

MISE AU POINT

Toxicité pulmonaire du G-CSF : Revue systématique de la littérature clinique et expérimentale^a

E. Azoulay^{1,2*}, C. Delclaux^{1,2}

¹ Service de réanimation médicale, hôpital Saint Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, INSERM U 492, université Paris XII, faculté de médecine de Créteil, 94000 Créteil, France; ² service de physiologie, explorations fonctionnelles, hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 51, avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

(Reçu le 2 avril 2002 ; accepté le 8 avril 2002)

Résumé

Le fait que le G-CSF puisse réellement être à l'origine d'une toxicité pulmonaire est toujours le sujet d'une controverse. Cette revue de la littérature suggère néanmoins que le G-CSF pourrait augmenter la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie anticancéreuse, probablement par le biais d'une activation des polynucléaires neutrophiles. Ces cas suggèrent aussi que des patients neutropéniques ayant une atteinte pulmonaire sont à risque de présenter un SDRA au moment où ils sortiront d'aplasie. Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'identifier précisément les situations dans lesquelles le G-CSF pourrait être responsable d'une augmentation de la toxicité épithéliale/endothéliale liée à la chimiothérapie et aux événements infectieux. Ces études pourraient aider les cliniciens à prévenir des événements pulmonaires certes rares, mais parfois sévères (SDRA), chez des patients bénéficiant clairement du G-CSF, lequel reste anodin dans plus de 99 % des cas. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

granulocyte-Colony-Stimulating-Factor / SDRA / leucémie / lymphome / pneumonie / neutropénie / sortie d'aplasie / chimiothérapie / polynucléaire neutrophile

Summary – G-CSF related pulmonary toxicity

Whether G-CSF can induce pulmonary toxicity remains an open debate. Systematic review of published cases suggests that G-CSF may increase the pulmonary toxicity of other drugs via its activating effect on neutrophils. They also indicate that neutropenic patients with a recent history of pulmonary infiltrates are at increased risk of ARDS at neutropenia recovery. Experimental and clinical studies are needed to identify situations in which G-CSF may carry an increased risk of exacerbating endothelial/epithelial lung injury due to toxic or infectious agents, in both neutropenic and non-neutropenic patients. This may help clinicians to prevent the rare but sometimes fatal occurrence of ARDS and to further improve the outstanding safety profile of G-CSF, which at present is safe in more than 99% of patients. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

granulocyte-Colony-Stimulating-Factor / ARDS / leukemia / lymphoma / pneumonia / neutropenia recovery / aplasia / chemotherapy / neutrophile

^aCette revue a bénéficié du soutien des Laboratoires Aventis.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : elie.azoulay@sls.ap-hop-paris.fr (E. Azoulay).

Le Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF) stimule la production de polynucléaires neutrophiles (PN) à partir des précurseurs hématopoïétiques de la moelle [1, 2]. Le G-CSF augmente le nombre de PN mais stimule aussi les fonctions des PN, suggérant son indication chez des patients neutropéniques, mais aussi chez des patients immunodéprimés non neutropéniques.

Le G-CSF est prescrit largement chez les patients d'onco-hématologie afin de réduire les durées de neutropénie secondaire à la chimiothérapie. Il est aussi administré afin de mobiliser les cellules souches périphériques dans le cadre des greffes de moelle [3]. La prévention et la réduction des durées de neutropénie sont attribuables à ses effets quantitatifs stimulant la granulopoïèse [4]. Ainsi, le G-CSF a considérablement amélioré la tolérance des chimiothérapies, en particulier chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, pour lesquels il a été rapporté une réduction de la mortalité liée à la chimiothérapie, une augmentation des taux de rémission complète et une augmentation de la survie indemne de toute maladie [5-7]. De plus, le G-CSF réduit l'incidence d'épisodes infectieux chez ces patients [8-11]. De façon intéressante, les autogreffes de moelle sous G-CSF (avec ou sans cyclophosphamide) sont associées à une réduction de la durée de neutropénie et de thrombopénie, ainsi qu'à une réduction des durées d'hospitalisation [3].

Le G-CSF est aussi de plus en plus discuté comme adjuvant à un traitement anti-infectieux dans la pneumonie communautaire, le diabète, chez les patients brûlés, ou encore dans le sepsis néonatal [12-17]. Dans ces indications, c'est l'effet qualitatif du G-CSF qui est recherché : régulation de la survie, prolifération, différenciation et activation des PN [18-22].

Des effets secondaires ont été rapportés sous G-CSF dans près de 30 % des cas. Il s'agit essentiellement de douleurs osseuses, céphalées et asthénie [23]. La toxicité pulmonaire du G-CSF est discutée ; elle comprendrait toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle ou alvéolaire associée à une altération modérée à sévère de l'hématose. Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ont même été rapportés.

Le G-CSF étant de plus en plus prescrit ou discuté, y compris en dehors de la neutropénie, le nombre de patients potentiellement exposés à sa toxicité pulmonaire devrait augmenter. Néanmoins, il est fort probable que loin d'être exhaustifs, les cas publiés sous-estiment l'incidence réelle de la toxicité pulmonaire du G-CSF. De plus, des SDRA fatals ont été rapportés sous G-CSF, suggérant l'intérêt d'une stratégie préventive. Une revue de la littérature pourrait permettre d'identifier des facteurs de risque de toxicité pulmonaire du G-CSF. Nous avons repris tous les cas publiés

de toxicité pulmonaire du G-CSF dans le but d'identifier les situations où le traitement par G-CSF devrait être évité ou particulièrement surveillé.

MÉTHODES

Une recherche a été réalisée sur la base de données PUBMED ([http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMedOld/medline.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMedOld/medline.html)) sur la période janvier 1988–juin 2000, afin de recenser tous les articles, revues, méta-analyses, cas rapportés ou lettres rapportant un cas de toxicité pulmonaire du G-CSF. Les mots clés utilisés étaient [G-CSF, GM-CSF, hematopoietic growth factors, pneumonia, lung disease, et ARDS]. Chaque observation a été critiquée par deux observateurs indépendants pneumologues et réanimateurs (EA et CD).

Les cas de haute probabilité de toxicité pulmonaire du G-CSF ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- début de la pneumopathie survenant dans les dix jours après le début du traitement ;
- symptômes respiratoires cliniques associés à un infiltrat pulmonaire radiographique ;
- détérioration des gaz du sang après le début du traitement ou $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg à l'air ambiant ;
- absence d'autre cause de pneumopathie identifiée par le lavage broncho-alvéolaire ou les biopsies pulmonaires (infection, hémorragie alvéolaire, infiltration tumorale, protéinose alvéolaire) ;
- absence d'œdème pulmonaire d'origine cardiaque (échographie cardiaque ou cathétérisme droit) ;
- dans les cas non fatals, guérison complète après arrêt du G-CSF, avec ou sans corticothérapie générale associée. Les cas de syndromes de prise de greffe ont été exclus [24].

RÉSULTATS

Quatre-vingt quatre cas de toxicité pulmonaire du G-CSF ont été rapportés ; ceux ci ont été classés en trois groupes, selon leurs circonstances de survenue. Un seul cas rapporté de toxicité pulmonaire du G-CSF n'a pas été retenu car il ne répondait pas à l'ensemble de nos critères de sélection.

Toxicité Pulmonaire du G-CSF administré isolément ($n = 2$)

Deux cas de toxicité pulmonaire du G-CSF ont été rapportés chez des patients non neutropéniques ne recevant que du G-CSF (ni traitements classiques ni chimiothérapie associée). Parmi les 1801 cas publiés de traitement par G-CSF chez des donneurs volontaires de moelle (pour allogreffes), un seul cas a été associé à une toxicité pulmonaire du G-CSF [25]. Il s'agissait d'un

Tableau I. Cas de toxicité pulmonaire du G-CSF.

Référence	Patients (n)	Diagnostics	Chimiothérapie			Cures (n)	Présentation	Décès
			BLM	MTX	CPPM			
Patients cancéreux								
GB/mm ³	13	LNH	+	+	0	3	PI	0
[57]	4	LNH	+	0	+	3	SDRA	3
[58]	1	Neuroblastome	0	0	+	5	SDRA	1
[43]	1	Cancer ovarien	+	0	0	3	SDRA	1
[9]	3	LNH	+	+	+	3	PI	2
[60]	1	Cancer du sein	0	0	0	/	SDRA	1
[56]	2	LNH	0	0	+	3	PI	0
[61]	8	1 LNH	0	0	+	NC	PI	3
		4 LNH	+	0	+	NC		
		3 LNH	+	+	+	NC		
[62]	4	MDH	+	0	0	> 4	PI	NC
[63]	1	LNH	+	+	+	4	PI	1
[63]	3	LNH	0	0	+	> 3	PI	0
[64]	2	LNH	+	+	+	2	SDRA	1
[65]	1	Glioblastome	0	0	0	/	SDRA	0
[66]	6	LAM	0	0	0	NC	SDRA	1
	9	LNH	0	0	+	NC	SDRA	2
	2	LMC	0	0	0	NC	SDRA	1
GB/mm ³	6	LNH	0	0	+	4	SDRA	0
[67]	1	LNH	+	0	+	/	PI	0
[68]	1	Cancer du sein	0	0	0	/	épancht pleural	0
[69]	1	LAM	0	0	0	/	PI	0
Patients non cancéreux								
[71]	1	Greffe de foie			0	/	SDRA	0
[70]	1	dialyse			0	/	SDRA	1
[70]	1	dialyse			0	> 6	Pleurésie	0
TOTAL	73 G-CSF	61 (84%) LNH			40 (55%)	≥ 3 cures	36 PI / 35 SDRA 2 pleurésies	18 (24.6)

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu ; PI : Pneumopathie interstitielle ; LNH : Lymphome non Hodgkinien ; MDH : Maladie de Hodgkin ; LAM : Leucémie myéloblastique aiguë ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; BLM : Bléomycine ; MTX : Méthotrexate ; CPPM : Cyclophosphamide ; NC : Non connu.

patient de 38 ans, ne recevant aucun autre traitement et qui avait développé un SDRA trois jours après le traitement par G-CSF (750 µg). Le second patient était un médecin de 72 ans qui ne recevait que du G-CSF (autoprescription) pour traiter une anémie (indication erronée). Après cinq jours de traitement à raison de 5 µg/kg/j, il développa une pneumopathie alvéolaire diffuse bilatérale et évolua vers un SDRA fatal [26].

Toxicité Pulmonaire du G-CSF prescrit en association avec d'autres toxiques pulmonaires (n = 73)

Vingt et une publications ont rapporté 73 cas de toxicité pulmonaire du G-CSF chez des patients « neutropéniques » (tableau I). Tous ces patients n'étaient déjà plus en aplasie au moment de la pneumopathie. Ils étaient âgés de 54 ± 0,5 ans, et 37 d'entre eux étaient des femmes. La plupart des patients (84 %) étaient

traités pour lymphome non hodgkinien et avaient reçu plus de trois cures de chimiothérapie. Les chimiothérapies les plus fréquemment utilisées étaient le cyclophosphamide (55 %), la bléomycine (49 %) et le méthotrexate (31,5 %). Trente-six patients présentaient une pneumopathie interstitielle hypoxémiant, 35 avaient un SDRA, et deux patients avaient un épanchement pleural isolé. La mortalité était de 24,6 % (18 morts). Tous les survivants avaient évolué favorablement après l'arrêt du G-CSF avec ou sans corticothérapie à forte dose.

Toxicité Pulmonaire du G-CSF en sortie d'aplasie (n = 9)

Le tableau II rapporte les neuf cas publiés de SDRA en sortie d'aplasie sous G-CSF. Il est intéressant de noter que chaque patient avait présenté une pneumopathie

Tableau II. SDRA en sortie d'aplasie.

Référence	N	Diagnostique	Atteinte pulmonaire préalable à la sortie d'aplasie	Leucocytose au diagnostic	Décès
[48]	3	Cancer solide	Pneumopathie microbiologiquement documentée	4 100 à 19 300/ μ L	1
[49]	1	LNH	Pneumopathie cliniquement documentée	1 450/ μ L	0
[50]	2	LNH	Pneumopathie cliniquement documentée	NC	NC
[51]	3	Pas de cancer	2 pneumonies infectieuses, 1 infiltrat	5 600 à 27 200 / μ L	0
	9		100 % anormalités	8 250 \pm 7 800 / μ L	

cliniquement ou microbiologiquement documentée pendant la neutropénie.

DISCUSSION

Le G-CSF stimule quantitativement la production de polynucléaires neutrophiles (PN), mais aussi leurs fonctions. Cette stimulation des fonctions des PN permet d'accroître leur bactéricidie par le biais d'une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, aussi bien par les PN vasculaires que par les PN qui ont déjà migré. Il a été démontré *in vivo* que le G-CSF permettait aux PN de migrer au sein des sites infectés. Devant l'abondante littérature tendant à démontrer la toxicité du PN sur la barrière alvéolo-capillaire, le G-CSF a logiquement (intuitivement) été rendu responsable de toxicité pulmonaire. Dans les années 1980, le PN avait été clairement désigné comme la cellule-clé dans la physiopathologie du SDRA, puisqu'elle était capable de destruction tissulaire [27]. L'application à la toxicité pulmonaire du G-CSF est plausible : la plupart des cas ont été publiés entre 1991 et 1997 ; dans tous les cas, la pneumopathie survenait en cours, ou après, la sortie d'aplasie, suggérant que la toxicité pulmonaire pourrait être directement liée au PN. Finalement, c'est la question « la stimulation des PN par le G-CSF augmente-t-elle leur toxicité pulmonaire ? » qui reste entière.

Par ailleurs, le G-CSF stimulerait les fonctions des monocytes, des macrophages et des cellules endothéliales sur lesquelles il existe un récepteur fonctionnel au G-CSF [4, 28]. À ce niveau, le G-CSF régulerait la production des cytokines et son rétrocontrôle. Néanmoins, en conditions expérimentales, les effets du G-CSF semblent dépendre de la présence d'une neutropénie, du type de bactérie responsable de l'agression pulmonaire, ou encore du mode d'administration du G-CSF. De fait, des effets paradoxaux ont pu être observés, et le fait que le G-CSF soit la seule molécule capable de prévenir l'incidence de SDRA chez les patients atteints de pneumonie communautaire en est un exemple caractéristique [12, 29].

Toxicité du G-CSF chez l'animal sain

Le GM-CSF, mais pas le G-CSF, provoque un recrutement alvéolaire et de l'œdème pulmonaire [30]. Le G-CSF administré en intraveineux ou en sous-cutané ne produit ni recrutement alvéolaire ni œdème pulmonaire [31]. Au contraire, les deux éléments sont retrouvés en cas d'instillation intratrachéale de G-CSF chez l'animal sain [32].

Toxicité du G-CSF chez l'animal ayant une agression pulmonaire aiguë

Des études *in vivo* ont retrouvé que le G-CSF modulait la réponse inflammatoire en cas d'agression pulmonaire aiguë. Le prétraitement par G-CSF peut, selon les situations, tantôt aggraver, tantôt améliorer les paramètres d'agression pulmonaire aiguë. D'une part, le G-CSF permet de corriger les effets délétères de l'éthanol sur les fonctions (phagocytose) des PN *in vitro* et *in vivo* (recrutement alvéolaire de PN) [33]. De façon similaire, le G-CSF protège contre l'agression pulmonaire aiguë liée à la pneumonie expérimentale à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Candida albicans* chez la souris neutropénique [34, 35]. D'autre part, le G-CSF aggrave l'œdème pulmonaire lié à l'alpha-naphtyl-thiouurée (ANTU) chez le rat [36] ou l'agression pulmonaire aiguë liée à l'instillation de lipopolysaccharide (LPS) chez le cobaye [37, 38]. Ces résultats apparemment paradoxaux ne permettent pas de conclure à un rôle aggravant ou protecteur du G-CSF, comme ils ne permettent pas d'incriminer clairement le PN dans la toxicité pulmonaire du G-CSF.

Le G-CSF permet aussi de stimuler la sécrétion de TNF- α par les macrophages alvéolaires [39] ; ceci expliquerait l'effet bénéfique du G-CSF dans des modèles expérimentaux [33] mais aussi chez l'homme [40]. Similairement, le G-CSF exerce un effet protecteur dans un modèle de pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* chez la souris neutropénique en augmentant la production de TNF- α , qui va activer secondairement les fonctions des macrophages alvéolaires [34]. La

démonstration de ce mécanisme a été élégamment apportée par Karzai et al. dans un modèle de pneumonie à *E. coli* ou à *Staphylococcus aureus* [41]. Dans ce modèle, l'administration de G-CSF était associée à une détérioration de l'oxygénation, un surcroît de bactériémie et une surmortalité dans le modèle à *E. coli*, alors que le G-CSF était protecteur dans le modèle à *S. aureus*. Cet effet paradoxal du G-CSF était expliqué par le fait que les niveaux sériques de TNF- α étaient plus élevés dans la pneumonie à *E. coli*.

Toxicité du G-CSF chez l'homme

Cette revue de la littérature a permis d'identifier 84 cas de haute probabilité de toxicité pulmonaire du G-CSF, comprenant deux cas où le G-CSF était le seul incriminé, neuf cas où le G-CSF avait favorisé la sortie d'aplasie, et 73 cas où le G-CSF exacerbait la toxicité de la chimiothérapie anticancéreuse. De façon intéressante, ces résultats suggèrent l'absence de toxicité pulmonaire du G-CSF pendant la neutropénie.

Ces 84 cas restent marginaux par rapport aux milliers de patients traités par G-CSF depuis sa commercialisation [4]. De plus, dans la grande majorité des cas rapportés, le G-CSF était administré dans les suites d'une chimiothérapie connue comme pourvoyeuse de toxicité pulmonaire. Cela soulève logiquement la question de l'existence de pneumopathies au G-CSF. Néanmoins, ces dernières sont certainement sous-publiées et cette incidence est à l'évidence sous-estimée. Par ailleurs, les cas de pneumopathies au G-CSF surviennent chez des patients recevant une chimiothérapie se compliquant d'atteinte pulmonaire dans 1 % à 10 % des cas [42-45]. Cependant, chez des patients recevant de la chimiothérapie, les études randomisées comparant le G-CSF à un placebo n'ont pas révélé de surcroît de toxicité pulmonaire dans le bras traité par G-CSF [42]. Dans le même sens, les études testant le G-CSF chez des patients non neutropéniques n'ont jamais rapporté de toxicité pulmonaire de celui-ci [12, 15, 16, 40]. Il faut néanmoins tempérer tout cela par le fait que ces études importantes et à la méthodologie impeccable, n'avaient pas été réalisées dans le but de détecter spécifiquement des effets pulmonaires du G-CSF, leur pouvoir statistique n'ayant pas été calculé sur cette hypothèse. Une étude rétrospective récente a trouvé un surcroît d'insuffisance respiratoire aiguë depuis l'introduction du G-CSF [46]. En clair, ces 84 cas ne doivent constituer qu'un signal d'alerte nous rappelant qu'il vaudrait mieux identifier les facteurs de risque d'effets secondaires pulmonaires potentiellement graves du G-CSF.

Si ces 84 cas ne permettent pas de constituer une preuve tangible que le G-CSF est à l'origine de toxicité pulmonaire, les deux cas de SDRA où le G-CSF était

seul incriminé sont troublants car ils supportent à eux seuls l'idée que le G-CSF peut réellement induire un SDRA. Et si cette complication semble rare, elle garde toute sa pertinence du fait de sa gravité potentielle, et de la mortalité qu'elle provoque une fois sur quatre.

Les neuf cas de SDRA en sortie d'aplasie sous G-CSF rejoignent sans doute le groupe nosologique de SDRA en sortie d'aplasie sans G-CSF [47]. Bien plus que la leucocytose, le fait qu'une pneumopathie ait compliqué la neutropénie semble être un élément-clé dans cette maladie [48-52].

Dans tous les autres cas, le G-CSF semble avoir aggravé la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie (bléomycine, méthotrexate et cyclophosphamide). De façon intéressante, les doses cumulées de cytotoxiques étaient inférieures à celles qui provoquent habituellement une toxicité pulmonaire, suggérant que le G-CSF abaisserait le seuil toxique pulmonaire de ces molécules. Par ailleurs, le fait que la toxicité soit le plus souvent observée après au moins trois cures de chimiothérapie suggérerait que le G-CSF induit une séquestration et une adhérence des PN dans le poumon, majorant le risque toxique de leurs produits sur l'endothélium et l'épithélium pulmonaire (protéases, cytokines, dérivés réactifs de l'oxygène) [53-55]. Le fait qu'au moment du diagnostic de pneumonie au G-CSF, les patients n'étaient plus neutropéniques semble aller aussi dans ce sens [43, 46, 56-71].

En conclusion, le fait que le G-CSF puisse réellement être à l'origine d'une toxicité pulmonaire est toujours sujet à controverse. Seulement deux cas où le G-CSF était clairement à l'origine d'une atteinte pulmonaire ont été identifiés. Les autres cas suggèrent néanmoins que le G-CSF pourrait augmenter la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie anticancéreuse, probablement par le biais d'une activation des polynucléaires neutrophiles. Ces cas suggèrent aussi que des patients neutropéniques ayant une atteinte pulmonaire sont à risque de présenter un SDRA au moment où ils sortiraient d'aplasie. Dans ces cas, le traitement par G-CSF justifiera d'une surveillance accrue de l'état respiratoire, et celui-ci devra être arrêté aussitôt que la sortie d'aplasie se profilera (globules blancs > 1000/mm³).

Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'identifier précisément les situations dans lesquelles le G-CSF pourrait être responsable d'une augmentation de la toxicité épithéliale/ endothéliale liée à la chimiothérapie et aux événements infectieux. Ces études pourraient aider les cliniciens à prévenir des événements pulmonaires certes rares, mais parfois sévères (SDRA), chez des patients bénéficiant clairement du G-CSF, lequel reste anodin dans plus de 99 % des cas.

RÉFÉRENCES

- 1 Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 99-106.
- 2 Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 28-35.
- 3 Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991 ; 78 : 2791-808.
- 4 Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, et al. Randomized trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996 ; 347 : 353-7.
- 5 Stein RS. Clinical use of growth factors in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med Sci* 1994 ; 307 : 360-7.
- 6 Gordon AN, Hancock KC, Matthews CM, Stringer CA, Boston J, Nemunaitis J. A phase I/II dose escalation study of carboplatin in the treatment of newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer receiving paclitaxel. *Am J Clin Oncol* 1999 ; 22 : 601-5.
- 7 Gordon LI, Young M, Weller E, Habermann TM, Winter JN, Glick J, et al. A phase II trial of 200 % ProMACE-CytaBOM in patients with previously untreated aggressive lymphomas: analysis of response, toxicity, and dose intensity. *Blood* 1999 ; 94 : 3307-14.
- 8 Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia : results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 780-7.
- 9 Linch DC, Milligan DW, Winfield DA, Kelsey SM, Johnson SA, Littlewood TJ, et al. G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial. *Br J Haematol* 1997 ; 99 : 933-8.
- 10 Lalisang RI, Wils JA, Nortier HW, Burghouts JT, Huppers PS, Erdkamp FL, et al. Comparative study of dose escalation versus interval reduction to obtain dose-intensification of epirubicin and cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1367-76.
- 11 Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia [see comments]. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1781-7.
- 12 Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, Dale D, DeBoisblanc B, Farkas S, et al. A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. CAP Study Group. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 1075-80.
- 13 Chantelau E, Kimmeler R. Granulocyte-colony-stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1998 ; 351 : 370.
- 14 Peter FW, Schuschke DA, Barker JH, Fleishcher-Peter B, Pierangeli S, Vogt PM, et al. The effect of severe burn injury on proinflammatory cytokines and leukocyte behavior: its modulation with granulocyte colony-stimulating factor. *Burns* 1999 ; 25 : 477-86.
- 15 Stoltz DA, Bagby GJ, Nelson S. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute infectious diseases. *Curr Opin Hematol* 1997 ; 4 : 207-12.
- 16 deBoisblanc BP, Mason CM, Andresen J, Logan E, Bear MB, Johnson S, et al. Phase 1 safety trial of Filgrastim (r-metHuG-CSF) in non-neutropenic patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1997 ; 91 : 387-94.
- 17 Gessler P, Kirchmann N, Kientsch-Engel R, Haas N, Lasch P, Kachel W. Serum concentrations of granulocyte colony-stimulating factor in healthy term and preterm neonates and in those with various diseases including bacterial infections. *Blood* 1993 ; 82 : 3177-82.
- 18 Weisbart RH, Kacena A, Schuh A, Golde DW. GM-CSF induces human neutrophil IgA-mediated phagocytosis by an IgA Fc receptor activation mechanism. *Nature* 1988 ; 332 : 647-8.
- 19 Lindemann A, Riedel D, Oster W, Ziegler-Heitbrock HW, Mertelsmann R, Herrmann F. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 1308-12.
- 20 Cannistra SA, Vellenga E, Groshek P, Rambaldi A, Griffin JD. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 stimulate monocyte cytotoxicity through a tumor necrosis factor-dependent mechanism. *Blood* 1988 ; 71 : 672-6.
- 21 Bussolino F, Wang JM, Defilippi P, Turrini F, Sanavio F, Edgell CJ, et al. Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989 ; 337 : 471-3.
- 22 Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 1991 ; 163 : 579-83.
- 23 Morstyn G, Campbell L, Souza LM, Alton NK, Keech J, Green M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988 ; 1 : 667-72.
- 24 Ravoe C, Feremans W, Husson B, Majois F, Kentos A, Lambertmont M, et al. Clinical evidence for an engraftment syndrome associated with early and steep neutrophil recovery after autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 18 : 943-7.
- 25 Kitamura S, Kinouchi K, Fukumitsu K, Takeuchi M, Matsuyama M, Miyamoto Y. A risk of pulmonary edema associated with G-CSF pretreatment. *Masui* 1997 ; 46 : 946-50.
- 26 Ruiz-Arguelles GJ, Arizpe-Bravo D, Sanchez-Sosa S, Rojas-Ortega S, Moreno-Ford V, Ruiz-Arguelles A. Fatal G-CSF-induced pulmonary toxicity. *Am J Hematol* 1999 ; 60 : 82-3.
- 27 Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 552-9.
- 28 Boneberg EM, Hareng L, Gantner F, Wendel A, Hartung T. Human monocytes express functional receptors for granulocyte colony-stimulating factor that mediate suppression of monokines and interferon-gamma. *Blood* 2000 ; 95 : 270-6.
- 29 Heyll A, Aul C, Gogolin F, Thomas M, Arning M, Gehrt A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment in a neutropenic leukemia patient with diffuse interstitial pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 1991 ; 63 : 328-32.
- 30 Xing Z, Ohkawara Y, Jordana M, Graham F, Gaudie J. Transfer of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene to rat lung induces eosinophilia, monocytosis, and fibrotic reactions. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1102-10.
- 31 Inano H, Kameyama S, Yasui S, Nagai A. Granulocyte colony-stimulating factor induces neutrophil sequestration in rabbit lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 ; 19 : 167-74.
- 32 Hierholzer C, Kelly E, Lyons V, Roedling E, Davies P, Billiar TR, et al. G-CSF instillation into rat lungs mediates neutrophil recruitment, pulmonary edema, and hypoxia. *J Leukoc Biol* 1998 ; 63 : 169-74.
- 33 Zhang P, Bagby GJ, Stoltz DA, Summer WR, Nelson S. Granulocyte colony-stimulating factor modulates the pulmonary host response to endotoxin in the absence and presence of acute ethanol intoxication. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 1441-8.
- 34 Shirai R, Kadota J, Tomono K, Ogawa K, Iida K, Kawakami K, et al. Protective effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in a granulocytopenic mouse model of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection through enhanced phagocytosis and killing by alveolar macrophages through priming tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) production. *Clin Exp Immunol* 1997 ; 109 : 73-9.
- 35 Futenma M, Kawakami K, Saito A. Production of tumor necrosis factor-alpha in granulocytopenic mice with pulmonary can-

- didiasis and its modification with granulocyte colony-stimulating factor. *Microbiol Immunol* 1995 ; 39 : 411-7.
- 36 King J, Deboisblanc BP, Mason CM, Onofrio JM, Lipscomb G, Mercante DE, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on acute lung injury in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 302-9.
- 37 Terashima T, Kanazawa M, Sayama K, Ishizaka A, Urano T, Sakamaki F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor exacerbates acute lung injury induced by intratracheal endotoxin in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1295-303.
- 38 Fink MP, O'Sullivan BP, Menconi MJ, Wollert SP, Wang H, Youssef ME, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on systemic and pulmonary responses to endotoxin in pigs. *J Trauma* 1993 ; 34 : 571-7.
- 39 Bagby GJ, Zhang P, Stoltz DA, Nelson S. Suppression of the granulocyte colony-stimulating factor response to *Escherichia coli* challenge by alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22 : 1740-5.
- 40 Nelson S. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the immune response to acute bacterial infection in the non neutropenic host: an overview. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 (Suppl 2) : S197-204.
- 41 Karzai W, von Specht BU, Parent C, Haberstroh J, Wollersen K, Natanson C, et al. G-CSF during *Escherichia coli* versus *Staphylococcus aureus* pneumonia in rats has fundamentally different and opposite effects [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1377-82.
- 42 Bastion Y, Coiffier B. Pulmonary toxicity of bleomycin: is G-CSF a risk factor? [letter]. *Lancet* 1994 ; 344 : 474.
- 43 Dirix LY, Schrijvers D, Druwe P, Van den Brande J, Verhoeven D, Van Oosterom AT. Pulmonary toxicity and bleomycin [letter; comment]. *Lancet* 1994 ; 344 : 56.
- 44 Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 373-81.
- 45 Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M, Chan CK. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* 1992 ; 101 : 97-101.
- 46 Yokose N, Ogata K, Tamura H, An E, Nakamura K, Kamikubo K, et al. Pulmonary toxicity after granulocyte colony-stimulating factor-combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 2286-90.
- 47 Rinaldo JE, Borovetz H. Deterioration of oxygenation and abnormal lung microvascular permeability during resolution of leukopenia in patients with diffuse lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 131 : 579-83.
- 48 Sakai C, Nakaseko C, Takagi T. Acute respiratory failure associated with G-CSF-induced leukocyte recovery in three patients with preceding infection. *Kansenshogaku Zasshi* 1997 ; 71 : 1080-4.
- 49 Lisukov IA, Kriuchkova IV, Kulagin AD, Gilevich AV, Ostannin AA, Shevela E, et al. The adult respiratory distress syndrome during the recovery of the neutrophil level after autologous bone marrow transplantation. *Ter Arkh* 1998 ; 70 : 78-9.
- 50 Okubo Y, Nakazawa K. Recombinant G-CSF and the interstitial pneumonia during MACOP-B therapy in two cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 1993 ; 34 : 473-7.
- 51 Demuyneck H, Zachee P, Verhoef GE, Schetz M, Van den Berghe G, Lauwers P, et al. Risks of rhG-CSF treatment in drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1995 ; 70 : 143-7.
- 52 Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlatto G, Tecchio C, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest* 1999 ; 29 : 453-7.
- 53 Glauser FL, Fairman RP. The uncertain role of the neutrophil in increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1985 ; 88 : 601-7.
- 54 Delclaux C, Rezaiguia-Delclaux S, Delacourt C, Brun-Buisson C, Lafuma C, Harf A. Alveolar neutrophils in endotoxin-induced and bacteria-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : L104-12.
- 55 Bellocq A, Azoulay E, Marullo S, Flahault A, Fouqueray B, Philippe C, et al. Reactive oxygen and nitrogen intermediates increase transforming growth factor-beta1 release from human epithelial alveolar cells through two different mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 ; 21 : 128-36.
- 56 Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, et al. Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy: survey in Japan 1991-96. *Br J Cancer* 1997 ; 76 : 1661-6.
- 57 Lei KI, Leung WT, Johnson PJ. Serious pulmonary complications in patients receiving recombinant granulocyte colony-stimulating factor during BACOP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1994 ; 70 : 1009-13.
- 58 van Woensel JB, Knoester H, Leeuw JA, van Aalderen WM. Acute respiratory insufficiency during doxorubicin, cyclophosphamide, and G-CSF therapy [letter]. *Lancet* 1994 ; 344 : 759-60.
- 59 Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, Stern M, Epardeau B, Baumelou E, et al. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GM-CSF: a report of five cases. *Respir Med* 1999 ; 93 : 65-8.
- 60 Lemaître F, Dagnelie J, Brohee D, Scagnol I, Sculier JP. Anatomoclinical conference: breast cancer, hyperleukocytosis and respiratory failure. *Rev Med Brux* 1997 ; 18 : 75-8.
- 61 Iki S, Yoshinaga K, Ohbayashi Y, Urabe A. Cytotoxic drug-induced pneumonia and possible augmentation by G-CSF—clinical attention [letter]. *Ann Hematol* 1993 ; 66 : 217-8.
- 62 Matthews JH. Pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy and G-CSF in Hodgkin's disease: possible synergy [letter; comment]. *Lancet* 1993 ; 342 : 988.
- 63 Hasegawa Y, Ninomiya H, Kamoshita M, Ohtani K, Kobayashi T, Kojima H, et al. Interstitial pneumonitis related to granulocyte colony-stimulating factor administration following chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 1997 ; 36 : 360-4.
- 64 Katoh M, Takada M, Nakayama M, Umeda M. Pulmonary toxicity during granulocyte colony stimulating factor administration and neutrophils [letter; comment]. *Chest* 1996 ; 110 : 576-7.
- 65 Ibayashi Y, Ohyama H, Hashimoto Y, Sakatani K, Morimoto S, Takahashi H, et al. A case report of interstitial pneumonia caused by granulocyte colony-stimulating factor. *No. Shinkei Geka* 1994 ; 22 : 169-74.
- 66 Takahashi Y, Kobayashi Y, Chikayama S, Ikeda M, Kondo M. Effect of granulocyte/colony-stimulating factor on the onset of the adult respiratory distress syndrome. *Acta Haematol* 1999 ; 101 : 124-9.
- 67 Martin Munoz R, Gomez-Bellver MJ, Navarro Pulido AM, Orta Cuevas JC. Probable hypersensitivity reaction to filgrastim [letter]. *Am J Health Syst Pharm* 1996 ; 53 : 1607.
- 68 Busmanis IA, Beaty AE, Bassar RL. Isolated pleural effusion with hematopoietic cells of mixed lineage in a patient receiving granulocyte-colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy. *Diagn Cytopathol* 1998 ; 18 : 204-7.
- 69 Motomura S, Fujisawa S, Fujimaki K, Mohri H, Okubo T. Interstitial pneumonia induced by combination therapy with low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor [letter]. *Am J Hematol* 1995 ; 49 : 364.
- 70 Nakamura M, Sakemi T, Fujisaki T, Matsuo S, Ikeda Y, Nishimoto A, et al. Sudden death or refractory pleural effusion following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in two hemodialysis patients [letter]. *Nephron* 1999 ; 83 : 178-9.
- 71 Schilero GJ, Oropello J, Benjamin E. Impairment in gas exchange after granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in a patient with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1995 ; 107 : 276-8.