hémogramme : taux d'hémoglobine, taux de leucocytes, taux de lymphocytes, taux de plaquettes
- Calcémie
- Phosphorémie
- Créatininémie

#### **4) MESURE DU TAUX DES GAMMAGLOBULINES :**

La méthode utilisée pour la mesure du taux plasmatique des gammaglobulines est l'électrophorèse capillaire des protéines sériques (Capillarys, SEBIA). Le dosage pondéral des différentes classes d'immunoglobulines a été réalisé par néphélométrie (BN ProSpec). Les valeurs de références fixées par le laboratoire :

- IgA : 0,63 – 4,84 g/l
- IgG : 5,40 – 18,22 g/l
- IgM : 0,22 – 2,93 g/l

#### **5) DESIGN DE L'ETUDE :**

Les patients inclus dans l'étude ont été divisés en 5 groupes en fonction du profil étiologique de l'hypogammaglobulinémie. Une comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives a été réalisées entre les 5 groupes étiologiques. La relation entre le taux des gammaglobulines et les autres paramètres cliniques et biologiques a été étudiée en utilisant un modèle de régression linéaire. Les facteurs associés au risque infectieux et au risque de mortalité ont été étudiés en utilisant un modèle de régression logistique.

## 6) ANALYSE STATISTIQUE :

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS 20.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives de distribution gaussienne ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type et celles de distribution non gaussienne en médiane et intervalle interquartiles. La comparaison des variables qualitatives entre les différents groupes de patients a été réalisée en utilisant le test de Khi2 et celle des variables quantitatives de distribution non gaussienne a été réalisée en utilisant le test de Kruskal Wallis. L'analyse de corrélation a été réalisée en utilisant le coefficient de Spearman. L'analyse univariée et multivariée a été réalisée en utilisant un modèle de régression linéaire (pour expliquer les variables quantitatives) et logistique (pour expliquer les variables qualitatives). Un seuil de  $p < 0,2$  a été retenu pour inclure les variables de l'analyse univariée dans le modèle de régression multivariée. Une valeur de  $p < 0,05$  a été fixée comme seuil de significativité statistique.



# *Résultats*

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 98 patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 63 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 90 ans. Le sex-ratio était 1:1.

**Tableau 1.** Caractéristiques descriptives de la population étudiée.

<b>Variables</b>	<b>Valeurs (N = 98)</b>
<b>Age (années)<sup>a</sup></b>	63 (54 – 71)
<b>Sexe<sup>b</sup></b>	
<b>Homme</b>	49 (50)
<b>Femme</b>	49 (50)
<b>Etiologie<sup>b</sup></b>	
<b>Hémopathie maligne</b>	43 (43,9)
<b>Cause médicamenteuse</b>	25 (25,5)
<b>Perte rénale</b>	24 (24,5)
<b>Perte digestive</b>	3 (3,1)
<b>Cause infectieuse</b>	3 (3,1)
<b>Comorbidité<sup>b</sup></b>	
<b>Aucune</b>	35 (35,7)
<b>HTA</b>	16 (16,3)
<b>Cardiopathie ischémique</b>	4 (4,1)
<b>Néoplasie</b>	11 (11,2)
<b>Maladie auto-immune</b>	18 (18,4)
<b>Endocrinopathie</b>	14 (14,3)
<b>Taux des Ig (g/l)<sup>a</sup></b>	4,5 (3,6 – 5,2)
<b>Taux des IgG (g/l)<sup>a</sup></b>	4,3 (3,3 – 5,3)
<b>Taux des IgA (g/l)<sup>a</sup></b>	1,1 (0,6 – 1,9)
<b>Taux des IgM (g/l)<sup>a</sup></b>	0,7 (0,2 – 1,3)
<b>Albuminémie (g/l)<sup>a</sup></b>	30 (24 – 35)
<b>Protidémie (g/l)<sup>a</sup></b>	56 (48 – 61)
<b>Protéinurie/créatininurie (g/g)<sup>a</sup></b>	0,37 (0,17 – 2,1)
<b>Taux d'Hb (g/dl)<sup>a</sup></b>	10,5 (9 – 12)
<b>Taux des leucocytes (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	6,3 (3,7 – 8,8)
<b>Taux des lymphocytes (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	1,8 (1 – 3)
<b>Taux des plaquettes (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	191 (120 – 272)
<b>Calcémie (mg/l)<sup>a</sup></b>	96 (91 – 101)
<b>Phosphorémie (mg/l)<sup>a</sup></b>	33 (29 – 40)
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	15 (12 – 19)

HTA: hypertension artérielle, Ig : immunoglobulines, IgG : immunoglobuline G, IgA : immunoglobuline A, IgM : immunoglobuline M, Hb : hémoglobine. a: exprimées en médiane (quartiles), b: exprimées en effectif (pourcentage)

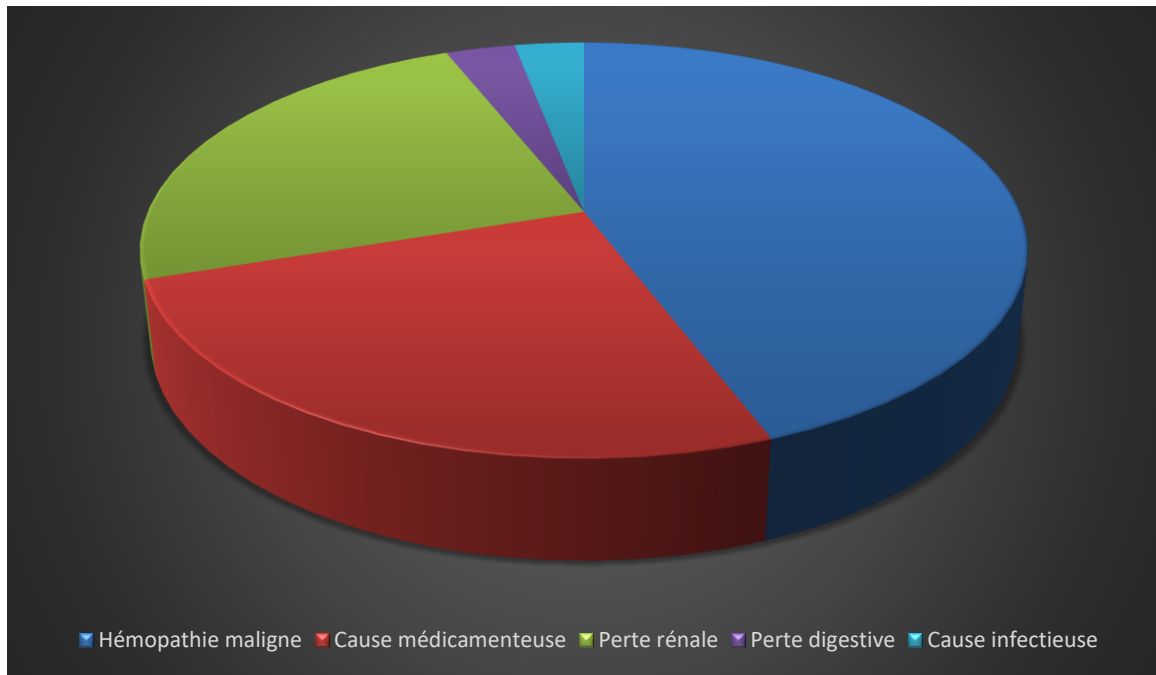
Les signes motivant la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques sont détaillés dans le tableau 2.

**Tableau 2..** Circonstances de découverte de l'hypogammaglobulinémie.

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Syndrome tumoral</b>	15 %
<b>Douleurs osseuses</b>	14%
<b>Protéinurie pathologique</b>	12%
<b>Infections récidivantes</b>	11%
<b>Insuffisance rénale récente</b>	10%
<b>Anomalie à l'hémogramme</b>	9%
<b>Anomalie du bilan phosphocalcique</b>	8%
<b>Altération de l'état général</b>	7%
<b>Syndrome inflammatoire inexplicé</b>	6%
<b>Diarrhée chronique</b>	3%
<b>Fracture pathologique</b>	3%
<b>Neuropathie inexplicée</b>	1%
<b>Syndrome d'hyperviscosité</b>	1%

La médiane du taux des gammaglobulines dans la population étudiée était de 4,5 g/l (3,6-5,2). Le dosage pondéral des classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) a retrouvé un déficit isolé en IgG dans 46,9% des cas, un déficit en deux classes d'immunoglobulines dans 23,5% des cas et un déficit global des trois classes dans 9,2% des cas. Un taux normal des trois classes était noté chez 20,4% des patients.

La figure 1 illustre les principales étiologies de l'hypogammaglobulinémie dans notre étude.



**Figure 1.** Etiologies de l'hypogammaglobulinémie dans la population étudiée.

Les hémopathies malignes représentaient l'étiologie la plus fréquemment retrouvée :

- myélome multiple dans 23,4% des cas
- lymphome non hodgkinien dans 11,2% des cas
- leucémie lymphoïde chronique dans 5,1% des cas
- maladie de Waldenström dans 1% des cas
- leucémie à plasmocytes dans 1% des cas
- POEMS dans 1% des cas
- amylose AL dans 1% des cas.

Une cause médicamenteuse était retrouvée dans 25,5% des cas :

- corticothérapie systémique dans 11,2% des cas
- rituximab dans 4,2% des cas
- méthotrexate dans 3,1% des cas
- azathioprine dans 2% des cas
- sulfasalazine dans 2% des cas
- cyclophosphamide dans 1% des cas
- mycophénolate mofétil dans 1% des cas
- imatinib dans 1% des cas.

Une perte rénale était responsable de l'hypogammaglobulinémie dans 24,5% des cas :

- glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive dans 9,2% des cas
- syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales dans 7,2% des cas
- néphropathie diabétique dans 5,1% des cas
- néphropathie lupique dans 3% des cas.

Une perte digestive en rapport avec une entéropathie exsudative était notée dans 3,1% des cas.

Une cause infectieuse était rapportée dans 3,1% des cas. Les agents pathogènes incriminés étaient le VIH et l'EBV.

Le tableau 3 montre les principales différences des paramètres cliniques, biologiques et évolutifs entre les groupes étiologiques. Il existait une différence statistiquement significative du taux des gammaglobulines entre les différents groupes ( $p < 0,001$ ), le taux le plus bas étant noté chez les patients présentant une hémopathie maligne. Les taux des IgG et des IgA significativement les plus bas étaient notés chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire à une infection à VIH ou à EBV (respectivement  $p = 0,004$  et  $p = 0,04$ ), alors que le taux des IgM le plus bas était noté chez les patients présentant une hémopathie maligne ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 3..** Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la population étudiée en fonction du profil étiologique de l'hypogammaglobulinémie.

	<b>Hémopathie maligne (n = 43)</b>	<b>Cause médicamenteuse (n = 25)</b>	<b>Perte rénale (n = 24)</b>	<b>Perte digestive (n = 3)</b>	<b>Cause infectieuse (n = 3)</b>	<b>p</b>
<b>Age (années)<sup>a</sup></b>	63 (60 – 69)	63 (56 – 76)	62 (41 – 70)	55 (26 – 65)	44 (43 – 45)	0,4
<b>Sexe (homme)<sup>b</sup></b>	26 (60,5)	8 (32)	11 (45,8)	2 (66,7)	2 (66,7)	0,2
<b>Ig (g/l)<sup>a</sup></b>	3,9 (3,4 – 4,5)	5,1 (4,6 – 5,6)	4,7 (3,5 – 5,4)	5 (5 – 5,1)	4,3 (3 – 5,6)	<0,001
<b>IgG (g/l)<sup>a</sup></b>	3,9 (3,1 – 4,9)	5,2 (4,3 – 6)	4,2 (3,2 – 5,1)	5,9 (5,4 – 6,2)	3,8 (2,8 – 4,8)	0,004
<b>IgA (g/l)<sup>a</sup></b>	0,7 (0,5 – 1,5)	1,4 (1,1 – 2,6)	1,1 (0,7 – 2,1)	1,2 (0,9 – 1,5)	0,6 (0,4 – 0,8)	0,04
<b>IgM (g/l)<sup>a</sup></b>	0,2 (0,1 – 0,8)	0,9 (0,4 – 1,7)	1 (0,7 – 2,1)	0,7 (0,6 – 0,8)	1,4 (0,3 – 2,5)	<0,001
<b>Albuminémie (g/l)<sup>a</sup></b>	31 (28 – 36)	32 (27,5 – 34,5)	25 (23 – 31)	30 (27 – 33)	22 (18 – 26)	0,02
<b>Protidémie (g/l)<sup>a</sup></b>	57 (51 – 65)	57 (48,5 – 61)	52 (44 – 57)	61 (51 – 71)	47 (40 – 44)	0,02
<b>PCR (g/g)<sup>a</sup></b>	0,2 (0,1 – 0,6)	0,2 (0,1 – 0,4)	5,2 (1,7 – 10)	0,1 (0,09 – 0,1)	0,2 (0,1 – 0,3)	<0,001
<b>Hb (g/dl)<sup>a</sup></b>	10 (8,2 – 11,7)	11,2 (9,7 – 12)	10 (9,6 – 11)	13 (8,7 – 13,5)	10 (9,5 – 10,5)	0,3
<b>Leucocytes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	5,4 (3,3 – 7,8)	7,5 (4,3 – 8,8)	6,6 (4,6 – 10)	4,1 (3,2 – 4,9)	16 (7,7 – 18)	0,1
<b>Lymphocytes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	1,5 (0,9 – 2,7)	1,5 (0,9 – 3,1)	2,1 (1,1 – 3)	1 (0,9 – 1,1)	5,1 (2,8 – 6)	0,2
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	140 (90 – 190)	230 (172 – 292)	275 (19 – 387)	210 (120 – 290)	251 (240 – 260)	<0,001
<b>Calcémie (mg/l)<sup>a</sup></b>	96 (92 – 102)	97 (89 – 101)	97 (89 – 101)	95 (89 – 99)	79 (70 – 89)	0,1
<b>Phosphorémie (mg/l)<sup>a</sup></b>	35 (32 – 42)	29 (27 – 33)	35 (27 – 51)	31 (29 – 33)	39 (35 – 42)	0,006
<b>Créatininémie (mg/l)<sup>a</sup></b>	15 (12 – 18)	13 (9,5 – 16)	20 (17 – 27)	10 (9 – 11)	12 (9 – 15)	<0,001
<b>Infection<sup>b</sup></b>	22 (51,2)	14 (56)	15 (62,5)	1 (33,3)	3 (100)	0,4
<b>Décès<sup>b</sup></b>	13 (30,2)	7 (28)	5 (20,8)	0	3 (100)	0,05

Ig : immunoglobulines, IgG : immunoglobuline G, IgA : immunoglobuline A, IgM : immunoglobuline M, PCR : rapport protéinurie/créatininurie, Hb : hémoglobine. a: exprimées en médiane (quartiles), b: exprimées en effectif (pourcentage)

En régression linéaire simple, les facteurs significativement liés au taux des gammaglobulines étaient la présence d'une comorbidité et l'étiologie de l'hypogammaglobulinémie (respectivement  $p = 0,02$  et  $p = 0,006$ ). En analyse multivariée, seule l'étiologie de l'hypogammaglobulinémie était significativement liée au taux des gammaglobulines ( $p = 0,001$ ). En ajustant sur l'albuminémie, la phosphorémie, la créatininémie et la présence de comorbidité, le taux des gammaglobulines diminuait de 0,36 g/l chez les patients présentant une hémopathie maligne.

Il existait une corrélation négative significative entre le taux des immunoglobulines et la phosphorémie ( $r_s = -0,269$  ;  $p = 0,007$ ). Il n'existait pas de corrélation significative entre le taux d'immunoglobulines et les autres paramètres biologiques.

L'évolution était marquée par la survenue d'une complication infectieuse dans 56,1% des cas:

- infection respiratoire dans 24,5% des cas
- infection urinaire dans 21,5% des cas
- septicémie dans 7,1% des cas
- endocardite infectieuse dans 1% des cas
- polyarthrite septique dans 1% des cas
- angiocholite dans 1% des cas.

Le seuil du taux d'immunoglobulines associé à l'augmentation du risque de survenue des complications infectieuses dans notre étude était 5,25 g/l.

Le tableau 4 montre les facteurs associés à la survenue des complications infectieuses en utilisant un modèle de régression logistique binaire simple et multiple. En analyse multivariée, seule la phosphorémie était significativement associée à la survenue d'une complication infectieuse. En ajustant sur le sexe, la présence de comorbidité, le taux d'IgA, le nombre des leucocytes, le nombre de lymphocytes et la calcémie, une augmentation de la phosphorémie d'un mg/l multiplie par 1,04 le risque de survenue d'une complication infectieuse chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie (IC 95% : 1,001-1,079 ; p = 0,04).

**Tableau 4.** Les facteurs associés à la survenue des complications infectieuses

Facteurs	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR bruts	IC 95%	p	OR ajustés	IC 95%	p
<b>Age (années)</b>	1,003	(0,97 – 1,03)	0,8			
<b>Sexe (Femme)</b>	0,557	(0,24 – 1,24)	0,1	0,581	(0,22 – 1,53)	0,2
<b>Comorbidité</b>						
<b>HTA</b>	0,583	(0,17 – 1,92)	0,3	0,622	(0,16 – 2,38)	0,4
<b>Cardiopathie</b>	1,333	(0,78 – 1,98)	0,1	3,202	(0,54 – 24,24)	0,1
<b>Néoplasie</b>	3,375	(0,63 – 17,96)	0,1	3,882	(0,64 – 23,35)	0,1
<b>MAI</b>	0,750	(0,24 – 2,34)	0,6	1,280	(0,33 – 4,82)	0,7
<b>Endocrinopathie</b>	0,562	(0,16 – 1,96)	0,3	0,542	(0,13 – 2,25)	0,4
<b>Etiologie</b>						
<b>Hémopathie</b>	1,048	(0,85 – 2,99)	0,8			
<b>Iatrogène</b>	1,215	(0,45 – 3,27)	0,7			
<b>Perte rénale</b>	1,591	(0,57 – 4,41)	0,3			
<b>Perte digestive</b>	0,477	(0,04 – 5,66)	0,5			
<b>Taux d'Ig (g/l)</b>	0,965	(0,67 – 1,37)	0,8			
<b>Taux d'IgG (g/l)</b>	0,897	(0,7 – 1,15)	0,3			
<b>Taux d'IgA (g/l)</b>	0,832	(0,64 – 1,07)	0,1	0,853	(0,64 – 1,13)	0,2
<b>Taux d'IgM (g/l)</b>	1,231	(0,76 – 1,97)	0,3			
<b>Albuminémie (g/l)</b>	1,004	(0,95 – 1,06)	0,8			
<b>Protidémie (g/l)</b>	0,980	(0,94 – 1,01)	0,2			
<b>PCR (g/g)</b>	1	(1 – 1)	0,4			
<b>Taux d'Hb (g/dl)</b>	1,042	(0,88 – 1,23)	0,6			
<b>GB (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,07	1	(1 – 1)	0,9
<b>Ly (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,1	1	(1 – 1)	0,6
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,7			
<b>Calcémie (mg/l)</b>	0,968	(0,93 – 1)	0,08	0,961	(0,91 – 1)	0,08
<b>Phosphorémie (mg/l)</b>	1,026	(0,99 – 1,05)	0,07	1,039	(1,001 – 1,079)	0,04
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	1,04	(0,97 – 1,11)	0,2			

OR : Odds Ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, HTA: hypertension artérielle, MAI : maladie auto-immune, Ig : immunoglobulines, IgG : immunoglobuline G, IgA : immunoglobuline A, IgM : immunoglobuline M, PCR : rapport protéinurie/créatininurie, Hb : hémoglobine, GB : globules blancs, Ly : lymphocytes.

Le taux de mortalité dans notre étude était de 28,6%. Le tableau 5 montre les facteurs de risque de mortalité en utilisant un modèle de régression logistique binaire simple et multiple. En analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité étaient le taux d'hémoglobine (OR:0,62 ; p=0,003) et la survenue d'une complication infectieuse (OR:33 ; p<0,001). En ajustant sur les différentes variables introduites dans le modèle, l'augmentation du taux d'hémoglobine d'un g/dl diminue de 40% le risque de décès chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie (IC 95% : 0,42-0,84 ; p = 0,003). La survenue d'une complication infectieuse multiplie par 34,44 le risque de décès chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie (IC 95% : 4,52-262,22 ; p = 0,001)

**Tableau 5.** Les facteurs de risque de mortalité

Facteurs	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR bruts	IC 95%	p	OR ajustés	IC 95%	p
<b>Age (années)</b>	1,018	(0,98 – 1,05)	0,2			
<b>Sexe (Femme)</b>	0,819	(0,34 – 1,97)	0,6			
<b>Comorbidité</b>						
<b>HTA</b>	0,442	(0,1 – 1,86)	0,2			
<b>Cardiopathie</b>	1,917	(0,23 – 15,35)	0,5			
<b>Néoplasie</b>	1,095	(0,26 – 4,49)	0,9			
<b>MAI</b>	0,548	(0,14 – 2,03)	0,3			
<b>Endocrinopathie</b>	0,522	(0,12 – 2,23)	0,3			
<b>Eiologie</b>						
<b>Hémopathie</b>	0,433	(0,12 – 0,96)	0,01	1,15	(0,64 – 2,13)	0,6
<b>Iatrogène</b>	0,897	(0,3 – 2,66)	0,8	2,054	(0,28 – 15)	0,4
<b>Perte rénale</b>	0,607	(0,18 – 1,97)	0,4	0,256	(0,01 – 3,55)	0,3
<b>Perte digestive</b>	0,958	(0,56 – 1,66)	0,9	0,245	(0,25 – 1,13)	0,3
<b>Taux d'Ig (g/l)</b>	1,059	(0,7 – 1,56)	0,7			
<b>Taux d'IgG (g/l)</b>	0,785	(0,58 – 1,05)	0,1	0,921	(0,6 – 1,43)	0,7
<b>Taux d'IgA (g/l)</b>	0,662	(0,42 – 1,02)	0,06	0,648	(0,33 – 1,25)	0,1
<b>Taux d'IgM (g/l)</b>	0,972	(0,58 – 1,6)	0,9			
<b>Albuminémie (g/l)</b>	0,988	(0,93 – 1,04)	0,6			
<b>Protidémie (g/l)</b>	0,982	(0,94 – 1,02)	0,3			
<b>PCR (g/g)</b>	1	(1 – 1)	0,3			
<b>Taux d'Hb (g/dl)</b>	0,723	(0,58 – 0,89)	0,002	0,597	(0,42 – 0,84)	0,003
<b>GB (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,1	1	(1 – 1)	0,1
<b>Ly (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,1	1	(1 – 1)	0,1
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1	(1 – 1)	0,04	1	(1 – 1)	0,5
<b>Calcémie (mg/l)</b>	0,975	(0,93 – 1,01)	0,2			
<b>Phosphorémie (mg/l)</b>	0,991	(0,96 – 1,01)	0,4			
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	1,055	(0,98 – 1,13)	0,1	1,14	(0,98 – 1,32)	0,08
<b>Infections</b>	18,37	(4,04 – 83,59)	<0,001	34,44	(4,52 – 262,22)	0,001

OR : Odds Ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, HTA: hypertension artérielle, MAI : maladie auto-immune, Ig : immunoglobulines, IgG : immunoglobuline G, IgA : immunoglobuline A, IgM : immunoglobuline M, PCR : rapport protéinurie/créatininurie, Hb : hémoglobine, GB : globules blancs, Ly : lymphocytes.



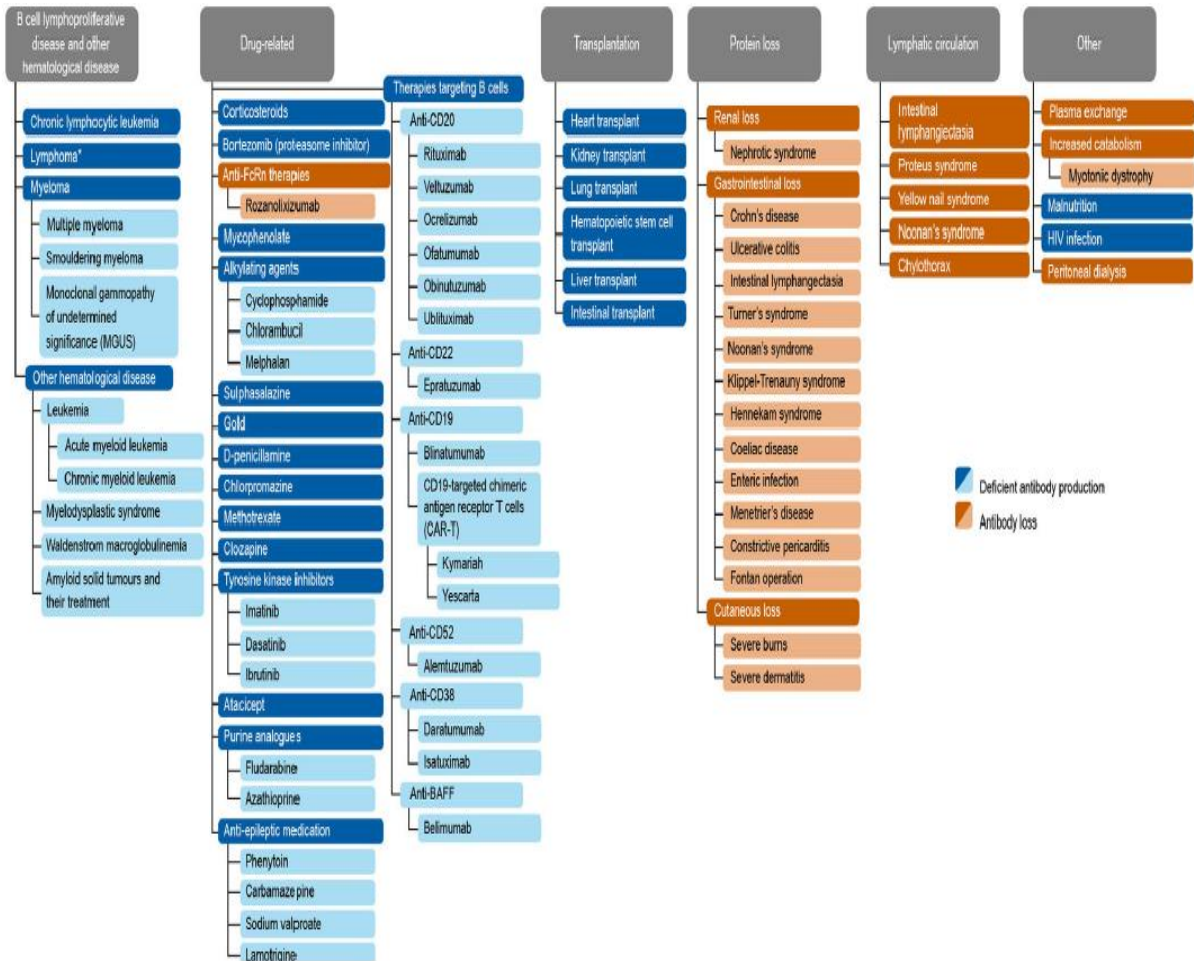
# *Discussion*

Cette étude a montré que les hémopathies malignes représentaient l'étiologie la plus fréquente de l'hypogammaglobulinémie secondaire, et qu'elles étaient corrélées à la profondeur du déficit en immunoglobulines. La survenue d'une complication infectieuse était notée chez plus de la moitié des patients, et était associée significativement à la présence d'une hyperphosphorémie. Les facteurs de mortalité étaient représentés par l'anémie et les complications infectieuses.

La grande majorité des patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire sont âgés de plus de 50 ans, et il n'existe pas de prédominance de sexe [9]. Les circonstances de découverte sont très variables. Dans notre étude, les principaux signes ayant motivé la réalisation de l'EPP étaient représentés par un syndrome tumoral, des douleurs osseuses, une protéinurie pathologique et des infections récidivantes.

## **1) ETIOLOGIES DE L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE SECONDAIRE :**

La figure 2 résume les principaux mécanismes étio-pathogéniques de l'hypogammaglobulinémie secondaire.



**Figure 2.** Mécanismes étiopathogéniques de l'hypogammaglobulinémie secondaire [4]

## 1-1) Les hémopathies malignes :

Une hypogammaglobulinémie secondaire peut émailler l'évolution d'un syndrome lymphoprolifératif de la lignée B [6].

### 1-1-1) Myélome multiple

Le myélome multiple est l'hémopathie maligne la plus fréquemment associée à l'hypogammaglobulinémie dans notre série. Le déficit en immunoglobulines peut être en rapport avec le myélome multiple lui-même ou avec une amylose AL associée [10]. Les mécanismes pathogéniques expliquant le déficit humoral survenant au cours du myélome multiple sont [11, 12]:

- hypercatabolisme des IgG
- inhibition des cellules B CD19+ et des plasmocytes
- expression anormale des facteurs de transcription par les cellules B
- production excessive du TGF $\beta$  par les cellules myélomateuses
- dysfonction des lymphocytes T helper.

45 à 83% des patients suivis pour un myélome multiple indolent présentent une hypogammaglobulinémie à un moment de l'évolution de la maladie, et cette dernière se complique souvent d'infections à germes encapsulés mais également d'infections à *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ainsi que d'infections fongiques et virales [13]. L'immunoparésie, définie par la diminution du taux sérique d'un ou de deux isotypes d'immunoglobulines entières non impliquées dans le processus clonal, est rencontrée dans 25 à 40% des cas de

gammopathie monoclonale de signification indéterminée [14], dans 52% des cas de myélome indolent [15] et dans 90% des cas de myélome multiple nouvellement diagnostiqué [16]. Elle est associée à la fois au risque de progression de la maladie clonale et au risque de survenue des complications infectieuses [13, 17]. Par ailleurs, la baisse de la réponse anticorps spécifique observée chez ces patients est également corrélée au risque infectieux [18]. Le spectre des infections survenant chez les patients présentant un myélome multiple reflète aussi bien le déficit de l'immunité humorale, cellulaire et innée causé par l'hémopathie elle-même que celui causé par les différents traitements immunosuppresseurs [19]. Le rôle de ces derniers dans la survenue du déficit en immunoglobulines sera détaillé plus loin.

### **1-1-2) Leucémie lymphoïde chronique**

Une hypogammaglobulinémie complique l'évolution de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans 85% des cas et s'associe à un événement infectieux fatal dans 25 à 50% des cas [20]. Sa prévalence est corrélée à l'âge des patients, la présence de comorbidités, le stade de la maladie et sa durée d'évolution [7]. Une étude menée par Freeman et al sur 150 patients présentant une LLC a montré que 64,6% de ces patients avaient un déficit d'au moins une sous classe d'IgG, notamment les IgG3, et que le pourcentage des complications infectieuses était significativement plus élevé chez ce groupe de patients [21]. Plusieurs études ont montré que les patients présentant une LLC avaient une faible réponse vaccinale, notamment aux vaccins anti-pneumocoque [22, 23]. Il semblerait que le risque infectieux chez ces patients serait plus significativement lié au titre des anticorps anti-pneumocoque qu'au taux des IgG [24]. Le

mécanisme de survenue de l'hypogammaglobulinémie au cours de la LLC est multifactoriel [25-28]:

- diminution de la fonction des cellules B CD5- non clonales
- inhibition directe des plasmocytes médullaires CD95+ par les cellules B clonales
- dysfonction des lymphocytes T, des cellules dendritiques et des cellules NK.

L'hypogammaglobulinémie peut persister même après rémission de la maladie. Le risque infectieux semble être plus important en cas de déficit en sous-classes d'IgG [29]. Les infections respiratoires, les infections opportunistes fongiques et les infections herpétiques représentent les principales complications infectieuses qui émaillent l'évolution de la LLC[30]. Le déficit en IgG4 et en IgA serait associé à la survenue des infections respiratoires [31] alors que le déficit en IgG3 serait associé à la survenue des infections herpétiques [32]. Il est important de rappeler que 50% des décès survenant chez les patients suivis pour une LLC sont liés à une complication infectieuse témoignant, non seulement d'un déficit de l'immunité humorale, mais également d'un déficit de l'immunité cellulaire et de l'immunité innée [25, 33].

### **1-1-3) Lymphomes :**

Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens peuvent également être responsables d'une hypogammaglobulinémie secondaire. Une étude menée chez 211 patients présentant un lymphome non hodgkinien a montré la survenue d'une baisse des IgG chez 39 % des patients durant l'évolution de la maladie. Toutefois,

seuls 7% de ces patients ont développé une hypogammaglobulinémie symptomatique compliquée d'infections récidivantes [34].

### **1-2) L'hypogammaglobulinémie iatrogène :**

De nombreux médicaments peuvent induire une hypogammaglobulinémie à des doses thérapeutiques. Les tableaux 6 et 7 résument les principales molécules incriminées ainsi que les mécanismes pathogéniques suspectés.

**Tableau 6.** Principaux médicaments immuno-suppresseurs responsables d'une hypogammaglobulinémie [35]

	Use	Mechanism of Action	Adverse Effects on Immune Cells and Immunoglobulin Levels	Associated Infections
GCs	Multiple antiinflammatory and autoimmune diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effect innate and acquired immunity via expression of multiple genes</li> <li>Dose-dependent GS effects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>More significant effect on T cells compared with B cells</li> <li>Hypogammaglobulinemia typically mild and not clinically significant</li> <li>At high doses and chronic use: decrease number of peripheral B cells and decrease IgG and IgA levels</li> <li>More significant hypogammaglobulinemia, caused by combination of glucocorticoids with other immunosuppressive medications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild and severe bacterial, fungal, and viral infections</li> <li>More common and more severe when GS are used with other immunosuppressive medications</li> </ul>
Sulfasalazine	Rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, other autoimmune diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exact mechanism of action unknown</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibits neutrophil migration and reduces lymphocyte responses</li> <li>Selective IgA deficiency</li> <li>Reversible hypogammaglobulinemia, typically asymptomatic</li> <li>Anemia, leukopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis, pneumonia, no specific pathogens reported</li> </ul>
Methotrexate	Acute lymphoid leukemia, juvenile idiopathic and rheumatoid arthritis, severe psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimetabolite</li> <li>Interferes with DNA synthesis, repair, and cellular replication by inhibiting dihydrofolate reductase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreases immunoglobulin levels (rare) and antibody synthesis</li> <li>Cytopenias</li> <li>In high doses, causes profound bone marrow suppression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Predominantly opportunistic infections, such as <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia, cryptococcosis, CMV disease (including pneumonia, sepsis), nocardiosis, herpes simplex and zoster infections, histoplasmosis</li> <li>Bacterial infections, when used in combination with steroids</li> </ul>
Azathioprine (active form: 6-mercaptopurin)	Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, other autoimmune diseases, transplant rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>Purine analogue of guanine and hypoxanthine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreases T- and B-cell numbers, B-cell proliferation, antibody formation, and NK cell activity</li> <li>Myelosuppression, predominantly leukopenia, hepatitis, and lymphoproliferative disorders</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial, viral, fungal, protozoal, opportunistic infections</li> <li>Rate of infections significantly higher in patients who had renal transplants compared with those with rheumatoid arthritis</li> </ul>
Mycophenolate mofetil (active form: mycophenolic acid)	Autoimmune hepatitis, refractory autoimmune cytopenias, lupus nephritis, myasthenia gravis, transplant rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blocks the production of guanine nucleotides required for DNA synthesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibits T- and B-cell proliferation, recruitment of lymphocytes into areas of inflammation and antibody production by B lymphocytes</li> <li>Leukopenia, other cytopenias, increased risk of lymphoproliferative disorders and skin cancers</li> <li>Hypogammaglobulinemia, especially in combination with other immunomodulators</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Predominantly opportunistic infections, such as CMV, <i>Pneumocystis jiroveci</i>, nocardiosis, histoplasmosis, cryptococcosis, reactivation of polyoma viruses, herpes zoster and simplex viruses</li> <li>Bacterial infections, especially with concomitant GCs</li> </ul>
Cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan	Different types of leukemia and lymphoma, multiple myeloma, cancers, autoimmune diseases, minimal change disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkylating agents</li> <li>Cross-link strands of DNA and RNA and inhibit protein synthesis</li> <li>Inhibition cholinesterase activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T- and B-cell lymphopenia</li> <li>Suppressed antibody responses</li> <li>Cytopenias, myelodysplastic syndrome</li> <li>Secondary malignancies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial, fungal (<i>Pneumocystis jiroveci</i>), viral (herpes zoster), protozoal, parasitic (<i>Strongyloides</i>) infections</li> <li>Reactivation of latent infections</li> </ul>

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; GCs, glucocorticoids; NK, natural killer.

**Tableau 7.** Principaux médicaments biologiques responsables d'une hypogammaglobulinémie [35]

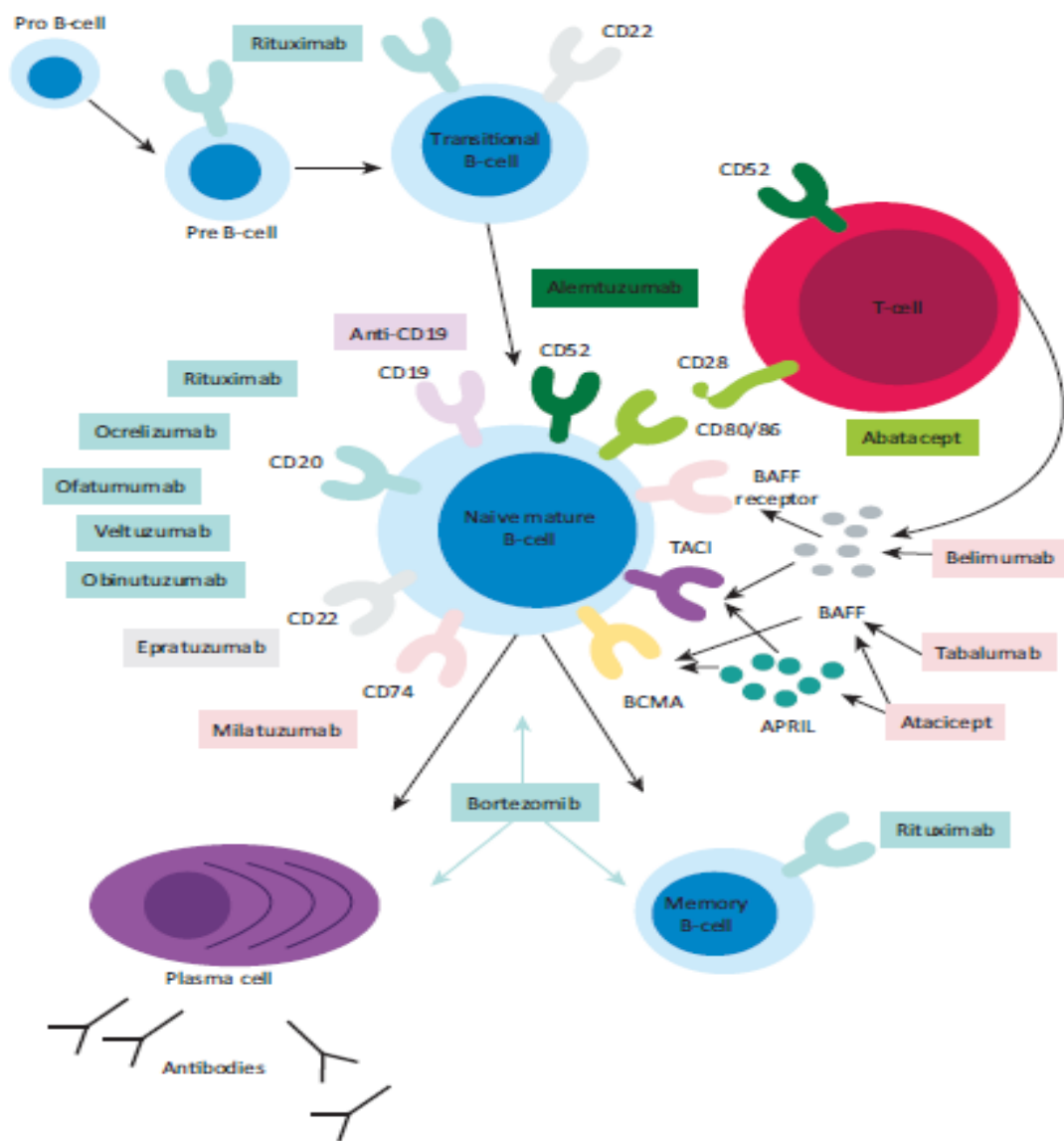
Medication	Target	Selected Indications	Immunologic Effects	Infectious Complications
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody</li> </ul>	CLL NHL AAV RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>B-cell depletion</li> <li>Hypogammaglobulinemia</li> <li>Decreased antibody responses to vaccinations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potentially fatal bacterial, fungal, and viral infections (CMV, herpes simplex, varicella zoster, parvovirus B19, West Nile, hepatitis B and C); PML due to JC virus infection</li> <li>Reactivation of hepatitis B several months after completion of therapy</li> </ul>
Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Second-generation anti-CD20 human monoclonal antibody</li> <li>Binds to a unique, more membrane proximal epitope of the CD20 and has been shown to be more potent than rituximab in preclinical models</li> </ul>	Initial treatment as well as relapsed and refractory CLL	<ul style="list-style-type: none"> <li>B-cell depletion</li> <li>Hypogammaglobulinemia (5%) in clinical trials</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>65%–70% incidence of bacterial, viral, and fungal infections, including sepsis (8%–10%)</li> <li>Reactivation of hepatitis B several months after completion of therapy</li> </ul>
Obinutuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Third-generation humanized anti-CD20 monoclonal antibody</li> <li>More potent activity through antibody-dependent cellular cytotoxicity and direct B-cell apoptosis than rituximab</li> </ul>	CLL, follicular lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limited data</li> <li>B-cell depletion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limited data</li> <li>Incidence of infection: 38%, including fatal and serious bacterial, fungal, and viral (herpes virus) infections</li> </ul>
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recombinant monoclonal antibody specific for CD52 (Campath-1 antigen), which is present on many mature immune cells (T and B cells, NK cells, eosinophils, neutrophils, monocytes/macrophages, and dendritic cells)</li> <li>Causes antibody-dependent cellular and complement-mediated lysis</li> </ul>	Relapsing remitting multiple sclerosis, CLL, renal transplant rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction in B, T, NK cells and neutropenia early in treatment, persists for 4 to 9 mo after stopping therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial, viral, fungal, and protozoal (<i>Listeria</i>) infections</li> <li>CMV reactivation and infection</li> <li>Reactivation of hepatitis B or hepatitis C, herpes, human papilloma virus, and tuberculosis</li> <li>Also, increased risk of secondary autoimmune disease (30%–40%) and infections, including bacterial, fungal, <i>Listeria monocytogenes</i></li> </ul>
Belimumab	Anti-BLys humanized monoclonal antibody	SLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alters B cells' survival and reduces the differentiation of B cells into immunoglobulin-producing plasma cells</li> </ul>	Pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, and bronchitis
Atacicept	Humanized fusion protein that binds BLys and APRIL	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased numbers of mature and total circulating B cells and serum IgG, IgM, and IgA</li> </ul>	Phase I/II trial in lupus nephritis stopped because of low immunoglobulin levels and pneumonias in some patients

*Abbreviations:* AAV, ANCA-associated vasculitis; BLys, B-lymphocyte stimulator; CLL, chronic lymphoid leukemia; CMV, cytomegalovirus; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NK, natural killer; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

Dans notre étude, l'hypogammaglobulinémie iatrogène représente 25,5% des hypogammaglobulinémies secondaires, ce qui est légèrement supérieur au pourcentage rapporté dans la littérature (13 à 22% selon les études) [7].

Il est particulièrement difficile de retenir l'imputabilité de l'un médicament dans la survenue de l'hypogammaglobulinémie, surtout dans les situations où la pathologie sous-jacente est également susceptible d'entraîner une hypogammaglobulinémie ou lorsque plusieurs lignes thérapeutiques ont été utilisées.

Plusieurs molécules immunosuppressives et immuno-modulatrices synthétiques, classiquement utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes et néoplasiques, agissent au niveau des voies de l'immunité innée et acquise et peuvent entraîner des cytopénies, des dysfonctions lymphocytaires et une baisse de la production des immunoglobulines. Ces dernières décennies ont vu l'explosion des médicaments issus de la biotechnologie, initialement dans les maladies cancéreuses mais également dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Ces traitements biologiques ont une action ciblée et d'une grande affinité sur des médiateurs solubles et membranaires spécifiques, modulant ainsi les voies de signalisation cellulaire, et entraînant parfois une déplétion cellulaire par destruction de la cellule qui porte la cible antigénique reconnue par le bio-médicament. Les figures 3 et 4 résument les principales thérapies ciblant le lymphocyte B.



**Figure 3..** Thérapies ciblant le lymphocyte B[36]



### **1-2-1) Corticoïdes :**

Les corticoïdes sont les médicaments les plus fréquemment associés à l'hypogammaglobulinémie dans notre série. L'hypogammaglobulinémie survenant suite à une corticothérapie est en règle générale modérée (entre 4 et 5g/l) et porte essentiellement sur les IgG1[37]. Ce déficit humoral est rapporté dans 12 à 17% des cas avec tous les schémas thérapeutiques, aussi bien les corticothérapies de faibles doses et de longues durées que les corticothérapies de fortes doses et de courtes durées [38]. Les mécanismes suspectés sont représentés par l'hypercatabolisme protidique et la diminution de la synthèse des immunoglobulines via leur action sur les voies de signalisation intracellulaire. Les complications infectieuses semblent être minimales (notamment si la posologie quotidienne est inférieure à 10 mg/j d'équivalent prednisone) [39], bien qu'il existe souvent un défaut de réponse vaccinale. Une corticothérapie systémique prolongée pendant plus de 2 ans peut induire l'apparition d'infections opportunistes ou la réactivation d'infections latentes [40]. La fréquence et la sévérité des complications infectieuses est plus importante en cas d'association des corticoïdes à d'autres immunosuppresseurs [41].

### **1-2-2) Rituximab**

Le rituximab est la 2<sup>ème</sup> molécule associée à l'hypogammaglobulinémie dans notre série. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique IgG1 $\kappa$ , dont la cible est la protéine membranaire CD20. L'administration du rituximab entraîne donc une déplétion de la majorité des cellules de la lignée B (sauf les cellules souches CD20-, les cellules pro B et les plasmocytes) via l'activation du complément, la

cytotoxicité dépendante des anticorps, et l'induction directe de l'apoptose. Une déplétion des lymphocytes T CD4 a également été rapportée [42].

L'apparition d'une hypogammaglobulinémie suite à un traitement par rituximab a été rapportée pour la première fois en onco-hématologie où sa prescription est souvent associée à d'autres médicaments cytotoxiques. Il s'agissait d'un déficit portant quasi-exclusivement sur les IgM et sans complications infectieuses. Toutefois, des publications ultérieures ont rapporté d'authentiques hypogammaglobulinémies compliquées d'infections bactériennes et virales, parfois sévères et récidivantes, dont l'incidence pouvait atteindre 43% des cas dans certaines séries [34]. Des infections sévères à CMV, une réactivation d'une hépatite virale B latente et une leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés chez les patients traités par rituximab.

En dehors du contexte onco-hématologique, les hypogammaglobulinémies associées à un traitement par rituximab sont en général modérées et sans conséquences infectieuses graves. Leur risque de survenue augmente significativement en cas de traitements itératifs, allant de moins de 10% après la 1<sup>ère</sup> cure à plus de 30% après la 4<sup>ème</sup> cure [43]. Des données récentes indiquent que 56% des patients traités par le rituximab développent une hypogammaglobulinémie prédominant sur les IgG et les IgM [44, 45]. Dans la majorité des cas, l'hypogammaglobulinémie est modérée ; toutefois l'utilisation d'une thérapie substitutive par immunoglobulines est parfois nécessaire [46, 47].

L'hypogammaglobulinémie peut persister plusieurs mois après l'arrêt du rituximab. La repopulation lymphocytaire se fait progressivement sur 6 à 9 mois, initialement par les cellules B naïves et les cellules B dites « transitionnelles » [48]. L'échec de différenciation de ces nouvelles cellules B en plasmocytes

sécrétant les immunoglobulines (lié probablement à la déplétion associée des cellules dendritiques) et la baisse graduelle du nombre de plasmocytes résistant au rituximab peuvent prolonger le déficit humoral [49]. Ainsi, même si le nombre total des lymphocytes B se normalise quelques mois après l'arrêt du rituximab, l'hypogammaglobulinémie peut persister pendant plusieurs années[50].

Les facteurs associés à une hypogammaglobulinémie significative, symptomatique et persistante après un traitement par rituximab sont [51]:

- un taux de base en immunoglobulines diminué
- un faible taux en lymphocytes CD19
- une dose cumulée en rituximab élevée
- l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs
- un âge avancé
- la présence de comorbidités

Une étude menée chez des patients suivis pour un lymphome non hodgkinien a montré que le groupe de patients présentant un polymorphisme des gènes codant les récepteurs FcγR de faible affinité avaient un taux d'immunoglobulines « post-rituximab » significativement plus bas que les autres groupes, ce qui laisse suggérer que des facteurs génétiques interviendraient dans la pathogénie du déficit humoral induit par le rituximab [52].

### 1-2-3) Autres médicaments :

L'azathioprine et l'acide mycophénolique forment la classe des anti-métabolites, agissant au niveau du métabolisme des bases de l'ADN, empêchant ainsi la prolifération des lymphocytes et la synthèse des immunoglobulines.

La décroissance du taux des IgM après la prise d'azathioprine est relativement linéaire dans le temps, atteignant des taux très bas au bout de 30 jours. Une baisse significative du taux des IgG est également observée 30 jours après la prise d'azathioprine [53].

L'acide mycophénolique entraîne une baisse significative du taux des IgG à 30 jours alors que le taux des IgM reste relativement normal [54]. Une hypogammaglobulinémie induite par la prise du mycophénolate mofétil a été observée chez 30% des patients présentant des infections respiratoires récidivantes dans les suites d'une transplantation rénale [55, 56]. Un déficit en IgG a été observé également chez les patients présentant un lupus systémique suite à un traitement par mycophénolate mofétil [57]. Toutefois, ce déficit immunitaire n'a pas été associé à une augmentation significative du risque infectieux chez ces patients [58].

Des observations mettant en cause le méthotrexate dans la survenue d'une hypogammaglobulinémie ont été rapportées mais le risque semble moins important qu'avec les traitements suscités [59]. Dans notre série, le méthotrexate a été incriminé dans la survenue d'une hypogammaglobulinémie chez 3% des patients.

La sulfasalazine provoque surtout un déficit en IgA sans conséquence clinique importante [60, 61].

Le cyclophosphamide est un agent alkylant utilisé dans le traitement des hémopathies malignes et des formes graves des maladies auto-immunes et systémiques. Il est connu que ce traitement est responsable d'une myélosuppression qui entraîne une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie, se compliquant souvent d'infections sévères, notamment des pneumopathies et des bactériémies causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumoniae* [62, 63].

Les antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, lamotrigine) peuvent être responsables d'un déficit immunitaire, pouvant aller d'une baisse isolée des IgA à un déficit global intéressant toutes les classes d'immunoglobulines, et régressant en général à l'arrêt du traitement [64]. Quelques auteurs ont suggéré que la carbamazépine pouvait induire une inhibition du développement des lymphocytes B, mais le mécanisme pathogénique n'est pas encore élucidé [65, 66]. L'hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement par carbamazépine serait associée à un déficit prépondérant en sous classes IgG1 et IgG2, une baisse importante du nombre total des cellules B et une agranulocytose [67, 68]. Les complications infectieuses associées à un traitement par les anticonvulsivants sont toutefois rarement sévères [69, 70]. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires, d'infections respiratoires récidivantes et de sinusites [71].

L'imatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase, a été associé à la survenue d'une hypogammaglobulinémie, en l'absence de lymphopénie, chez 40% des patients présentant une leucémie myéloïde chronique. Le mécanisme responsable serait probablement l'inhibition de la protéine AID (activation-induced cytidine deaminase), ce qui bloque tous les processus de modification des gènes des

immunoglobulines postérieurs à leur assemblage par recombinaison (mutations somatiques, commutation isotypique et conversion génique) [72, 73].

### **1-3) L'hypogammaglobulinémie par fuite rénale, digestive ou capillaire :**

Ces causes sont plus rares et s'accompagnent en général d'éléments cliniques et biologiques d'orientation (syndrome oedemateux, hypoalbuminémie profonde).

En cas de syndrome néphrotique, il existe une fuite d'IgG plutôt que d'IgA ou d'IgM, ce qui entraîne l'augmentation de la fréquence des infections bactériennes [74]. Les principales infections qui compliquent l'évolution du syndrome néphrotique sont représentées par les infections respiratoires, les infections urinaires, les péritonites et les diarrhées aiguës invasives [75].

Les entéropathies entraînant une perte en immunoglobulines sont représentées essentiellement par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie coeliaque et les lymphangiectasies intestinales. Dans ces situations, la perte digestive en protéines doit être mise en évidence par la mesure de la clairance fécale en alpha-1-antitrypsine [36]. Au cours des entéropathies inflammatoires et infectieuses, la perte protéique est secondaire aux lésions de la muqueuse digestive. Au cours des lymphangiectasies intestinales, il existe une fuite de la lymphe dans la lumière digestive, ce qui entraîne à la fois une lymphopénie et une hypoprotidémie [76]. Des infections bactériennes et opportunistes ont été rapportées chez ces patients, notamment en cas de déficit en IgG et en lymphocytes T CD4+ [77].

En dehors des lymphangiectasies intestinales, un trouble de la circulation lymphatique peut également être à l'origine d'une hypogammaglobulinémie. Le chylothorax correspond à l'accumulation anormale de la chyle dans la cavité pleurale suite à une brèche du canal thoracique ou d'un de ses affluents lymphatiques, le plus souvent suite à un traumatisme iatrogène. Une perte des immunoglobulines et des cellules T a été rapportée chez ces patients, entraînant l'augmentation du risque d'infections bactériennes et opportunistes [78].

L'association d'une hypogammaglobulinémie à des épisodes aigus de collapsus sévère avec une hémococoncentration et une hypoprotidémie doit faire évoquer un syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique (syndrome de Clarkson) qui reste toutefois exceptionnel [79].

L'hypogammaglobulinémie secondaire à une perte protéique peut se voir également en cas de dialyse péritonéale, ou encore, en cas de brûlures cutanées étendues. Il est généralement admis que les patients de cette catégorie gardent une synthèse normale d'immunoglobulines et une réponse anticorps de bonne qualité, ce qui explique la prévalence plus faible des complications infectieuses[80].

#### **1-4) L'hypogammaglobulinémie secondaire à une cause infectieuse :**

L'hypogammaglobulinémie peut être observée de manière transitoire au cours d'un épisode infectieux aigu ou encore témoigner d'un processus inflammatoire chronique ou d'une dénutrition sévère [10]. Une baisse transitoire du taux des immunoglobulines et/ou de la réponse anticorps a été rapportée au cours des infections à EBV, à CMV, au parvovirus B19, ainsi qu'au cours de la rubéole et de la toxoplasmose congénitale[81].

Les patients infectés par le VIH présentent en général une hypergammaglobulinémie, mais un déficit en sous-classes IgG2 et IgG4 a été rapporté par certains auteurs [82-84]. La baisse du taux d'IgG2 serait associée à une augmentation de l'incidence des infections à germes pyogènes [85]. Un déficit en IgA a également été rapportée chez les patients infectés par le VIH [86]. L'infection à VIH a été incriminée dans la survenue d'une hypogammaglobulinémie chez 2 de nos patients.

## **2) LE RISQUE INFECTIEUX AU COURS DE L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE SECONDAIRE :**

Les complications infectieuses semblent être relativement peu fréquentes chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire par rapport aux patients présentant un déficit humoral primitif [81]. Elles se voient surtout chez les patients présentant une hémopathie maligne, occasionnellement en cas d'hypogammaglobulinémie iatrogène et rarement en cas de syndrome néphrotique [81].

### **2-1) Facteurs du risque infectieux :**

L'analyse des données issues des différentes études analytiques menées dans le but de préciser les facteurs associés au risque infectieux chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire a permis de constater une grande variabilité, liée probablement à la présence de facteurs confondants comme l'âge, les comorbidités, l'étiologie sous-jacente et son niveau d'activité. Ces facteurs de risque sont représentés essentiellement par le taux des

immunoglobulines, la classe des immunoglobulines déficitaires et la durée du déficit humoral. Les infections bactériennes de l'appareil respiratoire représentent les principales complications quelque soit l'étiologie de l'hypogammaglobulinémie.

Une étude menée chez 150 patients présentant une leucémie lymphoïde chronique a montré que seuls 27% des patients avaient un taux bas en IgG, alors que 65% des patients avaient un déficit en au moins une sous classe d'IgG. Dans le groupe de patients ayant présenté une complication infectieuse significative (16% du nombre total de patients), seule la moitié des patients avaient un taux bas en IgG, alors que tous les patients avaient un déficit en sous classes d'IgG (en particulier, les IgG3 et les IgG4) [87].

Le seuil du taux des immunoglobulines associé à l'augmentation du risque de survenue des complications infectieuses est plus élevé au cours de l'hypogammaglobulinémie secondaire qu'au cours des déficits primitifs. Dans notre étude, ce seuil était déterminé à 5,25 g/l. Une étude menée par Rozman et al chez les patients présentant une LLC a montré qu'un taux de gammaglobulines inférieur à 7g/l était corrélé à une survie globale plus courte. En analyse multivariée, seul un taux d'IgA inférieur à 0,8 g/l était associé à une augmentation du risque infectieux [33]. L'étude menée par Griffiths et al a permis de conclure qu'un taux d'IgG inférieur à 6g/l était significativement associé à la survenue des infections sévères et multiples chez les patients suivis pour LLC. D'autres études ont toutefois suggéré que le risque infectieux chez les patients présentant une LLC serait plus lié à l'activité de la maladie qu'au taux des gammaglobulines. En effet, plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue des complications infectieuses chez ces patients et il est difficile de

conclure que l'hypogammaglobulinémie est un facteur de risque infectieux indépendant.

Chez les patients présentant un myélome multiple, le risque infectieux augmente significativement en cas de déficit profond ( $<0,1$  g/l) et persistant ( $> 12$  mois) du taux des IgM [88].

Une étude menée chez des patients présentant un syndrome néphrotique a montré que la fréquence des infections bactériennes augmentait significativement lorsque le taux des IgG était inférieur à 6 g/l [74].

Chez les patients traités par rituximab, il n'existe pas de corrélation entre le taux des immunoglobulines et la fréquence des complications infectieuses [89].

Le risque infectieux semble être plus élevé en cas de déficit en IgG. Le déficit en IgA est moins souvent associé à la survenue des complications infectieuses malgré le rôle important de cette classe d'immunoglobulines dans la première ligne de défense immunitaire. Le déficit en IgM semble être le plus souvent asymptomatique. Les infections sévères survenant dans ce dernier cas sont très rares [90].

Les cas d'hypogammaglobulinémie transitoire ne se compliquent généralement pas d'infections. Plus le déficit humoral se prolonge, plus le risque infectieux augmente [90].

En cas d'hypogammaglobulinémie iatrogène, La posologie et la durée du traitement sont les principaux facteurs associés à la survenue du déficit humoral, qui n'est pas toujours réversible après arrêt du traitement [91].

## **2-2) Hyperphosphorémie et risque infectieux :**

Dans notre étude, l'hyperphosphorémie était le seul facteur significativement associé à la survenue des complications infectieuses chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire.

Le phosphore joue un rôle vital dans le métabolisme intracellulaire, et intervient dans la contractilité des muscles respiratoires, la transmission neuronale, le transport des électrolytes, l'oxygénation tissulaire et le maintien du PH plasmatique et urinaire. Il a également un rôle dans la cascade de coagulation et le système immunitaire [92].

L'hyperphosphorémie peut être la conséquence d'une insuffisance rénale, d'un syndrome de lyse tumorale, d'une hémolyse, d'une rhabdomyolyse ou d'une acidose lactique [93]. Il est intéressant de noter qu'une fausse hyperphosphorémie peut être observée chez les patients présentant une gammopathie monoclonale. Elle est provoquée par une augmentation de la densité optique due à une interférence entre l'immunoglobuline monoclonale et le réactif utilisé pour déterminer la phosphorémie. Chez ces patients, un contrôle de la phosphorémie sur sang déprotéinisé est nécessaire [94].

Le risque infectieux lié à l'hyperphosphorémie a été étudié chez les patients hémodialysés. En effet, l'hyperphosphorémie est présente chez plus de 50% des patients insuffisants rénaux au stade de dialyse et serait associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité globale, particulièrement cardiovasculaire. Ses effets délétères passent par l'inhibition de l'action du calcitriol, l'aggravation de l'hypocalcémie et la stimulation directe de la synthèse et de la sécrétion de la parathormone. L'hyperphosphorémie favoriserait également la survenue des calcifications vasculaires. Chez les patients

hémodialysés, le niveau à partir duquel l'hyperphosphorémie est délétère est situé au-delà de 50 mg/l, avec une augmentation systématique de la mortalité chez tous les patients à partir de 65 mg/l [95, 96]. D'après des études de cohortes prospectives récentes, l'hyperphosphorémie serait également associée à une augmentation du risque infectieux chez les patients hémodialysés. Cette association est indépendante du taux de la parathormone, du calcitriol, du calcium et de l'urée, et s'observe même après optimisation de la dialyse. Les mécanismes physiopathologiques de cette association ne sont pas encore établis. Certains auteurs ont rapporté que des concentrations extracellulaires élevées en phosphore avaient un effet direct sur les cellules immunitaires [97]. Yoon et al. ont montré que l'hyperphosphorémie était directement associée à la diminution de la population lymphocytaire T naïve et mémoire [98].

Le risque lié à l'hyperphosphorémie a également été étudié chez les patients admis en unité des soins intensifs pour un sepsis ou un choc septique [99]. La réaction inflammatoire systémique et complexe observée chez ces patients s'accompagne d'une accélération de l'apoptose. Le relargage du phosphore intracellulaire dans la circulation sanguine entraîne des lésions endothéliales vasculaires, notamment par augmentation du potentiel de membrane mitochondriale et libération des radicaux libres oxygénés ce qui entretient l'inflammation vasculaire et systémique [100]. Les études réalisées chez les patients en sepsis sévère ont montré que l'hyperphosphorémie était significativement associée à l'augmentation de la mortalité hospitalière durant les premières 24 heures suivant l'admission de ces patients [99]. Les concentrations moyennes pondérées dans le temps du phosphore sérique étaient significativement associées à la mortalité durant les 28 jours suivant l'admission

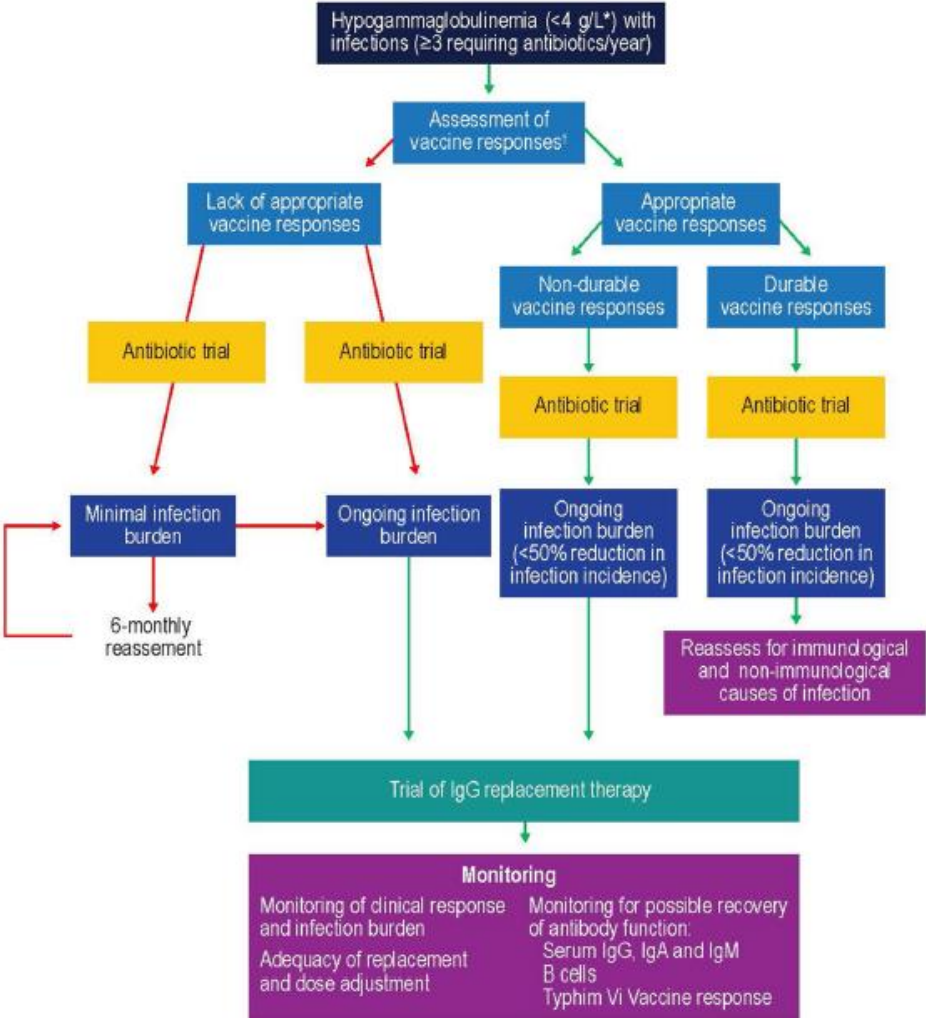
des patients en sepsis sévère ou en choc septique sous ventilation mécanique [101].

Kuo et al. a rapporté qu'une hyperphosphorémie détectée à l'admission des patients présentant des brûlures cutanées était un facteur prédictif indépendant de mortalité [102]. Selon des études menées dans des services d'urgences médico-chirurgicales, le taux de mortalité hospitalière chez les patients présentant une phosphorémie supérieure à 45 mg/l était 3,8 fois supérieur à celui des patients présentant une phosphorémie normale [103].

### **3) PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT UNE HYPOGAMMAGLOBULINEMIE :**

La prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire varie en fonction de l'étiologie responsable. Le traitement de la cause de l'hypogammaglobulinémie secondaire permettrait la normalisation du taux des gammaglobulines dans la majorité des cas. Les médicaments responsables de l'hypogammaglobulinémie seront arrêtés à chaque fois que possible. Il est important de rappeler que les complications infectieuses d'une hypogammaglobulinémie iatrogène peuvent survenir des mois voire des années après l'arrêt du médicament responsable, ce qui impose une surveillance au long cours de ces patients. Il est recommandé de réaliser un dosage pondéral annuel des IgG, IgA et IgM ainsi que l'évaluation de la réponse vaccinale aux antigènes polysaccharidiques capsulaires du pneumocoque [104]. Un taux bas d'anticorps anti pneumococciques a été noté chez un grand nombre de patients présentant des complications infectieuses, ce qui laisse suggérer qu'un déficit en un type spécifique d'anticorps peut avoir des conséquences cliniques significatives [104].

Certains auteurs ont proposé des protocoles d’investigation et de prise en charge des patients présentant une hypogammaglobulinémie en fonction de la réponse vaccinale (Figure 5).



**Figure 5.** Protocole de prise en charge de l’hypogammaglobulinémie en fonction de la réponse vaccinale [7]

L'identification des patients présentant un risque élevé de survenue des infections graves ou récidivantes secondaires à l'hypogammaglobulinémie s'avère nécessaire afin de proposer une prise en charge prophylactique incluant vaccinations, antibioprophylaxies et thérapies substitutives par immunoglobulines, ce qui permet d'améliorer le pronostic de ces patients [6].

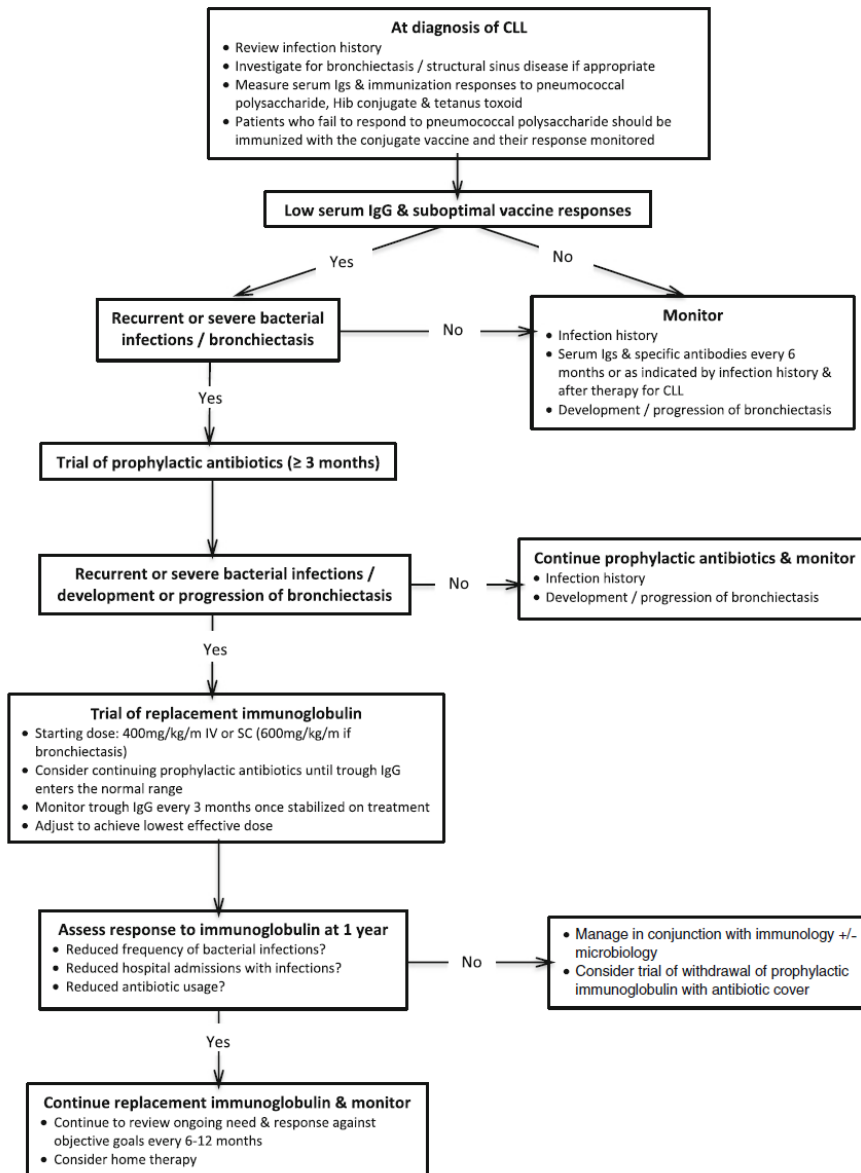
Une antibioprophylaxie à base d'azithromycine 500 mg 3 fois par semaine est probablement efficace mais son utilisation est empirique [6]. Une antibiothérapie précoce et prolongée en cas d'épisode infectieux est recommandée pour diminuer la fréquence des complications infectieuses, limiter les dommages tissulaires et réduire le taux de mortalité.

Plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité du traitement substitutif par immunoglobulines chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire aux hémopathies malignes, notamment dans la réduction de l'incidence des infections bactériennes [105-108]. Une étude menée sur des patients présentant une LLC traités pendant un an par des immunoglobulines intraveineuses à la posologie de 400 mg/kg toutes les 3 semaines, a permis d'observer une baisse de 50% du taux d'infections bactériennes de gravité modérée et sévère, alors que le taux d'infections mineures était inchangé[109]. Une autre étude menée sur des patients présentant un myélome multiple a également montré l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans la prévention des infections bactériennes sévères et/ou récurrentes, notamment chez les patients avec des taux faibles d'anticorps anti-pneumococciques [110]. Toutefois, aucun effet sur la mortalité globale n'a été observé [109].

En cas d'hypogammaglobulinémie secondaire à une perte digestive ou rénale, il est recommandé de proposer un traitement étiologique, le traitement

substitutif par immunoglobulines étant peu efficace [74]. Dans les rares cas où une thérapie substitutive est envisagée, l'administration hebdomadaire des immunoglobulines sous-cutanées est préférée aux immunoglobulines intraveineuses [20, 111].

Des recommandations de la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire à la LLC ont été publiées en 2014 (Figure 6).



**Figure 6.** Recommandations de la prise en charge de l’hypogammaglobulinémie secondaire à la LLC [20]



# *Conclusion*

La découverte d'une hypogammaglobulinémie ne doit jamais être négligée et impose une enquête étiologique minutieuse. La morbi-mortalité de ces patients est liée, d'un côté, à la gravité des étiologies malignes prédominantes, et d'un autre côté, aux complications infectieuses, parfois fatales, qui émaillent l'évolution. Cette étude a montré que l'hyperphosphorémie était le principal facteur associé à la survenue des complications infectieuses chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire. Des études prospectives à plus grande échelle sont toutefois nécessaires pour valider cette association.

L'incidence de l'hypogammaglobulinémie secondaire est susceptible d'augmenter durant les années à venir en raison de l'utilisation croissante des thérapies immunomodulatrices et de l'intensification des schémas de chimiothérapie dans le but d'améliorer la survie à long terme des patients présentant des hémopathies malignes, des maladies autoimmunes et systémiques ainsi que des patients transplantés. La sensibilisation des cliniciens et l'éducation des patients s'avère nécessaire pour dépister et prendre en charge cette entité lourde en conséquences. Des études prospectives sont nécessaires pour élucider les mécanismes et l'histoire naturelle du déficit humoral, ce qui aura des implications sur les décisions thérapeutiques, notamment celles relatives à la vaccination, à l'antibioprophylaxie et au traitement substitutif par immunoglobulines intra-veineuses ou sous-cutanées. Ces études devraient également identifier les caractéristiques cliniques et physiopathologiques distinctives entre les différents profils étiologiques de l'hypogammaglobulinémie secondaire, ce qui permettrait d'optimiser la prise en charge de ces patients.



# *Résumés*

## RESUME

**Titre :** Profil étiologique et évolutif de l'hypogammaglobulinémie secondaire : Etude descriptive et analytique à propos de 98 cas

**Mots clés :** hypogammaglobulinémie, immunoglobulines, hémopathie maligne, risque infectieux, hyperphosphorémie

**Auteur :** Oumama JAMAL

L'objectif de cette étude était de préciser le profil étiologique et les facteurs associés à la survenue des complications infectieuses chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, menée sur les patients hospitalisés entre Janvier 2018 et Décembre 2021. Les critères d'inclusion étaient un âge  $\geq 18$  ans et un taux de gammaglobulines  $< 6$  g/l confirmé sur deux prélèvements. Ont été exclus de l'étude, les patients présentant une fausse hypogammaglobulinémie en rapport avec la présence d'une cryoglobulinémie, et les patients présentant un déficit immunitaire primitif.

98 patients ont été inclus dans l'étude, dont 49 femmes et 49 hommes. La médiane d'âge de la population étudiée était 63 (54-71) ans. La médiane du taux des gammaglobulines était de 4,5 (3,6-5,2) g/l. Les hémopathies malignes représentaient l'étiologie la plus fréquemment retrouvée. Une cause médicamenteuse était retrouvée dans 25,5% des cas. Une perte rénale était responsable de l'hypogammaglobulinémie dans 24,5% des cas. Une perte digestive en rapport avec une entéropathie exsudative était notée dans 3,1% des cas. Une cause infectieuse était rapportée dans 3,1% des cas. Il existait une différence statistiquement significative du taux des gammaglobulines entre les différents groupes étiologiques ( $p < 0,001$ ), le taux le plus bas étant noté chez les patients présentant une hémopathie maligne. Il existait une corrélation négative significative entre le taux des immunoglobulines et la phosphorémie ( $r_s = -0,269$  ;  $p = 0,007$ ). L'évolution était marquée par la survenue d'une complication infectieuse dans 56,1% des cas. En analyse multivariée, seule la phosphorémie était significativement associée à la survenue d'une complication infectieuse. Une augmentation de la phosphorémie de 1 mg/l multipliait par 1,04 le risque de survenue d'une complication infectieuse (IC 95% : 1,001-1,079 ;  $p = 0,04$ ). Le taux de mortalité était de 28,6%. En analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité étaient le taux d'hémoglobine (OR:0,62 ;  $p = 0,003$ ) et la survenue d'une complication infectieuse (OR:33 ;  $p < 0,001$ ).

## Abstract

**Title :** Causes and complications of secondary hypogammaglobulinemia: Descriptive and analytical study about 98 cases

**Keywords :** hypogammaglobulinaemia, immunoglobulins, hematological malignancy, infectious risk, hyperphosphoraemia

**Author :** Oumama JAMAL

The aim of this study was to define the etiological profile and the factors associated with the occurrence of infectious complications in patients with secondary hypogammaglobulinemia. This is a retrospective, descriptive and analytical study, conducted on patients hospitalized between January 2018 and December 2021. The inclusion criteria were an age  $\geq 18$  years and a gammaglobulin level  $< 6$  g / l confirmed on two Specimens. Patients with false hypogammaglobulinemia related to the presence of cryoglobulinemia, and patients with primary immunodeficiency were excluded from the study.

Of the 98 patients enrolled in the study, 49 were women and 49 were men. The median age of the study population was 63 (54-71) years. The median gamma globulin level was 4.5 (3.6-5.2) g/l. Hematological malignancies were the most common etiology of hypogammaglobulinemia in our study (44% of cases). Iatrogenic hypogammaglobulinemia was found in 25.5% of cases. Renal loss was responsible for hypogammaglobulinemia in 24.5% of cases. Digestive loss related to protein-losing enteropathy was noted in 3.1% of cases. An infectious cause was reported in 3.1% of cases. There was a statistically significant difference in the level of gammaglobulins between the different etiological groups ( $p < 0.001$ ), the lowest level being noted in patients presenting with hematological malignancy. There was a significant negative correlation between the level of immunoglobulins and phosphoremia ( $r_s = -0.269$ ;  $p = 0.007$ ). Infectious complications occurred in 56.1% of cases. In multivariate analysis, only phosphoremia was significantly associated with the occurrence of an infectious complication. An increase in serum phosphorus level of 1 mg/l multiplied the risk of occurrence of an infectious complication by 1.04 (95% CI: 1.001-1.079;  $p = 0.04$ ). The mortality rate was 28.6%. In multivariate analysis, the factors associated with mortality were the hemoglobin level (OR:0.62;  $p=0.003$ ) and the occurrence of an infectious complication (OR:33;  $p < 0.001$ ).

## ملخص

**العنوان :** أسباب ومضاعفات نقص الأجسام المضادة الثانوي: دراسة وصفية وتحليلية حول 98 حالة

**كلمات البحث :** نقص الأجسام المضادة ، الغلوبولين المناعي ، الأورام الخبيثة الدموية ، المضاعفات التعفننية ، فرط فوسفور الدم

**المؤلفة :** أمامة جمال

الهدف من هذه الدراسة هو توضيح الملامح المرضية والعوامل المرتبطة بحدوث المضاعفات التعفننية عند المرضى الذين يعانون من نقص الأجسام المضادة الثانوي.

أجريت هذه الدراسة الوصفية والتحليلية على المرضى المقيمين في المستشفى بين يناير 2018 وديسمبر 2021. كانت معايير التضمين : عمر اكثر من 18 عامًا ومستوى الأجسام المضادة أقل من 6 جم / لتر بعد تأكيده على عينتين. استبعد من الدراسة المرضى الذين يعانون من نقص الأجسام المضادة المرتبط بوجود بروتينات كريبوجلوبولين الدم ، والمرضى الذين يعانون من نقص المناعة الأولية.

شملت الدراسة 98 مريضا ، من بينهم 49 امرأة و 49 رجلا. كان متوسط عمر المرضى 63 (54-71) سنة. كان متوسط مستوى الأجسام المضادة 4.5 (3.6-5.2) جم / لتر. كانت الأورام الخبيثة الدموية هي المسببات الأكثر شيوعًا. تم العثور على سبب دوائي في 25.5٪ من الحالات. كانت امراض الكلى مسؤولة عن نقص الأجسام المضادة الدم في 24.5٪ من الحالات. لوحظ فقدان البروتين في الجهاز الهضمي المتعلق باعتلال الأمعاء في 3.1٪ من الحالات. كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية في مستوى الأجسام المضادة بين المجموعات المسببة المختلفة ( $P < 0.001$ ) ، و أدنى مستوى لوحظ في

المرضى الذين يعانون من الورم الخبيث الدموي. كان هناك ارتباط سلبي معنوي بين مستوى الأجسام المضادة والفوسفوريميا ( $rs = -0.269$  ؛  $p = 0.007$ ). وقد تم حدوث مضاعفات تعفننية في 56.1٪ من الحالات. في التحليل متعدد المتغيرات ، كان مستوى الفسفور في الدم مرتبطاً بشكل كبير بحدوث مضاعفات تعفننية. أدت الزيادة في الفوسفور في الدم بنسبة 1 مجم / لتر إلى مضاعفة خطر حدوث مضاعفات معدية بمقدار 1.04 (95٪ CI: 1.001-1.079 ؛  $p = 0.04$ ). كان معدل الوفيات 28.6٪. في التحليل متعدد المتغيرات ، كانت العوامل المرتبطة بالوفيات هي مستوى الهيموغلوبين (نسبة الأرجحية: 0.62 ؛  $p = 0.003$ ) و حدوث المضاعفات التعفننية (نسبة الأرجحية: 33 ؛  $p > 0.001$ ).



# *Références*

1. Duraisingham, S.S., et al., *Secondary antibody deficiency*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014. **10**(5): p. 583-91.
2. Chinen, J. and W.T. Shearer, *Secondary immunodeficiencies, including HIV infection*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. **125**(2): p. S195-S203.
3. Stiehm, E.R., *Immunologic disorders in infants and children*. 1989: WB Saunders company.
4. Jolles, S., H. Chapel, and J. Litzman, *When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach*. *Clinical & Experimental Immunology*, 2017. **188**(3): p. 333-341.
5. Boyle, J.M. and R.H. Buckley, *Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States*. *Journal of clinical immunology*, 2007. **27**: p. 497-502.
6. Friman, V., et al., *Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies*. *Hematological oncology*, 2016. **34**(3): p. 121-132.
7. Patel, S.Y., J. Carbone, and S. Jolles, *The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**.
8. Agostini, C., et al., *Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency—an expert opinion*. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2016. **12**(9): p. 921-926.
9. Ghriss, N., et al., *L'hypogammaglobulinémie dans un service de médecine interne: à propos de 48 cas*. *La Revue de Médecine Interne*, 2018. **39**: p. A240.

10. Samson, M., et al., *Stratégie diagnostique devant la découverte d'une hypogammaglobulinémie en rhumatologie*. *Revue du rhumatisme*, 2011. **78**(2): p. 122-127.
11. Pratt, G., O. Goodyear, and P. Moss, *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. *British journal of haematology*, 2007. **138**(5): p. 563-579.
12. Kyrtsolis, M.-C., A. Mouzaki, and A. Maniatis, *Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM)*. *Medical Oncology*, 1999. **16**: p. 73-77.
13. Blimark, C., et al., *Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients*. *haematologica*, 2015. **100**(1): p. 107.
14. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(8): p. 564-569.
15. Hargreaves, R., et al., *Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma*. *Journal of clinical pathology*, 1995. **48**(3): p. 260-266.
16. Kyle, R.A., et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2003. Elsevier.
17. Pérez-Persona, E., et al., *New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2007. **110**(7): p. 2586-2592.

18. Teh, B.W., et al., *Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy*. British journal of haematology, 2015. **171**(1): p. 100-108.
19. Nucci, M. and E. Anaissie, *Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(8): p. 1211-1225.
20. Dhalla, F., et al., *Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin?* Journal of clinical immunology, 2014. **34**: p. 277-282.
21. Freeman, J.A., et al., *Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia & lymphoma, 2013. **54**(1): p. 99-104.
22. Sinisalo, M., et al., *Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia*. British journal of haematology, 2001. **114**(1): p. 107-110.
23. Hartkamp, A., et al., *Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia*. Vaccine, 2001. **19**(13-14): p. 1671-1677.
24. Griffiths, H., et al., *Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)*. Clinical & Experimental Immunology, 1992. **89**(3): p. 374-377.
25. Morrison, V.A., *Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches*. Best practice & research Clinical haematology, 2010. **23**(1): p. 145-153.

26. Kay, N.E., *Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation*. 1981.
27. Dighiero, G., *An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL*. *Nouvelle revue francaise d'hematologie*, 1988. **30**(5-6): p. 283-288.
28. Sampalo, A., et al., *Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000. **96**(9): p. 3168-3174.
29. Hamblin, A. and T. Hamblin, *The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia*. *British medical bulletin*, 2008. **87**(1): p. 49-62.
30. Tsiodras, S., et al. *Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2000. Elsevier.
31. Wadhwa, P.D. and V.A. Morrison. *Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia*. in *Seminars in oncology*. 2006. Elsevier.
32. Copson, E., et al., *IgG subclass levels in patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia*. *Leukemia & Lymphoma*, 1994. **14**(5-6): p. 471-473.
33. Egerer, G., M. Hensel, and A.D. Ho, *Infectious complications in chronic lymphoid malignancy*. *Current Treatment Options in Oncology*, 2001. **2**: p. 237-244.
34. Casulo, C., J. Maragulia, and A.D. Zelenetz, *Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2013. **13**(2): p. 106-111.

35. Kaplan, B. and V.R. Bonagura, *Secondary hypogammaglobulinemia: an increasingly recognized complication of treatment with immunomodulators and after solid organ transplantation*. Immunology and Allergy Clinics, 2019. **39**(1): p. 31-47.
36. Srivastava, S. and P. Wood, *Secondary antibody deficiency - causes and approach to diagnosis*. Clin Med (Lond), 2016. **16**(6): p. 571-576.
37. Kawano, T., et al., *Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone*. International archives of allergy and immunology, 2002. **128**(3): p. 240-243.
38. Wirsum, C., et al., *Secondary antibody deficiency in glucocorticoid therapy clearly differs from primary antibody deficiency*. Journal of clinical immunology, 2016. **36**: p. 406-412.
39. Stuck, A.E., C.E. Minder, and F.J. Frey, *Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids*. Rev Infect Dis, 1989. **11**(6): p. 954-63.
40. Yomota, M., et al., *Serum immunoglobulin G is a marker for the risk of opportunistic infection in steroid-dependent severe asthmatic patients*. Intern Med, 2012. **51**(19): p. 2715-9.
41. Lee, R. and A. Fay, *Hypogammaglobulinaemia associated with long term, low dose steroid therapy*. Postgraduate Medical Journal, 1985. **61**(716): p. 523.
42. Mélet, J., et al., *Rituximab-Induced T Cell Depletion in Patients With Rheumatoid Arthritis: Association With Clinical Response*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(11): p. 2783-2790.

43. Genovese, M.C., et al., *Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(12): p. 1894-1897.
44. Cabanillas, F., et al., *High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication*. Annals of oncology, 2006. **17**(9): p. 1424-1427.
45. Roberts, D.M., et al., *Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease*. Journal of autoimmunity, 2015. **57**: p. 60-65.
46. Van Vollenhoven, R.F., et al., *Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients*. Annals of the rheumatic diseases, 2013. **72**(9): p. 1496-1502.
47. Heusele, M., et al., *Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab*. Clinical Rheumatology, 2014. **33**: p. 799-805.
48. Makatsori, M., et al., *Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment—incidence and outcomes*. QJM: An International Journal of Medicine, 2014. **107**(10): p. 821-828.
49. Shah, S., et al., *Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Clinical Kidney Journal, 2017. **10**(4): p. 470-474.
50. Shortt, J. and A. Spencer, *Adjuvant rituximab causes prolonged hypogammaglobulinaemia following autologous stem cell transplant for*

- non-Hodgkin's lymphoma*. Bone marrow transplantation, 2006. **38**(6): p. 433-436.
51. Christou, E.A., et al., *Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab*. International Reviews of Immunology, 2017. **36**(6): p. 352-359.
  52. Nishio, M., et al., *FCGR3A-158V/F polymorphism may correlate with the levels of immunoglobulin in patients with non-Hodgkin's lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation*. Eur J Haematol, 2009. **82**(2): p. 143-7.
  53. Levy, J., et al., *The effect of azathioprine on gammaglobulin synthesis in man*. The Journal of clinical investigation, 1972. **51**(9): p. 2233-2238.
  54. Kimball, J.A., et al., *REDUCED HUMAN IgG ANTI-ATGAM ANTIBODY FORMATION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS RECEIVING MYCOPHENOLATE MOFETIL*, 2. Transplantation, 1995. **60**(12): p. 1379-1383.
  55. Smith, K.G., et al., *Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1998. **13**(1): p. 160-164.
  56. Munoz, M., et al. *Mycophenolate mofetil immunosuppressive therapies increase the incidence of cytomegalovirus infection in renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2002. Orlando, FL: Grune & Stratton, 1969-.
  57. Subedi, A., L.S. Magder, and M. Petri, *Effect of mycophenolate mofetil on the white blood cell count and the frequency of infection in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology international, 2015. **35**: p. 1687-1692.

58. Eickenberg, S., et al., *Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Research & Therapy*, 2012. **14**(3): p. 1-14.
59. Biasi, D., et al., *Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study*. *Clinical rheumatology*, 2000. **19**: p. 114-117.
60. Lee, A.H., A.I. Levinson, and H.R. Schumacher Jr. *Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1993. Elsevier.
61. Delamere, J., M. Farr, and K. Grindulis, *Sulphasalazine induced selective IgA deficiency in rheumatoid arthritis*. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 1983. **286**(6377): p. 1547.
62. Venhoff, N., et al., *Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides*. *PloS one*, 2012. **7**(5): p. e37626.
63. Fassbinder, T., et al., *Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis research & therapy*, 2015. **17**: p. 1-12.
64. Castro, A.P.B.M., et al., *Secondary hypogammaglobulinemia after use of carbamazepine: case report and review*. *Revista do Hospital das Clinicas*, 2001. **56**: p. 189-192.
65. Hayman, G. and A. Bansal, *Antibody deficiency associated with carbamazepine*. *Bmj*, 2002. **325**(7374): p. 1213.

66. Spickett, G., M. Gompels, and P. Saunders, *Hypogammaglobulinaemia with absent B lymphocytes and agranulocytosis after carbamazepine treatment*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1996. **60**(4): p. 459.
67. Spickett, G.P., M.M. Gompels, and P.W. Saunders, *Hypogammaglobulinaemia with absent B lymphocytes and agranulocytosis after carbamazepine treatment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **60**(4): p. 459.
68. Go, T., *Carbamazepine-induced IgG1 and IgG2 deficiency associated with B cell maturation defect*. Seizure, 2004. **13**(3): p. 187-90.
69. Pereira, L.F. and J.F. Sanchez, *Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2002. **34**(10): p. 785-787.
70. Yabuki, S. and K. Nakaya, *Immunoglobulin abnormalities in epileptic patients treated with diphenylhydantoin*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 1976. **30**(2): p. 93-109.
71. Gilhus, N.E. and T. Lea, *Carbamazepine: effect on IgG subclasses in epileptic patients*. Epilepsia, 1988. **29**(3): p. 317-320.
72. Kawamata, T., et al., *Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through down-regulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **119**(13): p. 3123-3127.
73. Santachiara, R., et al., *Development of hypogammaglobulinemia in patients treated with imatinib for chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumor*. haematologica, 2008. **93**: p. 1252-5-1255.

74. Ogi, M., et al., *Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome*. American journal of kidney diseases, 1994. **24**(3): p. 427-436.
75. Alwadhi, R., J. Mathew, and B. Rath, *Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucorticoid therapy, but presenting with infection*. Journal of paediatrics and child health, 2004. **40**(1-2): p. 28-32.
76. Fuss, I.J., et al., *Intestinal lymphangiectasia, a disease characterized by selective loss of naive CD45RA+ lymphocytes into the gastrointestinal tract*. European journal of immunology, 1998. **28**(12): p. 4275-4285.
77. Dierselhuis, M.P., et al., *Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2007. **44**(3): p. 382-385.
78. Orange, J.S., R.S. Geha, and F.A. Bonilla, *Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells*. The Journal of pediatrics, 2003. **143**(2): p. 243-249.
79. Lassoued, K., et al., *Pulmonary infections associated with systemic capillary leak syndrome attacks in a patient with hypogammaglobulinemia*. Intensive care medicine, 1998. **24**: p. 981-983.
80. Buckley, R.H. and R.I. Schiff, *The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(2): p. 110-117.
81. Herriot, R. and W. Sewell, *Antibody deficiency*. Journal of clinical pathology, 2008. **61**(9): p. 994-1000.
82. Crum-Cianflone, N., et al., *Immunoglobulin G subclass levels and antibody responses to the 2009 influenza A (H1N1) monovalent vaccine*

- among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected adults. Clinical & Experimental Immunology, 2012. 168(1): p. 135-141.*
83. Aucouturier, P., et al., *Serum immunoglobulin G subclass dysbalances in the lymphadenopathy syndrome and acquired immune deficiency syndrome. Clin Exp Immunol, 1986. 63(1): p. 234-40.*
84. Crum-Cianflone, N.F., et al., *Immunoglobulin G subclass levels and antibody responses to the 2009 influenza A (H1N1) monovalent vaccine among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected adults. Clin Exp Immunol, 2012. 168(1): p. 135-41.*
85. Parkin, J.M., et al., *Immunoglobulin G subclass deficiency and susceptibility to pyogenic infections in patients with AIDS-related complex and AIDS. Aids, 1989. 3(1): p. 37-9.*
86. de Moraes-Pinto, M.I., et al., *IgA deficiency associated with human immunodeficiency virus infection. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1993. 35(2): p. 209-10.*
87. Freeman, J.A., et al., *Immunoglobulin G subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma, 2013. 54(1): p. 99-104.*
88. Lim, S.H., et al., *Rituximab administration following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma is associated with severe IgM deficiency. Blood, 2004. 103(5): p. 1971-1972.*
89. McLaughlin, P., et al., *Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. Journal of clinical oncology, 1998. 16(8): p. 2825-2833.*

90. Furst, D.E. *Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go?* in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009. Elsevier.
91. Jaffe, E.F., et al., *Secondary hypogammaglobulinemia*. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2001. **21**(1): p. 141-163.
92. Geerse, D.A., et al., *Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review*. *Critical Care*, 2010. **14**(4): p. R147.
93. O'Connor, L.R., K.L. Klein, and J.E. Bethune, *Hyperphosphatemia in Lactic Acidosis*. *New England Journal of Medicine*, 1977. **297**(13): p. 707-709.
94. Lorcerie, B., et al., *Fausse hyperphosphorémie au cours du myélome multiple. Interférence de l'immunoglobuline G monoclonale avec la détermination de la phosphorémie*. *La Revue de Médecine Interne*, 1991. **12**(4): p. 262-264.
95. Block, G.A., et al., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study*. *American Journal of Kidney Diseases*, 1998. **31**(4): p. 607-617.
96. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(8): p. 2208-2218.
97. Plantinga, L.C., et al., *Serum phosphate levels and risk of infection in incident dialysis patients*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(5): p. 1398-1406.
98. Yoon, J.-W., et al., *Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease*. *Kidney international*, 2006. **70**(2): p. 371-376.

99. Al Harbi, S.A., et al., *Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock*. BMC Pharmacology and Toxicology, 2021. **22**(1): p. 30.
100. Wang, H., et al., *Hyperphosphatemia rather than hypophosphatemia indicates a poor prognosis in patients with sepsis*. Clinical Biochemistry, 2021. **91**: p. 9-15.
101. Miller, C.J., et al., *Impact of Serum Phosphate in Mechanically Ventilated Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*. Journal of Intensive Care Medicine, 2018. **35**(5): p. 485-493.
102. Kuo, G., et al., *Hyperphosphatemia is associated with high mortality in severe burns*. PloS one, 2018. **13**(1): p. e0190978.
103. Tazmini, K., et al., *Electrolyte imbalances in an unselected population in an emergency department: A retrospective cohort study*. PloS one, 2019. **14**(4): p. e0215673.
104. Duraisingham, S.S., et al., *Secondary antibody deficiency*. Expert review of clinical immunology, 2014.
105. Günther, G. and B. Dreger, *Post-marketing observational study on 5% intravenous immunoglobulin therapy in patients with secondary immunodeficiency and recurrent serious bacterial infections*. Microbiology and immunology, 2013. **57**(7): p. 527-535.
106. Gale, R.P., et al., *Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial*. The New England journal of medicine, 1988. **319**(14): p. 902-907.

107. Griffiths, H., et al., *Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors*. *Blood*, 1989. **73**(2): p. 366-368.
108. Jurlander, J., C.H. Geisler, and M.M. Hansen, *Treatment of hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin*. *European journal of haematology*, 1994. **53**(2): p. 114-118.
109. Raanani, P., et al., *Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis*. *Leukemia & lymphoma*, 2009. **50**(5): p. 764-772.
110. Karlsson, J., et al., *Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Clin Vaccine Immunol*, 2011. **18**(6): p. 969-77.
111. Compagno, N., et al., *Subcutaneous immunoglobulin in lymphoproliferative disorders and rituximab-related secondary hypogammaglobulinemia: a single-center experience in 61 patients*. *haematologica*, 2014. **99**(6): p. 1101-1106.