

Pneumopathies aiguës infectieuses chez l'immunodéprimé en dehors du Sida

M. Gainnier¹*, J.M. Forel², L. Papazian¹

¹ Service de réanimation médicale, AP-HM Marseille, France; ² département d'anesthésie réanimation, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

(Reçu le 15 janvier 2001 ; accepté le 24 janvier 2001)

Résumé

Les signes cliniques et paracliniques (en particulier radiologiques) ne sont pas spécifiques d'un processus infectieux. Les techniques de diagnostic les plus pertinentes sont les plus invasives. Néanmoins, la précocité du diagnostic permet un ajustement du traitement, gage de succès. Le lavage bronchoalvéolaire est donc l'examen de référence. Il est accompagné de prélèvements sanguins (hémocultures, sérologies, virémies, antigénémies, PCR, etc.). Les pneumonies bactériennes sont les plus fréquentes. Les pneumopathies infectieuses de l'immunodéprimé sont une urgence thérapeutique en raison de la sévérité du pronostic. Le choix du traitement anti-infectieux probabiliste initial doit être guidé par : (1) le type et la durée de l'immunodépression ; (2) le tableau clinique et radiologique de la pneumopathie ; (3) les données de l'écologie microbiologique intrahospitalière locale ; (4) l'existence d'une colonisation microbiologique préalable du sujet. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être envisagée chez les patients profondément neutropéniques présentant une infection documentée ne répondant pas à un traitement antimicrobien bien conduit. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

aplasie / cancer / chimiothérapie / cytomégalo virus / immunodéprimés / pneumonie

Summary – Severe pneumonias of the immunocompromised host (AIDS excluded).

Clinical pictures of infectious pneumonias are not specific in immunocompromised patients. The most appropriate diagnostic techniques are the most invasive. However, a rapid diagnosis can ameliorate the outcome. Bronchoalveolar lavage is the gold standard for the diagnosis of pneumonia. Other sampling procedures can be helpful (blood cultures, serologies, viremia, antigenemia, PCR, etc.). Pneumonias are mainly due to bacteria. The choice of the treatment is guided by 1) the kind and the timing of the immunodepression; 2) the clinical picture; 3) the local microbial ecology; and 4) a previous colonisation. The use of growth factors can be proposed in neutropenic patients when there is a failure of an apparently adequate antimicrobial treatment. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

aplasia / cancer / chemotherapy / cytomegalovirus / immunodepressed patients / pneumonia

*Correspondance et tirés à part : Dr M. Gainnier, service de réanimation médicale, hôpital Sainte-Marguerite, pavillon 7, 270, boulevard Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 Marseille cedex 09, France.

Cette revue est consacrée aux pneumonies associées à une immunodépression survenant chez les patients neutropéniques, les cancéreux et les transplantés. L'intérêt tient à l'utilisation large de la chimiothérapie en oncohématologie, au développement de la transplantation d'organes, à la mise au point de nouveaux agents cytotoxiques et immunomodulateurs en pathologie non-tumorale entraînant une augmentation du nombre de patients « immunodéprimés ».

INCIDENCE

L'incidence des pneumonies au cours des transplantations médullaires se situe entre 30 et 60 % [1], mais semble toutefois en voie de diminution depuis l'utilisation des facteurs de croissance [2]. Au cours de la transplantation hépatique, on rapporte une incidence de 11 à 15 % de pneumonies [3]. L'incidence rapportée est très variable en transplantation cardiaque, oscillant entre 14 et 38 % [4]. L'incidence la plus élevée se situe en transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire où elle atteint 50 % [5]. Concernant la transplantation d'organes, c'est en transplantation rénale que l'incidence la plus faible est rapportée, inférieure à 10 %. Au cours de la neutropénie, on rapporte de 0,5 à 10 % de pneumonies [2, 6]. L'incidence des pneumonies au cours du cancer est éminemment variable. Le risque infectieux au cours de la maladie cancéreuse est lié à la dépression de l'immunité par le cancer lui-même, la chimiothérapie, mais aussi l'exposition aux infections nosocomiales.

DIAGNOSTIC D'UNE PNEUMONIE CHEZ UN IMMUNODÉPRIMÉ

Il convient de souligner d'emblée que ce diagnostic est difficile. En effet, les signes cliniques et paracliniques (en particulier radiologiques) ne sont pas spécifiques d'un processus infectieux. Difficile aussi, car les techniques de diagnostic les plus pertinentes sont les plus invasives. Néanmoins, la précocité du diagnostic permet un ajustement du traitement, gage de succès. Ce diagnostic impose une rigueur dans la démarche en raison de la multiplicité des étiologies. Le diagnostic cherche aussi à éliminer des causes non infectieuses, qu'elles soient toxiques, hémorragiques, tumorales ou cardiaques.

Anamnèse et examen clinique

L'anamnèse est importante car elle situe l'infection par rapport au type d'immunodépression, son début et sa profondeur. La symptomatologie respiratoire peut orienter le diagnostic. En effet, un début suraigu évoque le diagnostic d'infection bactérienne, particulièrement à pneumocoque. Un début aigu orientera vers une étiologie bactérienne, un *Pneumocystis* ou une infection herpétique. Un début subaigu évoque plutôt une infection à CMV. Enfin, une évolution torpide, sur plusieurs semaines, est en faveur d'une infection à mycobactérie, une aspergillose, une infection à cryptocoque ou une nocardiose. La recherche de signes extrarespiratoires peut guider le diagnostic étiologique (ecthyma gangrenosum, lésions vésiculaires, nodules cutanés, abcès cérébraux, méningite, encéphalite, rétinite, hépatite).

Aspects radiologiques

Le type d'opacités radiologiques rencontrées au cours des pneumonies peut orienter le diagnostic. Ainsi, la présence d'un infiltrat lobaire fait évoquer l'existence d'une pneumonie à pneumocoque, à *Hemophilus influenzae*, à *Klebsiella pneumoniae*, plus rarement une légionellose, une infection à *Mycoplasma pneumoniae* ou une mycobactériose. En revanche, la présence d'infiltrats diffus oriente le diagnostic vers une étiologie virale ou une pneumocystose. La présence de nodules est suggestive soit d'une aspergillose, soit d'une infection à cryptocoque, soit d'une nocardiose, plus rarement d'abcès bactériens multiples. Une abcédation peut se voir au cours d'une staphylococcie, d'une nocardiose, d'une légionellose, de certaines infections à Gram négatif comme à *Klebsiella*, d'une tuberculose ou enfin d'une infection aspergillaire. L'existence d'épanchements pleuraux évoquera l'existence d'une infection bactérienne, rarement d'une infection virale [7]. Il y a un grand intérêt à pratiquer un scanner thoracique chez le patient fébrile en l'absence d'image sur le cliché standard, en raison de la mise en évidence d'opacités avant leur apparition sur le cliché du thorax standard, en particulier dans l'aspergillose [8].

Diagnostic microbiologique

Compte-tenu du manque de spécificité du tableau radioclinique, le diagnostic étiologique qui va guider le traitement repose sur la microbiologie. Le diagnostic

microbiologique fait appel à la microscopie optique, à l'immunologie et à la culture. L'examen des crachats est la technique la plus employée car la moins agressive. Néanmoins, le nombre de faux positifs en limite son intérêt pour le diagnostic des infections bactériennes. En revanche, la présence d'une mycobactérie, d'une légionelle, d'un *Pneumocystis carinii*, d'une blastomycose ou d'une coccidioïdomycose signe la présence d'une infection à ce micro-organisme. Concernant les techniques invasives, le LBA est l'examen de choix. La précarité de l'état clinique des patients en limite cependant souvent l'utilisation chez le patient non intubé ou thrombopénique (< 30 Giga/L). Cependant, l'utilisation de la ventilation non invasive a permis d'élargir les indications chez le patient non intubé [9]. L'obtention d'une documentation microbiologique permet d'améliorer le pronostic de ces patients [10]. Différentes investigations sont possibles sur le produit du LBA. Un examen direct permet la recherche de bactéries. Grâce à la coloration par le May Grünwald-Giemsa, il est possible d'identifier une aspergillose, une toxoplasmose ou une pneumocystose (coloration de Gomori-Grocott). Une coloration à l'encre de Chine permet d'orienter le diagnostic vers une cryptococcose. La coloration de Ziehl permet l'identification de bacilles acido-alcoolrésistants. Une immunofluorescence directe permet de diagnostiquer une légionellose. La mise en culture permet une identification bactérienne, mycobactérienne ou fongique. Les virus s'identifient par culture classique sur lignée cellulaire (prenant une à plusieurs semaines) ou la mise en évidence d'antigènes signant la réplication virale. Néanmoins, l'examen du culot de centrifugation permet d'évoquer le diagnostic devant la présence d'inclusions spécifiques. Le diagnostic microbiologique bénéficie des progrès accomplis par la biologie moléculaire (mise au point d'anticorps monoclonaux, développement des techniques de PCR). Par ailleurs, le LBA participe au diagnostic d'un certain nombre de manifestations pulmonaires non infectieuses (hémorragies intra-alvéolaires, localisation pulmonaire d'une hémopathie). L'utilisation de la biopsie transbronchique ou de la biopsie pulmonaire chirurgicale (très répandue aux États-Unis) se situe en aval du LBA, lorsque les informations ne contribuent pas au diagnostic lorsque l'état clinique du patient se détériore. Enfin, les hémocultures doivent être pratiquées tout comme les sérologies virales et surtout les virémies CMV, antigénémies (CMV, Aspergillus).

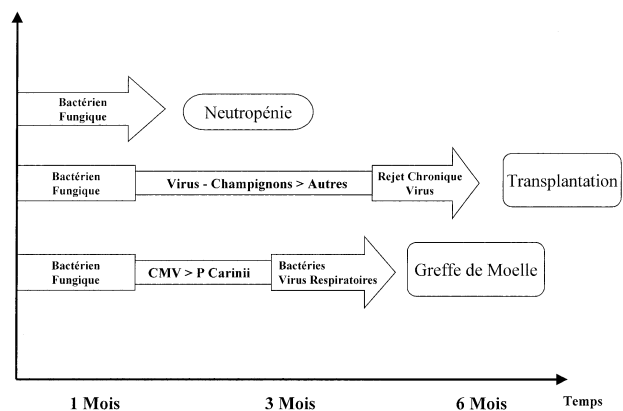


Figure 1. Risque infectieux en fonction du temps selon diverses situations cliniques. D'après Collin [18].

ÉTIOLOGIE ET AGENTS INFECTIEUX EN CAUSE

Le problème de l'étiologie des pneumopathies infectieuses survenant chez l'immunodéprimé n'est pas simple pour deux raisons au moins [11] :

- toutes les pneumopathies ne sont pas d'origine infectieuse ;
- les étiologies infectieuses couvrent l'ensemble des différents catégories d'agents infectieux qui vont des pneumopathies causées par les bactéries ou les virus habituellement responsables d'infections respiratoires basses chez le sujet immunocompétent aux infections opportunistes spécifiquement liées à l'état d'immunosuppression et enfin aux infections nosocomiales (*figures 1 et 2*).

Une connaissance précise des agents infectieux les plus courants, du degré d'immunosuppression fonction de la pathologie ou de l'état sous-jacent, du stade évolutif de l'immunosuppression, de la nature des traitements immunosuppresseurs, des facteurs environnementaux et nosocomiaux, des prophylaxies éventuelles est absolument essentielle de manière à bien orienter :

- le traitement initial qui est empirique par définition ;
- les investigations avec pour objectif de faire un diagnostic étiologique précoce et précis.

Bactéries

Les bactéries [7, 12, 13] sont les principales causes d'infection pulmonaire basse chez toutes les catégories de patients. Les facteurs prédisposants incluent les bac

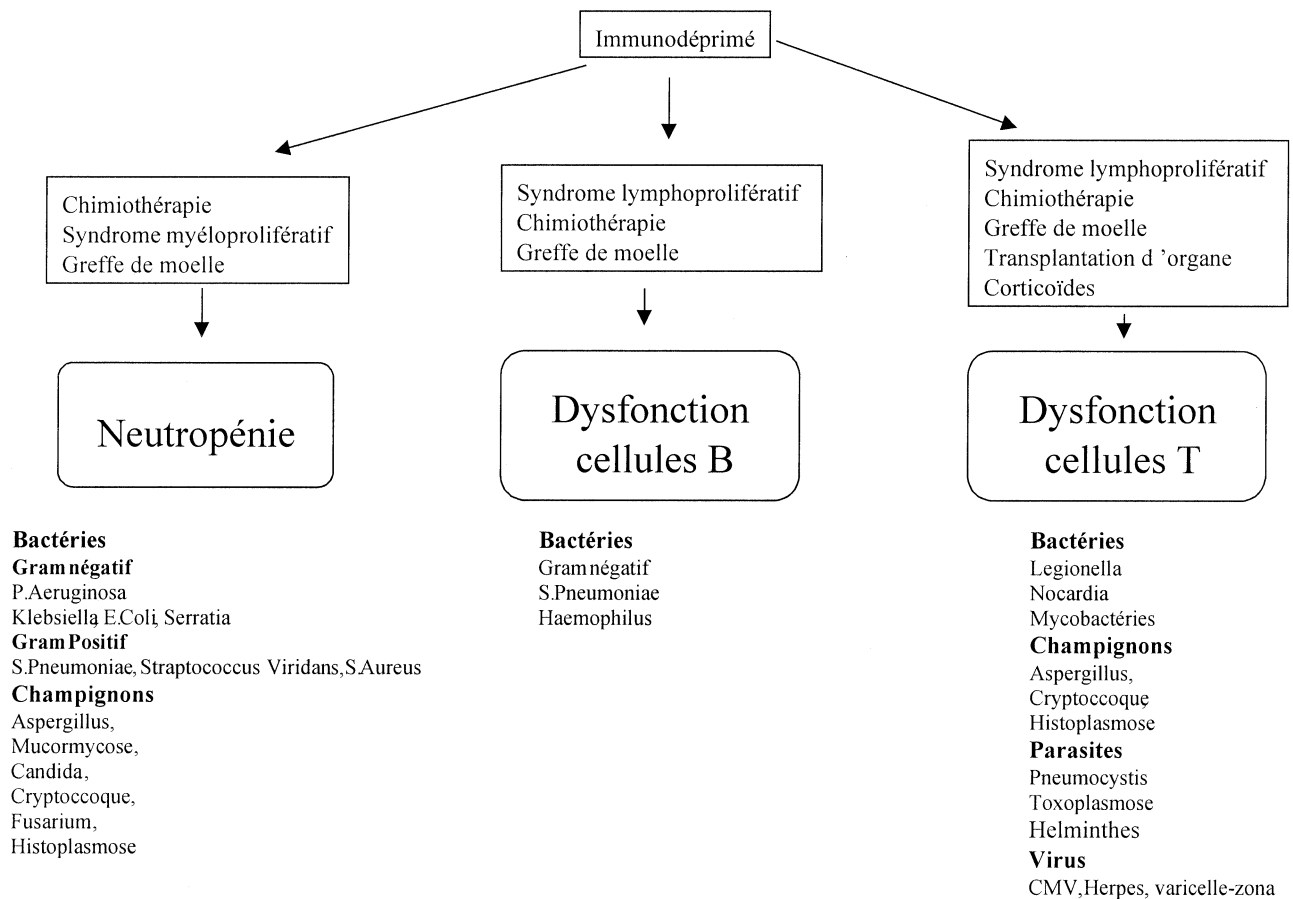


Figure 2. Déficit immunitaire et infections pulmonaires. D'après Collin [18].

tériémies, les dysfonctions ciliaires de l'arbre trachéo-bronchique, l'intubation endotrachéale, un drainage pulmonaire inadéquat, une rupture de l'intégrité de la muqueuse. Chez le neutropénique, les pneumopathies bactériennes graves ont vu leur fréquence diminuer en raison de la rapidité avec laquelle un traitement empirique est débuté, dès le début d'un syndrome infectieux dans ce contexte. Alors que les bacilles à Gram négatif sont les agents pathogènes habituels, on note depuis quelques années une augmentation de l'incidence des pneumopathies à cocci à Gram positif (pneumocoque, *Streptococcus viridans*, Staphylocoques dorés [14]).

Dans les pneumopathies communautaires survenant chez l'immunodéprimé, toutes les bactéries « habituelles » peuvent être en cause en sachant que les tableaux radiocliniques peuvent être extrêmement atypiques comme par exemple des pneumocoques se manifestant

sous la forme d'un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral ou une légionellose avec un aspect excavé [15]. La tuberculose ou les mycobactéries atypiques doivent être systématiquement envisagées et recherchées.

Streptococcus pneumoniae

Cause la plus fréquente des pneumopathies communautaires, le pneumocoque est une cause de pneumonies chez l'immunodéprimé, principalement chez le neutropénique [16]. Il est aussi souvent isolé comme dans le cadre d'infections tardives survenant chez des sujets avec des manifestations de GVH chronique [17, 18].

Pseudomonas aeruginosa

Parmi les bacilles à Gram négatif, le pyocyanique est l'un des plus fréquemment rencontrés même si son incidence est en diminution depuis quelques années. La

mortalité rapportée dans des populations de patients de réanimation reste importante et cela s'applique aussi aux sujets immunodéprimés [18].

Staphylococcus aureus

C'est le germe le plus fréquemment isolé parmi les germes à Gram positif. Dans une série de patients transplantés hépatiques, il était responsable de 20 % des cas de pneumonies [3]. Ce pathogène est fréquemment responsable de pneumonies chez des sujets transplantés pulmonaires.

Legionella

Les transplantés rénaux et les sujets sous corticothérapie au long cours sont à risque majeur de légionelloses [19]. Il a été rapporté une incidence de 2 à 20 % chez les transplantés pulmonaires, 2 % chez les transplantés cardiaques, 2 % chez les transplantés cardiaques et 27 % chez les transplantés hépatiques.

Nocardia

La nocardiose [20] est fréquemment observée chez les transplantés rénaux et les malades sous corticothérapie au long cours. L'incidence est de 6 % chez les transplantés cardiaques. Elle a diminué de manière importante avec l'utilisation du triméthoprim-sulfaméthoxazole en prophylaxie de la pneumocystose.

Pneumopathies nosocomiales

Les pneumopathies nosocomiales peuvent avoir des manifestations atypiques. Dans cette situation, les bacilles à Gram négatif avaient une place prépondérante chez les aplasiques ou les neutropéniques, *S. aureus*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* chez les transplantés. Depuis quelques années, les bacilles à Gram négatif ont tendance à être remplacés par des cocci à Gram positif.

Infections virales

Le cytomégalo virus

Le cytomégalo virus (CMV) demeure une cause importante de morbidité et de surmortalité des patients immunodéprimés, particulièrement après transplantation médullaire (ou de cellules souches périphériques) et transplantation d'organes [21]. Une pneumonie à CMV est rapportée chez cinq à 30 % des transplantés rénaux, un à 34 % des transplantés cardiaques, pulmonaires ou cardiopulmonaires, deux à 32 % des transplantés hépatiques [4]. Malgré le ganciclovir, les transplantés séropositifs pour le CMV recevant du sérum antilymphocytaire ont une incidence de plus de

50 % d'infection à CMV. Hibberd et al. [21] ont montré que l'utilisation du ganciclovir chez les transplantés rénaux recevant du sérum antilymphocytaire réduisait de 33 % à 14 % l'incidence de la maladie à CMV. Les infections à CMV surviennent surtout au cours des deuxième et troisième mois après la transplantation médullaire. La présence du virus n'affirme pas pour autant l'infection. Ainsi, 20 à 40 % des transplantés rénaux présentant une virémie développent une infection (qui est alors une pneumonie dans 40 % des cas) [22]. Le réservoir de virus est strictement humain. La contamination se fait par contact direct, par voie pharyngée ou génitale. Le virus peut aussi être transmis par le sang et par les organes transplantés. La période d'incubation se situe alors entre deux et cinq semaines. La physiopathologie de l'infection à CMV comporte, comme pour tous les virus du groupe herpès, une primo-infection, symptomatique ou non, suivie de l'établissement d'un état de latence, entrecoupé d'épisodes d'infections secondaires, par réactivation ou réinfection. La primo-infection réalise une virémie intraleucocytaire. Après élimination des cellules infectées, des génomes viraux persistent latents dans de nombreuses cellules de l'organisme, notamment les leucocytes périphériques, les cellules souches de la moelle osseuse, les cellules du système réticulo-endothélial, les cellules épithéliales rénales et pulmonaires. Les réactivations surviennent fréquemment lors des déficits de l'immunité cellulaire, de l'administration de thérapeutiques immunodépressives, de réactions allogéniques. On distingue deux types de réinfections : les réinfections exogènes où le virus impliqué dans l'infection est celui provenant d'un donneur séropositif et les réinfections endogènes où le virus impliqué est celui du receveur séropositif. Ces réinfections endogènes sont la conséquence du développement, au décours de la primo-infection d'une infection latente. Le CMV entraîne des lésions histologiques pulmonaires spécifiques (inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques) associées à des lésions non spécifiques telles que la présence de membranes hyalines, d'un infiltrat cellulaire interstitiel et d'une fibrose. Chez le receveur séronégatif, le virus responsable de la primo-infection est transmis par l'organe transplanté ou les produits sanguins contenant des leucocytes. Chez le receveur séropositif, l'infection peut être due à la réactivation du virus latent ou à une réinfection par une nouvelle souche de CMV provenant de l'organe transplanté ou des produits sanguins. Les infections symptomatiques apparaissent le plus souvent entre le premier et le quatrième mois suivant la transplantation. La

présentation radiologique est variable. Ainsi, des aspects réticulaires ou nodulaires ont été décrits. Des infiltrats localisés ont aussi été identifiés comme étant d'authentiques pneumonies à CMV.

VRS

Le diagnostic d'infection à VRS repose sur la culture, la détection antigénique ou l'immunofluorescence. La transmission est directe. La porte d'entrée est conjonctivale ou nasale. La transmission nosocomiale de ces virus n'est pas rare. Ainsi, dans une série de 67 greffés médullaires, près de la moitié des cas ont été acquis en milieu hospitalier [23]. Ce pourcentage est similaire dans une série américaine de greffés médullaires. La mortalité des infections à VRS semble avoir diminué depuis l'apparition de la ribavirine administrée précoement [24]. La méthode optimale d'administration demande à être précisée (inhalee ou intraveineuse).

Influenza virus

Les pneumonies à influenza sont associées à une mortalité de 50 % chez les transplantés médullaires [23]. Un bon nombre de ces infections sont nosocomiales, transmises par les visiteurs ou le personnel soignant.

Adénovirus

Il s'agit de primo-infections ou de réactivations. On distingue une cinquantaine de sérotypes différents [25]. L'examen cytologique révèle les inclusions typiques [25]. Il n'existe pas de traitement spécifique.

Infections parasitaires

Les infections parasitaires surviennent plus tardivement dans l'histoire de l'immunodéprimé, et préférentiellement chez les sujets présentant des déficits de l'immunité à médiation cellulaire.

Pneumocystose

La pneumocystose [26-28] est la plus fréquente, bien que son incidence soit en diminution du fait de la prophylaxie systématiquement instaurée chez le transplanté. Par comparaison aux patient sidéens, la pneumocystose des sujets transplantés est fréquemment d'évolution fulminante. Les facteurs pronostiques de la pneumocystose chez le non sidéen sont : une PaO₂ initiale basse, une leucopénie < 3 Giga/L, une hypoalbuminémie, une polynucléose au LBA initial.

Parmi les autres parasitoses, on peut relever : la toxoplasmosse où l'atteinte pulmonaire est rare [29], les anguilluloses disséminées et les cryptosporidioses pouvant donner d'authentiques tableaux pulmonaires [30].

Ces deux dernières situations associent quasi obligatoirement un tableau digestif lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire.

Les infections fongiques

Les mycoses sont des infections dont la fréquence a augmenté de manière considérable ces dernières années du fait des protocoles d'immunosuppression de plus en plus agressifs et des antibiothérapies à large spectre [31, 32]. Dans le cadre des pneumopathies survenant chez l'immunodéprimé quatre mycoses méritent une mention spéciale : la candidose, l'aspergillose, la mucormycose, la cryptococcose.

Candida

Pour les infections à *Candida*, l'interprétation des prélèvements bronchiques est difficile et ne permet pas de différencier colonisation d'infection. L'incidence des pneumopathies à *Candida* semble faible (3 %). Elle est souvent secondaire à une dissémination hématogène dans le cadre d'une candidose disséminée qui atteint de manière concomitante d'autres organes. Seule la biopsie pulmonaire permet un diagnostic formel. En pratique courante, elle est rarement effectuée.

Aspergillus

L'aspergillose [33-35] survient préférentiellement chez les sujets profondément neutropéniques de manière prolongée (hémopathies malignes). La mortalité est élevée (50 à 60 % chez le neutropénique, 90 % chez le transplanté médullaire). L'infection pulmonaire représente la majorité des cas d'aspergillose. La présence d'*Aspergillus* dans les sécrétions bronchiques d'un sujet greffé médullaire doit faire immédiatement initier un traitement antifongique.

Mucormycose

La mucormycose [36] est une pathologie infectieuse rare mais potentiellement mortelle malgré le traitement (90 %). La découverte d'une mucormycose doit faire initier immédiatement une thérapeutique par amphotéricine B.

Cryptococcose

L'infection pulmonaire à cryptocoque [37] apparaît comme étant plutôt la réactivation d'une infection latente que le transfert d'une infection par le greffon en cas de transplantation. Le diagnostic repose sur l'isolement du cryptocoque mais surtout sur la recherche d'antigène cryptococcique sérique par hémagglutination (sensibilité 90 %, spécificité 90 %).

Problèmes spécifiques des greffes de moelle

Le risque infectieux au décours d'une greffe de moelle a une origine double : durant la période d'aplasie, les risques sont ceux d'une neutropénie ; après la sortie d'aplasie, les risques sont liés à l'immunodépression générant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (prophylaxie GVH par ciclosporine, corticoïdes et méthotrexate).

Infections bactériennes précoces (période de neutropénie)

Le diagnostic en est difficile en raison de l'antibiothérapie prophylactique et de l'utilisation précoce d'une antibiothérapie probabiliste. L'incidence dans la période post-transplantation immédiate se situe entre 20 et 50 % [38]. On retrouve essentiellement des bacilles à Gram négatif de la flore digestive. Néanmoins, on rapporte une augmentation du risque d'infections à cocci à Gram positif liée à l'utilisation de cathéters.

Infections virales

Le risque d'infection à CMV est important durant les six premiers mois suivant la transplantation (classiquement surtout entre la sixième et la douzième semaine). Des incidences de 10 à 40 % de pneumonies à CMV sont rapportées chez les transplantés médullaires. Les facteurs de risque classiques sont liés au statut sérologique positif du receveur, l'âge élevé, un traitement comprenant une irradiation corporelle totale, l'existence d'une virémie à CMV positive, une déplétion en lymphocytes T en prévention d'une GVH et l'existence d'une GVH [39]. De nombreuses équipes pratiquent des virémies hebdomadaires durant la période la plus exposée. Les infections à Herpes virus simplex se traduisent surtout par l'existence de stomatites. Le risque de pneumonie est authentique, qu'il s'agisse de pneumonies focales (inhalations à partir de foyers de stomatites ou de trachéites) ou diffuses par virémies. D'autres virus comme l'Herpes virus 6 ont été rendus responsables de pneumonies interstitielles [40]. Le VRS a été isolé chez 10 % d'adultes présentant une pneumonie dans un contexte de leucémie aiguë [24].

Infections fongiques

L'incidence de ces infections fongiques est très variable au cours de la transplantation médullaire, allant de 12 à 45 % [41]. Ces infections surviennent surtout au cours du premier mois suivant la transplantation. Le diagnostic étant difficile, l'adjonction d'antifongiques systémiques au traitement antibiotique à large spectre intervient

si la fièvre persiste aux troisième–cinquième jours chez le neutropénique [42]. Néanmoins, peu d'authentiques pneumonies à *Candida* sont mises au jour. L'*aspergillus* est retrouvé chez 0 à 20 % des transplantés médullaires [43]. Les facteurs de risque suivants ont été identifiés : une neutropénie prolongée, une antibiothérapie à large spectre et une corticothérapie. La présence concomitante d'une sinusite est évocatrice. Les aspects radiologiques sont variables : infiltrat diffus, localisé ou abcédation. La mortalité dépasse 85 % [41, 44]. Les pneumonies à *P. carinii* voient leur incidence diminuer du fait de l'utilisation préventive du triméthoprime–sulfaméthoxazole. Lorsqu'elles surviennent, ces pneumonies à *P. carinii* sont diagnostiquées environ deux mois après la transplantation médullaire.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des pneumopathies chez l'immunodéprimé se pose en pratique courante principalement avec :

- les œdèmes pulmonaires hémodynamiques qui seront le plus souvent rapidement éliminés par des explorations non invasives (échographie cardiaque) et devant l'amélioration rapide sous traitement symptomatique ;
- les œdèmes pulmonaires lésionnels par atteinte pulmonaire indirecte liée à un sepsis survenant à distance du poumon ;
- les atteintes pulmonaires liées aux pathologies sous-jacentes (localisation pulmonaire des lymphomes, lymphangite carcinomateuse, bronchiolite oblitérante organisée en pneumonie) ;
- la protéinose alvéolaire, la leucostase, les hémorragies intra-alvéolaires par troubles de la coagulation qui restent un diagnostic d'élimination quelle que soit la catégorie de malade ;
- surtout avec les pneumopathies aiguës médicamenteuses, radiques ou toxiques du fait de l'exposition fréquente de cette catégorie de malades à de multiples produits potentiellement toxiques (*tableau I*) [45, 46]. Cette toxicité se manifeste quelle que soit la voie d'administration.

TRAITEMENT

Principes de base

Les pneumopathies infectieuses de l'immunodéprimé sont une urgence thérapeutique en raison de la sévérité du pronostic. La réalisation du bilan diagnostique ne

Tableau I. Drogues pneumotoxiques pouvant s'accompagner d'insuffisance respiratoire aiguë (liste non exhaustive). D'après Parrot [46].

<i>Malades d'oncohématologie</i>	<i>En dehors de l'oncohématologie (produits les plus fréquemment incriminés)</i>
Méthotrexate	Nitrofurantoïne
Taxanes	Salazopyrine
Gemzar	Cotrimoxazole
Bléomycine	Minocycline
Cytosine-Arabinosine	Amiodarone
Melphalan	Propanolol
Mitomycine C	Hydrochlorothiazide
BCNU	Tocaïnide
CCNU	Sels d'or
Cyclophosphamide	D-Pénicillamine
Chlomrambucil	Phénytoïne
Vinblastine	Carbamazépine
Acide tout-transrétinoïque	Aspirine
IL2	Naloxone
Nilutamide	Propylthiouracile
Transfusion de leucocytes	Interféron alpha
Facteurs de croissance	Tocolytiques
	L-tryptophane

doit pas retarder la mise en route d'un traitement anti-infectieux intraveineux efficace. La prescription des agents anti-infectieux à large spectre interviendra donc le plus souvent de manière probabiliste, dans l'attente des premiers résultats microbiologiques. Lors d'une étape ultérieure, dans un délai de 48 à 72 heures, la stratégie thérapeutique probabiliste initiale sera réévaluée en fonction de l'évolution clinique et des premiers résultats microbiologiques. La prise en charge thérapeutique actuelle d'une pneumopathie chez le sujet immunodéprimé doit prendre en compte de :

- l'augmentation de la fréquence des infections dues à des bactéries multirésistantes (*S. aureus* méticilline-résistant, *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline, entérobactéries multirésistantes) ;
- la disponibilité de facteurs de croissance hématopoïétique ;
- l'utilisation de nouvelles techniques diagnostiques : PCR, procalcitonine ;
- la modification durant la dernière décennie des micro-organismes impliqués dans les infections de l'immunodéprimé ;
- l'existence de dysfonctions d'organe (rein, foie).

Le choix du traitement anti-infectieux probabiliste initial doit être guidé par :

- le type et la durée de l'immunodépression ;

- le tableau clinique et radiologique de la pneumopathie ;
- les données de l'écologie microbiologique intrahospitalière locale ;
- l'existence d'une colonisation microbiologique préalable du sujet [47-52].

Choix d'un traitement probabiliste

De nombreux protocoles d'antibiothérapie initiale probabiliste ont été proposés. Ils répondent tous à la nécessité de couvrir un large spectre antibactérien et à la nécessité d'une diffusion pulmonaire suffisante. Il est donc difficile de proposer un protocole standard et chaque structure doit mettre en œuvre une prescription adaptée au type de patients hospitalisés et à l'écologie microbiologique locale. Globalement, deux tendances se dégagent : monothérapie ou bithérapie. La monothérapie fait appel le plus souvent à la ceftazidime ou l'imipénem-cilastatine en raison de leur large spectre et de leur activité sur le *P. aeruginosa* [47]. Les céphalosporines de « quatrième génération » possédant une activité contre les cocci à Gram positif et les bacilles à Gram négatif (céfépime, cefpirome) peuvent être des alternatives intéressantes. La justification principale de la bithérapie repose sur l'élargissement du spectre antibactérien et sur la prévention de l'émergence de résistance bactérienne. L'utilisation de la vancomycine est toujours l'objet d'un débat quant à sa participation à l'antibiothérapie probabiliste initiale. L'émergence de micro-organismes résistants à la vancomycine et spécialement les entérocoques vancomycine résistants est en général associée à une utilisation hospitalière excessive de cet antibiotique. [53]. Toutefois, la fréquence et l'importante mortalité des infections à cocci Gram positif méticilline résistants fait discuter la prescription initiale de vancomycine. La téicoplanine peut être une alternative à la vancomycine, notamment en cas d'allergie à la vancomycine ou d'insuffisance rénale, mais le nombre d'études cliniques avec cette molécule est limité [54]. L'utilisation de la pristinaquine injectable mérite d'être évaluée dans ce contexte. La réévaluation clinique doit donc être systématique aux deuxième-troisième jours du traitement. La disparition de la fièvre est un élément important de la surveillance clinique. Devant l'absence d'amélioration clinique avec persistance du tableau de pneumopathie infectieuse ou devant une aggravation de l'état clinique, l'antibiothérapie probabiliste initiale doit être modifiée. Lorsque le traitement initial ne comporte pas de vancomycine, cet antibiotique doit

être introduit. C'est dans ce cadre de non réponse au traitement probabiliste initial bien conduit, et en particulier en cas d'immunodépression de longue durée (supérieur à huit jours) que l'hypothèse d'une pneumopathie fongique, parasitaire ou virale doit être évoquée. L'intérêt d'une nouvelle documentation microbiologique doit systématiquement être envisagé.

Traitements anti-infectieux spécifiques

En cas de pneumopathie à *Candida*, le fluconazole peut être proposé. L'existence d'une prophylaxie antérieure à base de fluconazole, la suspicion (sur les données de l'écologie fongique locale) ou la documentation d'un *Candida* résistant au fluconazole (*C. krusei*, *C. glabrata*) implique le recours à l'amphotéricine B ($\geq 0,6$ mg/kg). L'existence de signes de gravité est pour certains auteurs une indication d'amphotéricine B en raison de son large spectre antifongique ($\geq 0,7$ mg/kg). La durée du traitement est d'au moins 15 jours, toujours fonction de l'évolution clinique [55]. La pneumopathie aspergillaire nécessite un traitement précoce, souvent instauré de manière probabiliste. L'amphotéricine B (> 1 mg/kg) reste le traitement de référence avec un taux de réponse d'environ 40 %. Bien que non complètement définie, la place de l'amphotéricine B liposomale permet de diminuer la toxicité rénale de l'amphotéricine B et, par là même, autorise la poursuite du traitement lorsque l'insuffisance rénale devient limitante. Toutefois, les formes lipidiques d'amphotéricine B n'ont pas démontré de manière suffisante une meilleure efficacité clinique en terme de survie et leur association avec les nouveaux agents azolés (itraconazole, voriconazole) est mal documentée (action synergique, additive, antagoniste). L'itraconazole semble ouvrir de nouvelles perspectives avec un taux d'échec thérapeutique inférieur à 40 %, mais l'absence actuelle de forme intraveineuse (actuellement en ATU) en limite l'utilisation chez les patients les plus graves. La grande variabilité de l'absorption digestive de l'itraconazole nécessite le dosage de ses taux sériques. Enfin, l'itraconazole semble intéressant en relais du traitement initial intraveineux par amphotéricine B [56-59].

Le traitement antiparasitaire est rarement instauré de première intention. L'hypothèse d'une pneumopathie à *P. carinii* doit rester présente à l'esprit du clinicien. Son traitement fait appel à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (20 mg/kg/100 mg/kg), par voie intraveineuse. Sa sensibilité à cette thérapeutique est quasi constante [60]. La toxicité médullaire peut être partiel-

lement diminuée ou réversible par supplémentation en acide folinique. En cas de réaction grave, la pentamidine (2-4 mg/kg) peut représenter une alternative mais ses effets secondaires graves (troubles glycémiques, pancréatite, toxicité rénale et médullaire) en limitent l'utilisation par voie intraveineuse. En présence d'une pneumopathie hypoxémiante ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg), l'utilisation de corticoïdes est préconisée [61]. La durée du traitement antiparasitaire est de 21 jours et doit être toujours suivie d'une prophylaxie secondaire par triméthoprime/sulfaméthoxazole ou en cas d'intolérance par pentamidine en aérosols, atovaquone ou dapsone/pyriméthamine [62, 63].

Le traitement des pneumopathies à mycobactéries repose pour l'essentiel sur le traitement classique de la pneumopathie à *M. tuberculosis*. La durée du traitement est en général prolongée, suivie le plus souvent d'un traitement prophylactique secondaire. Le traitement des mycobactéries atypiques (*M. avium*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*) fait appel le plus souvent aux antimycobactéries habituels associés à la clarithromycine, l'azithromycine, aux aminosides voire à la doxycycline, aux fluoroquinolones, aux macrolides, au triméthoprime/sulfaméthoxazole, aux carbapénèmes. Les données de l'antibiogramme sont ici fondamentales. La durée du traitement est en général de l'ordre de plusieurs mois.

Le traitement des pneumopathies à *Nocardia* fait le plus souvent appel au triméthoprime/sulfaméthoxazole et plus classiquement aux sulfonamides. D'autres schémas thérapeutiques ont été utilisés avec succès : céfotaxime, imipenem-cilastatine et amikacine, minocycline. La durée du traitement est en général d'au moins six mois.

Le traitement des pneumopathies à *Legionella* repose sur l'érythromycine intraveineuse (en général associé à la rifampicine). L'azithromycine ou les fluoroquinolones notamment de nouvelle génération sont des alternatives possibles [64].

Il n'y a habituellement aucune indication d'un traitement antiviral empirique chez un patient indemne de signes évocateurs d'une infection virale [52]. Toutefois, en présence d'une infection à Herpes simplex virus ou à Varicelle zona virus, l'utilisation de l'acyclovir est alors indiquée [65]. Le traitement de la pneumopathie à CMV peut faire appel au ganciclovir ou au foscarnet, mais la toxicité médullaire du premier et rénale du second posent de nombreux problèmes thérapeutiques [66-69]. L'association d'un traitement par immunoglobulines spécifiques hyperimmunes au traitement anti

viral permet une réduction de la mortalité (taux de survie de 30 à 70 %) [70]. L'arsenal thérapeutique antiviral concernant les autres virus est limité, mais des résultats positifs avec la ribavirine pour le VRS et la rimantadine ou l'amantadine pour le virus influenzae ont été rapportés [71, 72].

Les thérapeutiques adjuvantes

En raison de l'importante morbidité et mortalité liées à la survenue d'une pneumopathie infectieuse chez l'immunodéprimé, de nombreuses stratégies visant à augmenter les fonctions immunitaires ont été étudiées.

Facteurs de croissance hématopoïétiques

Lorsque l'immunodépression est en relation avec une neutropénie, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique paraît séduisante [73]. Cette stratégie a fait l'objet de la publication de recommandations récentes par la Société américaine d'oncologie clinique [74]. L'administration de G-CSF et de GM-CSF peut diminuer l'incidence et la durée des épisodes de neutropénie fébrile après certaines chimiothérapies [75-77]. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques chez les patients neutropéniques apyrétiques n'est pas recommandée [78]. Dans le cadre d'une neutropénie fébrile non compliquée, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'est pas préconisée en routine. Toutefois, en présence d'une fièvre dont la durée excède dix jours, et/ou en présence d'une pneumonie, d'une cellulite, d'un abcès, d'une sinusite, d'une infection fongique invasive ou de signes de choc ou de défaillance d'organe, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques peut être proposée comme thérapeutique adjuvante d'une antibiothérapie à large spectre. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit également être envisagée chez les patients profondément neutropéniques ($< 0,5$ Giga/L) présentant une infection documentée et qui ne répondent pas de manière appropriée à un traitement antimicrobien bien conduit. En présence d'une pneumopathie infectieuse chez un sujet neutropénique ($< 0,5$ Giga/L), l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques peut être proposée, d'autant plus que des signes de défaillance d'organe ou de choc infectieux sont présents [79]. Dans le cadre du traitement adjuvant d'une pneumopathie infectieuse chez le sujet neutropénique, l'analyse de la littérature ne fournit pas d'élément discriminant en faveur de l'utilisation de G-CSF ou de GM-CSF. Leur utilisation semble possible dans ce

cadre, mais des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer le facteur de croissance le plus approprié. Le traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques doit être poursuivi jusqu'à une stabilisation du compte des neutrophiles ($> 0,5-1$ Giga/L).

Immunothérapie passive

L'utilisation d'immunoglobulines dans le cadre de l'immunisation passive à visée thérapeutique est mal documentée chez le patient immunodéprimé, et particulièrement chez le sujet neutropénique. Certaines études portant sur les pneumopathies à cytomégalovirus ont montré une amélioration de la réponse clinique lorsque le traitement antiviral est associé à l'administration d'immunoglobulines spécifiques [69]. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, l'immunisation passive n'est pas recommandée dans le traitement des pneumopathies de l'immunodéprimé, en dehors de la pneumopathie à CMV [70].

CONCLUSION

La mortalité des patients immunodéprimés intubés présentant une pneumonie demeure supérieure à 50 % dans la majorité des travaux. Les progrès à attendre tiennent à l'optimisation des protocoles d'immunosuppression, à l'utilisation des facteurs de croissance et possiblement à l'utilisation plus large de la ventilation non invasive en réanimation avec en corollaire la réalisation de LBA durant cette assistance ventilatoire.

RÉFÉRENCES

- 1 Gentile G, Micozzi A, Girmenia C, Iori AP, Donati PP, Capria S, et al. Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest* 1993 ; 104 : 371-5.
- 2 Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 19 : 143-7.
- 3 Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation : an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995 ; 21 : 1328-36.
- 4 Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, et al. Infection after heart transplantation : a multi-institutional study. *Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant* 1994 ; 13 : 381-92.
- 5 Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992 ; 101 : 1056-9.
- 6 Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; 15 : 291-6.

- 7 Conces DJ Jr. Pulmonary infections in immunocompromised patients who do not have acquired immunodeficiency syndrome : a systematic approach. *J Thorac Imaging* 1998 ; 13 : 234-46.
- 8 Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 139-47.
- 9 Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996 ; 110 : 724-8.
- 10 Gruson D, Hilbert G, Portel L, Boiron JM, Bebear CM, Vargas F, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 883-7.
- 11 Fishman JA. Diagnostic approach to pneumonia in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1986 ; 1 : 133-44.
- 12 Conces DJ. Bacterial pneumonia in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging* 1998 ; 13 : 261-70.
- 13 Donnelly J. Bacterial complications of transplantation : diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 36 (Suppl B) : 59-72.
- 14 Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 1994 ; 73 : 2296-304.
- 15 Ernst A, Gordon F, Hayek J, Silvestri R, Koziel H. Lung abscess complicating *Legionella micdadei* pneumonia in an adult liver transplant recipient : case report and review. *Transplantation* 1998 ; 65 : 130-4.
- 16 Meyers J, Flournoy N, Thomas E. Non bacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation. A review of ten years experience. *Review of Infectious disease* 1982 ; 4 : 1119-32.
- 17 Carratala J, Roson B, Fernandez SA, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer : causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 868-72.
- 18 Collin B, Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998 ; 12 : 781-805.
- 19 Mermel L, Maki D. Bacterial pneumonia in solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 1990 ; 5 : 10-29.
- 20 Rinaldi S, Fiscarelli E, Farina C, Rizzoni G. Fatal disseminated *Nocardia farcinica* infection in a renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 111-3.
- 21 Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 18-26.
- 22 Peterson PK, Balfour HH Jr, Marker SC, Fryd DS, Howard RJ, Simmons RL. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients : a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1980 ; 59 : 283-300.
- 23 Whimby E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 778-82.
- 24 Whimby E, Champlin RE, Englund JA, Mirza NQ, Piedra PA, Goodrich JM, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 16 : 393-9.
- 25 Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997 ; 102 : 71-4.
- 26 Arend S, Kroon F, Van TWJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, through 1993 An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2436-41.
- 27 Thomas C, Limper A. *Pneumocystis Pneumonia* : Clinical Presentation and diagnosis in patients with and without immune deficiency syndrome. *Seminars in respiratory infections* 1998 ; 13 : 289-95.
- 28 Mansharamani N, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995. Comparison of VIH associated cases to other immunocompromised states. *Chest* 2000 ; 118 : 704-11.
- 29 Mariuz P, Bosler E, Luft B. *Toxoplasma pneumonia*. *Semin Respir Infect* 1997 ; 12 : 40-3.
- 30 Casati A, Cornero G, Muttini S, Tresoldi M, Gallioli G, Torri G. Hyperacute pneumonitis in a patient with overwhelming *Strongyloides stercoralis* infection. *Eur J Anaesthesiol* 1996 ; 13 : 498-501.
- 31 Conces DJ Jr. Endemic fungal pneumonia in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging* 1999 ; 14 : 1-8.
- 32 Connolly JJ, McAdams H, Erasmus J, Rosado D-CM. Opportunistic fungal pneumonia. *J Thorac Imaging* 1999 ; 14 : 51-62.
- 33 Denning D. Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 2000 ; 355 : 423-4.
- 34 Ho P, Yuen K. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000 ; 34 : 55-69.
- 35 Manuel R, Kibbler C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect* 1998 ; 39 : 95-109.
- 36 Dickinson M, Kalayanamit T, Yang C, Pomper G, Franco WC, Rodman D. Cutaneous zygomycosis (mucormycosis) complicating endotracheal intubation : diagnosis and successful treatment. *Chest* 1998 ; 114 : 340-2.
- 37 Sarosi G. Cryptococcal pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997 ; 12 : 50-3.
- 38 Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 273-81 quiz 282-4.
- 39 Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986 ; 81 : 27-38.
- 40 Cone RW, Hackman RC, Huang ML, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 156-61.
- 41 Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)* 1979 ; 58 : 1-31.
- 42 Rowe JM, Giobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, et al. Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 143-58.
- 43 Cunningham I. Pulmonary infections after bone marrow transplant. *Semin Respir Infect* 1992 ; 7 : 132-8.
- 44 Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 1986 ; 58 : 1047-54.
- 45 Rosenow ER, Limper A. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 1995 ; 10 : 86-95.
- 46 Parrot A, Mangiapan G, Saidi F, Mayaud C. Pneumopathies aiguës médicamenteuses et toxiques. *Insuffisances respiratoires aiguës*. Paris : Arnette SRLF ; 1997. p. 413-36.
- 47 Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J,

- Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 552-8.
- 48 Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 845-57.
 - 49 Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 679-94.
 - 50 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1323-32.
 - 51 Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 893-900.
 - 52 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 551-73.
 - 53 Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci : a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 1201-7.
 - 54 Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 45 : 843-9.
 - 55 Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 662-78.
 - 56 Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis : review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 : 1147-201.
 - 57 Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994 ; 97 : 135-44.
 - 58 Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1857-62.
 - 59 Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 696-709.
 - 60 Al-Tawfiq JA, Sorensen SJ, Cushing HE. Therapeutic failure of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 : 413-5.
 - 61 Gallant JE, Chaisson RE, Moore RD. The effect of adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia on mortality and subsequent complications. *Chest* 1998 ; 114 : 1258-63.
 - 62 Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia : a review. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 191-204.
 - 63 Fishman J. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in the immunocompromised host. Clinical approach to infection in the compromised host. New-York : PUBLIEUR ; 1994. p. 275-334.
 - 64 Gilbert D, Moellering R, Sande M, The Stanford guide to antimicrobial therapy 2000 : 142.
 - 65 Hirsch M. Herpes group virus infections in the compromised host. Clinical approach to infection in the compromised host.. New-York : PUBLIEUR ; 1994. p. 379-96.
 - 66 Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants ; The City of Hope-Stanford-Syntex cmV Study Group. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1005-11.
 - 67 Schmidt GM. Treatment of CMV infections and disease in transplantation. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 126-30.
 - 68 Aschan J, Ringden O, Ljungman P, Lonnqvist B, Ohlman S. Foscarnet for treatment of cytomegalovirus infections in bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 1992 ; 24 : 143-50.
 - 69 Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 783-8.
 - 70 Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin : experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 831-5.
 - 71 Wendt CH. Community respiratory viruses : organ transplant recipients. *Am J Med* 1997 ; 102 : 31-43.
 - 72 Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant : the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997 ; 102 : 27-43.
 - 73 Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 164-70.
 - 74 Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3558-85.
 - 75 Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia : a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 197-202.
 - 76 Dale DC, Liles WC, Summer WR, Nelson S. Review : granulocyte colony-stimulating factor-role and relationships in infectious diseases. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 1061-75.
 - 77 De Witte T, Gratwohl A, Van Der Lely N, Bacigalupo A, Stern AC, Speck B, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerates neutrophil and monocyte recovery after allogeneic T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Blood* 1992 ; 79 : 1359-65.
 - 78 Hartmann L, Tschetter L, Habermann T. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1776-80.
 - 79 Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, Legrand C, Kantarjian H, Abi-Said D, et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1996 ; 100 : 17-23.