

Mise au point

## Pronostic des infections en oncohématologie

### Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies

F. Blot \*

*Service de réanimation polyvalente, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France*

Reçu le 30 décembre 2002 ; accepté le 7 janvier 2003

#### Résumé

Plus fréquentes et/ou plus graves que chez les malades non cancéreux, les infections sont une cause majeure de décès chez les malades d'oncohématologie. L'intensification des protocoles de chimiothérapie, les nouvelles indications de ces traitements lourds, et la prise en charge des malades à des stades toujours plus avancés de la néoplasie, ont abouti à l'émergence de pathologies infectieuses nouvelles ou plus sévères. Les nouvelles techniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques et les nouveaux immunosuppresseurs vont en outre induire une modification profonde des schémas classiques d'immunodépression, où se mêlent les caractéristiques de la néoplasie et des traitements. La survenue d'une complication infectieuse chez un malade porteur d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide est une urgence diagnostique et thérapeutique. La mise sur le marché de nouvelles molécules, notamment antifongiques et antivirales, permet un espoir raisonnable de guérison d'infections jusqu'alors souvent létales. Surtout, le perfectionnement des stratégies de prévention doit permettre de limiter la survenue de certaines infections. Du fait de la complexité des situations rencontrées, et des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, la prise en charge des infections graves ne doit s'envisager qu'en milieu spécialisé, au sein d'équipes d'oncohématologie et/ou de réanimation habituées à la gestion de telles situations.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Infectious complications are more frequent and serious in cancer patients than in patients without cancer. Infections are a leading cause of death in these patients. Recent advances in the treatment of solid tumors or hematological malignancies affect the incidence and the type of opportunistic infections. Over the last 20 years, there has been a shift to more dose intensive chemotherapeutic treatments, while the number of patients treated with advanced stages of disease has also increased. In recent years, new strategies of hematopoietic stem cell transplantation and new agents such as the purine analogues and monoclonal antibodies have been introduced into hematological practice. The occurrence of an infectious complication in a cancer patient is often a diagnostic and a therapeutic emergency. The recent availability of new antifungal and antiviral treatments should improve the prognosis of until then often fatal infectious diseases. Above all, preventive strategies should allow to reduce the incidence of many infectious complications in these patients. Considering the complexity in diagnosis and treatment of infectious diseases in patients with malignancies, a multidisciplinary and specialized approach is mandatory.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Cancer ; Hémopathies ; Infections ; Pronostic

*Keywords*: Cancer; Malignant hemopathy; Infection; Prognosis

Bien que les agents et les protocoles de chimiothérapies aient peu évolué au cours des dernières années, le recours à des doses de plus en plus élevées, dans de nouvelles indica-

tions, ou encore la prise en charge de stades toujours plus avancés de la néoplasie, ont conduit à l'émergence de pathologies infectieuses nouvelles ou plus sévères. De nouvelles techniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ou l'introduction de nouveaux immunosuppresseurs dans l'arsenal thérapeutique, comme les analogues des puri-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [blot@igr.fr](mailto:blot@igr.fr) (F. Blot).

nes, peuvent induire des altérations profondes de l'immunité cellulaire, aux conséquences infectieuses graves et prolongées [1].

Les infections nosocomiales sont jusqu'à 2 fois plus fréquentes chez les malades d'oncologie (9–12 %) que chez les malades non cancéreux (6–7 %) [2]. L'infection représente chez les malades d'oncologie une cause majeure de décès : c'est pourquoi il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique [3]. La difficulté est d'autant plus grande que l'existence d'une maladie cancéreuse sous-jacente, et de l'immunodépression qui l'accompagne, est à l'origine de particularités cliniques ou microbiologiques qui peuvent égarer un temps le clinicien. En outre, la pathologie néoplasique ou les complications toxiques des traitements (radio, chimiothérapie) peuvent mimer ou s'associer à une pathologie infectieuse. L'essentiel de l'effort du clinicien doit porter sur l'identification des causes infectieuses, majeures et susceptibles de déboucher sur un traitement.

Longtemps, hématologistes, oncologues et réanimateurs ont perçu les patients d'oncologie (P-OH) comme de mauvais candidats pour la réanimation, en particulier lorsqu'une infection grave était compliquée de défaillance multiviscérale conduisant à recourir à l'usage des catécholamines ou de la ventilation mécanique, du fait d'un pronostic à court ou moyen terme considéré comme très défavorable. De nombreuses études pronostiques, souvent anciennes et méthodologiquement discutables, rapportaient des taux de mortalité très élevés; ces études concluaient alors à la futilité de la réanimation, alors qu'en dehors du patient allogreffé en défaillance multiviscérale, aucun groupe de patient n'avait une mortalité de 100 %. C'est sur la base de ces résultats, pourtant, que plusieurs éditeurs et sociétés savantes ont recommandé l'absence de traitements intensifs soutenus (ventilation mécanique), voire d'admission en réanimation, pour des patients ayant une maladie maligne non résolue ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Depuis le milieu des années 1990, plusieurs études ont montré une amélioration du pronostic des P-OH admis en réanimation. Ces études ont aussi identifié plusieurs facteurs expliquant cette amélioration du pronostic, et proposé un regard nouveau sur la prise en charge de ces patients et la modélisation de leur pronostic. Certains progrès effectués dans la prévention ou le traitement des infections chez le P-OH permettent de rendre compte d'une part de cette amélioration.

Ce bref survol des pathologies infectieuses en oncologie rappellera en préambule les facteurs de risque particuliers des P-OH. Le pronostic des principales pathologies infectieuses rencontrées en oncologie sera ensuite détaillé.

## 1. Facteurs de risque infectieux en oncologie

La survenue, la présentation clinique et le pronostic des infections sont dépendants du type d'immunodépression lié à la maladie tumorale ou au traitement, prédisposant à diffé-

Tableau 1  
Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

	Complications infectieuses
Déficit de la fonction phagocytaire Neutropénie	Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...)  Infections fongiques: candidose, aspergillose, (± mucormycose) Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial
Déficit de l'immunité cellulaire	Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose Infections virales: herpès-simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus, Herpesvirus type 6, virus Epstein-Barr; adénovirus.
Déficit de l'immunité humorale/asplénie	Bactéries, en particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i> ), <i>M. catarrhalis</i> , ... Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus. Infections parasitaires: babésiose ( <i>asplénie</i> )

rents types d'infections : neutropénie, déficit humoral ou cellulaire (Tableau 1). L'analyse du dossier clinique doit en outre identifier d'éventuels facteurs de risque d'atteinte tumorale spécifique ou toxique, susceptibles d'interagir et de modifier le pronostic. La connaissance du contexte est indissociable de l'appréciation du pronostic de l'infection rencontrée.

### 1.1. Rôle de la néoplasie sous-jacente

Les tumeurs solides sont responsables de complications mécaniques par obstruction tumorale, bronchique ou digestive, ou par perforation/rupture : péritonite par perforation diastatique en amont d'une tumeur occlusive, ou pyopneumothorax par perforation œsophagienne. Les tumeurs solides se compliquent plus fréquemment d'infections urinaires ou du site opératoire, alors que bactériémies ou pneumopathies sont davantage observées au cours des leucémies ou des lymphomes [2].

Si au cours des hémopathies, le type d'atteinte a valeur d'orientation, les différents déficits sont souvent intriqués, et les tableaux réalisés souvent complexes (Tableau 2). Schématiquement, les déficits de l'immunité humorale sont liés à une atteinte des immunoglobulines, au cours d'hémopathies touchant les lymphocytes B (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström) ou les plasmocytes (myélome). L'asplénisme (anatomique ou fonctionnel) est à rapprocher des déficits humoraux, et expose à un risque infectieux (Tableau 1), plus élevé au cours des hémopathies qu'après splénectomie post-traumatique. Les leucémies aiguës réalisent préférentiellement une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des polynucléaires. Enfin, une immunodépression de type cellulaire prédominant s'observe au cours des lymphomes (hodgkiniens ou non) ou des leucémies lym-

Tableau 2  
Principales complications infectieuses liées aux hémopathies

	Complications infectieuses
Leucémies aiguës	Infections bactériennes ; mycoses
Leucémies à tricholeucocytes	Tuberculose, aspergillose, légionellose
Lymphomes	Infections intracellulaires
Myélomes/asplénie	Bactéries encapsulées
Sd. lymphoprolifératifs	Infections à germes intracellulaires ; bactéries capsulées
Sd. myéloprolifératifs	Lors de transformation en leucémie aiguë : cf. LA.

Sd, syndromes ; LA, leucémies aiguës.

phoïdes chroniques. La situation immunologique est de plus profondément modifiée par l'influence des thérapeutiques.

## 1.2. Effets secondaires des traitements

### 1.2.1. Chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie anticancéreuse, de façon très générale, prédispose aux infections par diminution de la bactéricidie, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires. En particulier, le méthotrexate semble un facteur favorisant de pneumocystose pulmonaire, quoique de façon beaucoup moins nette que la corticothérapie.

La neutropénie induite par la chimiothérapie favorise les infections bactériennes et mycotiques. Les neutropénies courtes, < 7–10 j, prédisposent aux infections à bactéries à Gram négatif (BGN), d'origine digestive, à Gram positif, issus de la sphère ORL ou cutanée, et à *Candida spp.* Les neutropénies prolongées, > 7–10 j, prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées. La neutropénie favorise en outre les infections récurrentes à virus Herpès. Le risque infectieux est corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie : < 500 mm<sup>-3</sup>, risque multiplié par 2,5 ; < 100 mm<sup>-3</sup>, risque multiplié par 10 [2]. Les translocations bactériennes à partir du tube digestif, en particulier à BGN, observées en aplasie sont favorisées par la fragilisation de la muqueuse digestive par certaines chimiothérapies [4]. La procalcitonine semble être un marqueur précoce et discriminant des causes bactériennes de fièvre en aplasie, mais son intérêt en pratique clinique est peu clair [5].

Les toxicités spécifiques de la chimiothérapie viennent à l'envi compliquer le tableau. Ainsi, la toxicité pulmonaire de la chimiothérapie, qui n'a aucune spécificité radioclinique ou histologique, n'est évoquée que par élimination des autres causes, infectieuses ou tumorales. Une fièvre d'origine médicamenteuse, attribuée par exemple à la bléomycine, au méthotrexate, ou au syndrome rétinopique, ne doit pas égarer le clinicien, la recherche d'une cause infectieuse étant toujours prioritaire. Chez le neutropénique, toute fièvre est infectieuse jusqu'à preuve du contraire, et doit être traitée comme telle : déroger à ce principe sacré conduirait à un surcroît de mortalité injustifiable.

### 1.2.2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les complications infectieuses de l'autogreffe sont moindres, tant en termes de fréquence que de gravité, que celles de

l'allogreffe. Les greffes de CSH périphériques sont associées à un risque infectieux proche de celui des autogreffes médullaires, quoique la durée de neutropénie soit un peu plus courte (10–12 j) que pour les autogreffes (12–15 j).

À l'opposé, l'allogreffe expose à des complications infectieuses et immunologiques majeures ; 3 phases se succèdent.

Au cours de la première phase, marquée par l'aplasie médullaire, les risques infectieux sont liés à la neutropénie profonde (< 100 PMN) et prolongée (20 j), à la présence de cathéters veineux centraux, et à celle d'une mucite diffuse, exposant à un risque de translocation digestive. Au cours de cette phase précoce, le risque infectieux (principalement bactérien, fongique voire herpétique) est directement corrélé à la profondeur de la neutropénie, et à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique ou systémique empirique [6]. La greffe de CSH expose également à une atteinte de la fonction phagocytaire, macrophagique, qui dépasse largement la période d'aplasie [7]. En outre, les manifestations infectieuses respiratoires peuvent être aggravées par une hémorragie intra-alvéolaire, favorisées par la thrombopénie.

Après l'aplasie (2<sup>e</sup> au 4–6<sup>e</sup> mois), l'immunodépression est surtout de type cellulaire, liée à l'expression de la maladie du greffon contre l'hôte, et, à un degré moindre, à la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte par ciclosporine, méthotrexate et corticoïdes. Les infections sont principalement dues à *Pneumocystis carinii*, ou aux germes intracellulaires (cytomégalovirus [CMV] ou *Aspergillus sp.*, voire *Adénovirus* ou *Toxoplasma gondii*). À cette période, différentes atteintes, notamment respiratoires, se surajoutent aux complications infectieuses comme le « syndrome de pneumopathie interstitielle » ou la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique.

Enfin, après le 4–6<sup>e</sup> mois, la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique, parfois à l'origine de « pneumopathies interstitielles tardives », peut nécessiter une immunosuppression au long cours, à l'origine d'infections à germes opportunistes, en particulier à virus varicelle-zona. Il existe en outre à cette période une asplénie fonctionnelle, due à l'irradiation.

En cas d'allogreffe non apparentée, qui fait appel à des donneurs sur fichier, le risque de rejet ou de maladie du greffon contre l'hôte est non seulement plus élevé, mais le risque infectieux est aussi 2 à 3 fois supérieur, et la reconstitution immunitaire, notamment CD4, ralentie. Au cours des allogreffes de CSH « déplétées » en cellules T, la lymphopénie CD4 pourrait majorer le risque théorique d'infection opportuniste. Les régimes de conditionnement myélo-ablatif atténué (« mini-greffes »), associant fludarabine, agents alkylants, anticorps monoclonaux ou encore sérum antilymphocytaire, puis ciclosporine, exposent à des infections liées à une immunodépression de type cellulaire, la neutropénie étant atténuée. Les greffes haplo-identiques font appel à des donneurs de la famille non géno-identiques, la prise de greffe sans MGCH n'étant assurée que par une immunosuppression et une déplétion T lourdes ; ces 2 caractéristiques majorent de façon importante, respectivement, les risques infectieux et de

lymphoprolifération. Enfin, l'utilisation de sang placentaire (de cordon) s'accompagne d'une meilleure tolérance immunologique, mais d'un risque infectieux élevé lié à une neutropénie prolongée et une reconstitution immunitaire retardée.

### 1.2.3. Autres facteurs de risque

Les corticoïdes sont à l'origine d'une atteinte de la fonction phagocytaire, qui constitue la première ligne de défense antifongique, et d'une immunodépression cellulaire (Tableau 1). Ils sont un facteur de risque majeur de pneumocystose et, à forte dose, exposent à la survenue d'aspergilloses, de nocardioses, voire d'anguilluloses malignes.

La radiothérapie favorise une immunodépression locale [7]. L'irradiation corporelle totale, souvent associée au conditionnement précédant l'allogreffe, favorise la neutropénie.

La splénectomie, anatomique ou fonctionnelle (p. ex. après irradiation), est responsable d'une immunodépression humorale. Elle favorise les infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, Ménin-gocoque), à salmonelles, à colibacilles, voire la survenue d'infections dues à *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia* sp. ou, en zone endémique, à *Plasmodium* [8].

L'immunothérapie par interleukine-2 est associée à des infections à *Staphylococcus aureus* chez des patients porteurs de cathéter veineux central, traités pour cancer du rein ou mélanome malin [9].

La ciclosporine, l'azathioprine ou le sérum antilymphocytaire exposent à une immunodépression de type cellulaire. Parmi les analogues des purines, la fludarabine, indiquée en deuxième intention dans les syndromes lymphoprolifératifs de bas grade, induit une déplétion lymphocytaire CD4 et CD8 profonde durant plusieurs mois. Les risques d'infection fongique, virale, de mycobactériose, de pneumocystose ou de listériose sont au premier plan, en particulier en cas de stade avancé de la maladie ou de corticothérapie associée. La 2-chloro-désoxy-adénosine (2-CDA), indiquée dans la leucémie à tricholeucocytes, voire les lymphomes ou les LLC en rechute, induit une suppression cellulaire T, en particulier responsable d'infections herpétiques [1].

Enfin, certains anticorps monoclonaux sont de plus en plus utilisés : les anti-CD20, utilisés dans les lymphomes folliculaires, créent une déplétion lymphocytaire B pendant environ 3 mois, sans risque infectieux notable cependant. Les anti-CD52, proposés dans les LMNH ou les LLC, induisent une lymphopénie profonde et prolongée et un risque accru de pneumocystose, d'infection à HSV ou CMV [1].

En pratique, il est difficile, en pathologie humaine, de faire la part de ce qui revient à la maladie sous-jacente, à la chimiothérapie — et individuellement à chaque drogue —, à la corticothérapie ou à la radiothérapie. Les principes énoncés ici ont surtout valeur d'indication, et doivent être resitués dans un contexte souvent complexe.

## 2. Pronostic des principales infections en oncohématologie

### 2.1. Pronostic au cours de quelques atteintes cliniques

Parmi les pathologies infectieuses survenant chez les P-OH, les infections respiratoires sont les plus fréquentes ; elles sont associées à la mortalité la plus élevée chez l'immunodéprimé, en particulier après greffe de CSH [7]. Les atteintes non infectieuses sont cependant souvent intriquées, au premier rang desquelles une infiltration tumorale ou une hémorragie intra-alvéolaire, parfois aussi liée à une infection (aspergillose, CMV, ...) [10]. L'aspergillose, la pneumocystose et la pneumopathie à CMV seront plus particulièrement détaillées.

Les infections du système nerveux central, classiquement citées au second rang des atteintes infectieuses chez l'immunodéprimé, sont en définitive relativement rares en oncohématologie. Elles sont en revanche souvent plus sévères que chez l'immunocompétent, et grevées d'une mortalité élevée : ainsi, la méningite listérienne est 2 fois plus souvent létale (60 vs 30 %) lorsqu'il existe une néoplasie sous-jacente [11]. Il en est de même pour les méningites bactériennes, heureusement rares, en aplasie. Les signes neurologiques sont souvent aspécifiques, et intriqués avec ou modifiés par la néoplasie sous-jacente. Le caractère pléiomorphe de la symptomatologie et la diversité des agents infectieux possibles ajoutent à la difficulté diagnostique.

Les infections liées aux cathéters concernent environ 5 % des cathéters veineux centraux chez les P-OH, contre 30 % chez les patients VIH positifs [12]. Parmi les différents micro-organismes en cause, si la gravité des bactériémies à *S. aureus* n'est pas à démontrer, celle des bactériémies dues aux staphylocoques à coagulase négative est également probable, avec une mortalité attribuable estimée à 13 %. La mortalité attribuable aux candidémies pourrait atteindre 38 % [13]. Chez des patients d'oncologie candidémiques, les chiffres de mortalité sont d'autant plus élevés (81 %) que le cathéter est laissé en place. La mortalité attribuable aux infections liées aux cathéters est en général considérée inférieure à celle liée aux autres infections nosocomiales : 10 à 25 % (hôpital entier), jusqu'à 28 % en réanimation [14]. Cependant, morbidité et mortalité dues aux infections liées aux cathéters relèvent autant de la sévérité sous-jacente des patients destinés à développer une telle infection que de leur gravité propre [15].

Les atteintes hépatiques bactériennes n'ont pas de particularité chez l'immunodéprimé. Les atteintes fongiques sont en particulier représentées par les candidoses hépatospléniques, sur lesquelles nous reviendrons. Les hépatites virales peuvent être dues aux virus des hépatites B ou C, en particulier après greffe de CSH : la réactivation virale est favorisée par les traitements immunosuppresseurs, notamment corticoïdes et ciclosporine ; à l'arrêt des immunosuppresseurs, lorsque l'immunité cellulaire est restaurée, une cytolysse, voire une défaillance hépatique, peuvent apparaître. Le risque d'hépatite fulminante est plus élevé pour le virus B que le virus C

[16]. L'existence, avant greffe, de lésions hépatiques liées au virus B favorise la survenue ultérieure de maladie veino-occlusive, souvent fatale. Les hépatites à HSV sont rares mais graves, le diagnostic étant fait par biopsie hépatique ; à l'inverse, les hépatites à CMV, à l'occasion d'une infection à CMV chez un greffé, sont habituellement peu sévères. D'exceptionnelles hépatites à adénovirus sont décrites après greffe de CSH.

Des pancréatites aiguës peuvent survenir après greffe de CSH, jusqu'à 10 % dans la première année [17]. Ces pancréatites, souvent graves et pouvant évoluer vers la défaillance multiviscérale et le décès, surviennent dans un contexte d'infection à CMV et/ou de maladie du greffon contre l'hôte.

## 2.2. Pronostic des infections chez le neutropénique

### 2.2.1. Infections bactériennes

Le tournant pronostique fondamental, dans l'histoire de l'aplasie post-chimiothérapie, se situe au début des années 1970 [18]. L'instauration obligatoire d'une antibiothérapie empirique à large spectre dès l'apparition d'une fièvre en neutropénie a permis de faire chuter de façon considérable la mortalité des P-OH aplasiques ; celle-ci se situe aujourd'hui aux environs de 5 % [19,20].

L'un des progrès essentiels des dernières années en matière de neutropénie fébrile est la notion de niveau de risque différent dans des populations qui étaient, initialement, regroupées et donc prises en charge de façon identique. Parmi les facteurs de risque pris en considération, certains sont essentiels :

- la profondeur de la neutropénie. La sévérité de l'infection est inversement proportionnelle au chiffre de polynucléaires neutrophiles (PNN) : les patients ayant moins de 100 PNN  $\text{mm}^{-3}$  sont plus à risque que ceux ayant 100–500 PNN  $\text{mm}^{-3}$  [21] ;
- la rapidité d'installation de la neutropénie [21] : l'infection est d'autant plus fréquente et plus grave que la neutropénie est d'installation plus rapide ;
- la durée de la neutropénie : à foyer et germe identiques, situation septique identique, le pronostic est considéré comme meilleur si la sortie d'aplasie est proche. Signaux, néanmoins, que l'imminence de la sortie d'aplasie ne semble pas influencer le pronostic des P-OH admis en réanimation.

Ce dernier paramètre domine pour distinguer les neutropénies « à haut risque » et les neutropénies « à bas risque ». Les patients à haut risque, ceux dont on suspecte qu'ils seraient davantage candidats à un transfert en réanimation, ne sont cependant identifiés que par défaut de facteurs de bas risque, ceux-ci ayant pour principal objectif de sélectionner les patients pouvant être pris en charge en ambulatoire.

Avant toute antibiothérapie, les épisodes de neutropénie fébrile se répartissent de la façon suivante [22,23] :

- la majorité (50–60 %) de ces épisodes sont des fièvres d'origine inconnue (FOI) (ni foyer, ni germe). Le pro-

Tableau 3

Nature des foyers infectieux qui, associés à une bactériémie, ont un impact sur le pronostic vital dans les neutropénies fébriles (d'après Elting L. et al., 1999)

- 
- Infection d'un organe profond : poumon, foie, rate, rein, colon, os, articulation, cœur, méninges
  - Thrombophlébite
  - Infection des tissus mous > 5 cm de diamètre ou quelque soit le diamètre en cas de nécrose
- 

nostic des fièvres d'origine indéterminée est excellent et la mortalité quasi nulle, sous réserve que le traitement administré réponde aux critères habituels, en particulier de large spectre ;

- dans 10 % des cas, il s'agit de fièvres cliniquement documentées (FCD) (foyer sans germe). Un foyer doit être recherché de façon systématique car il peut évoquer un germe précis, mais la neutropénie masque le caractère inflammatoire des foyers et en réduit la symptomatologie [21]. Plus que la positivité des hémocultures, la présence d'un foyer clinique, même non documenté microbiologiquement, reste un facteur péjoratif, en particulier s'il s'agit d'un foyer pulmonaire, cutané ou buccopharyngé extensif, ou périnéal, qui doivent toujours être considérés comme des foyers graves. Dans une revue de 909 épisodes bactériémiques chez des patients neutropéniques, la valeur péjorative de certains foyers associés a été bien mise en évidence [23]. Les bactériémies « simples » sont définies comme l'absence de foyer, ou la présence, au début de l'épisode, d'un foyer « mineur » : infections superficielles des tissus mous sans nécrose et de taille inférieure à 5 cm, cystite, bactériurie, pharyngite non suppurée, otite. Les bactériémies « complexes » sont associées à un foyer « majeur » (Tableau 3). La présence d'un choc initial était notée dans 3 % des bactériémies « simples » et dans 10 % des bactériémies « complexes » ( $p < 0,0001$ ), le taux de décès à la troisième semaine était de 5 % au cours des bactériémies simples, et de 20 % au cours des bactériémies complexes ( $p < 0,0001$ ). De même, les taux de réponse au traitement, qu'il s'agisse de la réponse précoce (2–3<sup>e</sup> jour), ou en fin d'aplasie, étaient significativement meilleurs dans le premier groupe que dans le second ;
- enfin, 30 à 40 % sont des fièvres microbiologiquement documentées (FMD), par hémocultures dans 95 % des cas. Les autres prélèvements sont rarement contributifs, soit parce que difficiles à réaliser dans le contexte de l'urgence (prélèvements respiratoires en cas de pneumopathie par exemple), soit parce que le foyer est rarement présent en aplasie (infections urinaires), soit enfin parce que la relation entre prélèvement positif et foyer est hypothétique (cas des germes retrouvés dans la copro-culture en cas de diarrhée). Le pronostic des patients avec hémocultures positives est globalement moins bon que celui des patients ayant une fièvre d'origine indéterminée, mais de façon très variable en fonction du

germe : impact nul ou quasi nul des staphylocoques à coagulase négative, impact identique des hémocultures à bacilles à Gram négatif (BGN) ou à cocci à Gram positif (CGP) en raison du pronostic péjoratif des infections à streptocoques, des septicémies à *Pseudomonas* sp., et d'une façon générale aux BGN hospitaliers. Certains auteurs ont cependant souligné l'absence de valeur significativement péjorative d'hémocultures à germes sensibles (colibacilles en particulier), tant, du moins, qu'il s'agit d'une simple bactériémie, sans signe de gravité initial, et sans foyer associé.

Parmi les fièvres microbiologiquement documentées, la proportion BGN/CGP s'est inversée au cours des 10 dernières années [24,25] : les bactéries à Gram négatif, qui représentaient 2/3 des germes isolés dans les années 1980, ont vu leur fréquence diminuer à la fois en chiffre relatif parmi l'ensemble des infections microbiologiquement documentées, mais aussi en chiffre absolu. La mortalité attribuable aux BGN reste en revanche élevée, en particulier lorsque *P. aeruginosa* est en cause (jusqu'à 60 %). Dans les essais les plus récents, 70 % des infections documentées sont liées à des Gram positifs. Parmi les raisons de cette augmentation, ont été identifiés plusieurs facteurs de risque, dont l'utilisation préventive de quinolones, l'utilisation large des cathéters centraux qui rend compte de la grande majorité des infections à staphylocoque coagulase négative, la fréquence et la gravité de la mucite qu'induisent certaines drogues délabrantes pour les muqueuses, l'aracytine à forte dose qui apparaît dans certaines études comme un facteur indépendant de la mucite, ou l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de pansements gastriques susceptibles de modifier le pH [26,27].

Longtemps prédominant, *S. aureus*, s'il reste à l'origine d'infections sévères, a néanmoins fait place chez le neutropénique, au staphylocoque à coagulase négative (SCN) et au streptocoque du groupe *viridans*. La mortalité attribuable aux SCN est faible, y compris chez le neutropénique. En revanche, les bactériémies à streptocoque du groupe *viridans* (*S. mitis*, *S. sanguis*...) touchent les malades sévèrement neutropéniques. Parfois létales (la mortalité atteint 20 %), elles peuvent se compliquer d'état de choc ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë [26]. Une prophylaxie par aminopénicillines après autogreffe de CSH périphériques ne semble pas réduire leur incidence, et pourrait même favoriser l'émergence de souches résistantes [28].

D'autres germes sont retrouvés plus tardivement dans l'aplasie, notamment les entérocoques, le bacille pyocyanique, et d'une façon générale l'ensemble des souches hospitalières lorsque les patients ne sont pas isolés. Les données épidémiologiques sur les patients neutropéniques hospitalisés en réanimation sont, à notre connaissance, inexistantes. Les infections à entérocoque, sont peu favorisées par la neutropénie, souvent polymicrobiennes, et létales dans environ 30 % des cas. Quoique encore marginal en Europe, l'élément le plus inquiétant semble être l'émergence d'entérocoques résistant à la vancomycine.

Les infections à BGN anaérobies sont rares (2–4 %), et liées à une cellulite périnéale, ou une complication tumorale digestive ou cervicofaciale (en particulier post-opératoire) [2]. En revanche, la survenue d'une bactériémie à BGN anaérobie « fastidieux », notamment chez le malade asplénique ou en période de neutropénie, doit faire évoquer la responsabilité de *Capnocytophaga* sp. ; une mucite sévère ou une périodontite sont souvent retrouvées [29]. Le taux de mortalité peut atteindre 30 %.

Au total, malgré la proportion croissante d'infections à bactéries à Gram positif, notamment à staphylocoques à coagulase négative, les germes exposant à un risque vital immédiat sont principalement les BGN, ainsi que les streptocoques du groupe *viridans*. Le choix de l'antibiothérapie empirique doit tenir compte de ces éléments de fréquence et de gravité.

### 2.2.2. Infections non bactériennes chez le neutropénique

Le risque d'infection fongique au cours de la neutropénie varie selon plusieurs paramètres. Les plus importants sont la corticothérapie et surtout la durée de neutropénie : au cours de l'aplasie, les infections fongiques surviennent plus tardivement que les infections bactériennes. La plupart des cas de candidoses ou d'aspergilloses sont observés après le huitième jour d'aplasie.

La mortalité des infections à *Candida* sp. chez les patients neutropéniques est de 50 à 60 %, celle des aspergilloses de 50 à 95 % des cas en fonction de la pathologie sous-jacente [30–33]. L'émergence d'autres infections fongiques (mucormycoses, alternarioses, cryptococcoses) justifie de prendre en considération tout agent fongique, même environnemental, isolé dans un prélèvement.

Parmi les infections virales, une réactivation du virus herpès-simplex (HSV) peut être induite par la neutropénie. Cette prédisposition rend compte de la mucite herpétique qui, selon la nature de l'affection maligne et ses traitements, touche de 20 à 30 % des patients. L'administration d'Acyclovir par voie veineuse dans ce cas a fait quasiment disparaître les infections létales à HSV. La responsabilité d'HSV doit être évoquée devant toute pneumopathie inexplicée ou devant un tableau neurologique compatible avec une encéphalite, survenant chez un neutropénique séropositif pour HSV et ne recevant pas d'antiviral actif sur ce virus. Le lien entre la neutropénie et les autres virus n'est pas établi.

### 2.3. Autres infections bactériennes

La survenue d'une tuberculose est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire. Cette infection reste rare en oncologie : elle est par exemple de 0,2 % seulement sur un total de 5000 greffes de CSH. Cependant, l'incidence de la tuberculose en hématologie dépend de la prévalence de la maladie dans les différents pays ; une série prospective de Hong Kong rapporte par exemple une incidence de 5,5 % après greffe [34]. Les facteurs de risque identifiés étaient l'allogreffe, l'irradiation corporelle totale, et une maladie du

greffon contre l'hôte chronique. Le pronostic est très bon, y compris après allogreffe.

#### 2.4. Pronostic des infections fongiques

Les atteintes fongiques chez le P-OH sont principalement liées à une neutropénie profonde et/ou prolongée (> 1 semaine), ainsi qu'à une corticothérapie à forte dose (aspergillose invasive). Le pronostic est lié à l'âge, un index de performance abaissé, une dissémination viscérale [35].

##### 2.4.1. Candidoses

L'infection à *Candida* est la plus fréquente des infections fongiques si on considère l'ensemble des malades d'oncohématologie. Majoritaire chez les malades atteints de tumeurs solides, l'espèce *Candida albicans* est dépassée en hématologie par les atteintes, de plus en plus fréquentes, à *candida non-albicans* (*Candida glabrata*, *Candida krusei*) [31]. Les P-OH, notamment en réanimation, peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque de candidose : antibiothérapie large, présence de cathéters, traitements immunosuppresseurs, neutropénie profonde, chirurgie abdominale lourde, colonisation multiple ; dans ce dernier cas, et en particulier après chirurgie lourde, la colonisation de 2 sites non contigus suffit à instaurer un traitement préemptif. Les atteintes vont de la candidurie à la candidose disséminée, en passant par la candidémie isolée ou l'infection de cathéter. La candidose disséminée peut associer une atteinte hépatique, splénique ou rénale avec abcès, pulmonaire par atteinte hémotogène, endophtalmique, péritonéale ou ostéo-articulaire.

Jusqu'à 50 % des candidoses ne sont diagnostiquées qu'à l'autopsie. Les candidémies sont inconstantes, y compris au cours des atteintes disséminées. C'est pourquoi il est nécessaire d'évoquer le diagnostic, et au besoin d'entreprendre un traitement, de façon précoce. La persistance d'hémocultures positives au-delà de 2 j, l'absence de sortie d'aplasie, l'atteinte disséminée, ont une valeur pronostique péjorative. La mortalité à un mois des malades candidémiques atteint 40 %, et apparaît liée à la gravité de la néoplasie, un âge avancé, ou encore, chez les patients atteints d'hémopathie, une allogreffe et l'absence de prophylaxie antifongique [31].

La candidose chronique disséminée (micro-abcès hépatospléniques multiples) est une entité à part, rarement fongémique, grevée d'une morbidité et d'une mortalité lourdes. Elle survient plus particulièrement après une aplasie médullaire, notamment en cas de leucémie aiguë. Un jeune âge, une neutropénie de plus de 15 j, et une antibioprophyllaxie par quinolones sont des facteurs de risque indépendants de survenue ; une colonisation par *Candida*, une mucite sévère, ou l'administration d'aracytine à forte dose semblent jouer un rôle moindre [36].

##### 2.4.2. Aspergilloses invasives

Au cours des aspergilloses, plus fréquentes que les candidoses en hématologie, les localisations sont en premier lieu pulmonaires et sinusiennes du fait d'une contamination par voie aérienne. *Aspergillus fumigatus* est l'espèce prédomi-

nante. Une atteinte cérébrale s'associe à l'atteinte pulmonaire dans 30 % des cas. L'aspergillose pulmonaire invasive (API) touche environ 5 % des greffés de CSH, et rend compte d'environ 7,5 % des infections en cours d'aplasie post-chimiothérapie d'induction pour leucémie aiguë ; le risque d'API est lié à la durée de la neutropénie, passant de 1 % par jour au cours des 3 premières semaines à 4 % par jour ensuite [37].

L'aspergillose invasive est une cause majeure de mortalité, entre 30 et 80 % [37], celle-ci ayant peu varié au cours des dernières années [7]. Le pronostic est en particulier défavorable en cas de retard diagnostique, au cours des atteintes disséminées (18 % de réponses, contre 40 % en cas d'atteinte limitée aux poumons) [37], et chez les malades ventilés mécaniquement. De même, après allogreffe de CSH (survie médiane : 1 mois) ou en cas d'hémopathie, le taux de réponse de 28 % est inférieur à celui observé au cours d'immunodépressions moindres (51 %) [37]. En pratique, le facteur pronostique essentiel est, outre l'instauration précoce d'un traitement, la récupération d'un nombre de polynucléaires fonctionnels > 1000 mm<sup>-3</sup>. Une corticothérapie > 7 mg/kg au cours des sept derniers jours et une maladie du greffon contre l'hôte ont également un rôle pronostique négatif [38]. L'équipement de chambres à flux laminaire en hématologie lourde réduit le risque d'aspergillose invasive (risque relatif ~ 5 après greffe de CSH).

La réponse au traitement de référence, l'amphotéricine B, dépend des éléments cités, et reste médiocre (< 40 %). Dans l'étude récente de Herbrecht et al., comparant amphotéricine B et voriconazole en traitement curatif, une réponse favorable à 12 semaines était obtenue dans respectivement 31,6 et 52,8 % des cas [39]. De même, la survie à trois mois semblait meilleure avec le voriconazole (70,8 vs 57,9 %), qui avait également démontré sa supériorité sur l'amphotéricine B liposomale en traitement empirique au cours des fièvres prolongées en neutropénie [40]. Ainsi, les nouveaux antifongiques, comme les nouveaux azolés ou les échinocandines, permettent d'espérer une amélioration sensible du pronostic, jusqu'alors très péjoratif, de cette maladie.

Le traitement chirurgical de l'aspergillose pulmonaire peut se discuter dans 2 indications [41,42] :

- en cas de lésion menaçant une structure vasculaire, avec risque d'hémoptyisie cataclysmique, les bénéfices respectifs d'une intervention de principe ou d'une surveillance en milieu chirurgical sont à mettre en balance chez ces patients sévèrement immunodéprimés ;
- une chirurgie de « réduction de la charge fongique », avant une future phase d'aplasie prolongée ou de greffe, peut se discuter. Après chirurgie, le pronostic est péjoratif en cas d'atteinte pulmonaire multiple, de greffe allogénique, et de recours à la ventilation mécanique [37]. En cas d'atteinte cérébrale, la chirurgie peut être proposée si la lésion est accessible, le traitement médical seul laissant peu de chances de guérison. Le traitement chirurgical de lésions ORL, considéré dangereux par cer-

tains, est néanmoins probablement justifié dans nombre de cas.

#### 2.4.3. *Pneumocystose pulmonaire*

La pneumocystose, classée aujourd'hui dans les infections fongiques, est surtout favorisée par la corticothérapie et la lymphopénie T : hors sida, le risque apparaît pour un nombre de lymphocytes inférieur à  $600 \text{ mm}^{-3}$ . Macrophages et lymphocytes T sont les éléments essentiels de défense anti-*Pneumocystis carinii*. La pneumocystose s'observe également chez les malades atteints de leucémie aiguë lymphoïde ou de maladie de Hodgkin, ou sous traitement par méthotrexate, fludarabine, ou cyclophosphamide à haute dose. La généralisation de la prophylaxie au cours des néoplasies ou des traitements à risque a permis de réduire l'incidence de la pneumocystose.

Chez les malades non-VIH, la présentation clinique est souvent plus rapide, plus bruyante, et davantage protéiforme que chez les patients VIH. Surtout, le pronostic reste médiocre, la mortalité atteignant 35–50 % [43,44]. Ces taux de mortalité sont proches de ceux des malades porteurs du VIH avant l'ère de la corticothérapie. Mais contrairement à ces derniers, dont la mortalité a chuté à moins de 20 %, l'intérêt d'une corticothérapie adjuvante n'est pas défini chez les P-OH [45]. Bien que rapportant une récupération plus rapide, Pareja et al. n'ont pu montrer de réduction du recours à la ventilation mécanique ou de la mortalité hospitalière grâce à la corticothérapie à haute dose [46]. Dans une autre étude rétrospective, Delclaux et al. n'ont retrouvé qu'une tendance, non significative, vers la réduction de l'intubation (43 vs 50 %) ou de la mortalité (39 vs 50 %) [44].

L'absence apparente d'efficacité des corticoïdes chez les P-OH a plusieurs explications. La survenue de la pneumocystose chez les P-OH est le plus souvent favorisée par une corticothérapie préalable, ou un autre immunosuppresseur, ce qui réduit vraisemblablement l'activité potentielle d'une corticothérapie adjuvante. En outre, Delclaux et al. ont retrouvé une mortalité moindre (25 vs 63 %) chez les P-OH dont le lavage alvéolaire était riche en kystes, ce qui pourrait rapprocher ce sous-groupe des malades VIH [44] ; ainsi, l'inflammation pulmonaire pourrait être moindre chez les P-OH, chez lesquels on retrouve souvent assez peu de kystes, donc moins susceptible de bénéficier de l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes. Enfin, les P-OH peuvent être porteurs d'autres atteintes pulmonaires, en particulier médicamenteuses ou post-radiques, qui grèvent le pronostic d'une éventuelle pneumocystose surajoutée ; cet élément pourrait expliquer la différence de mortalité rapportée entre P-OH en détresse respiratoire et transplantés d'organe (respectivement 100 et 43 %) [47].

Des mutations du gène de la dihydroptéroate synthétase de *P. carinii* ont été associées à une surmortalité, semblant résulter de l'exposition préalable aux sulfamides, et pouvant expliquer certains échecs de la prophylaxie par cotrimoxazole [48].

#### 2.4.4. *Autres infections fongiques*

La cryptococcose est plus rare en oncologie qu'au cours du sida. L'atteinte principale est neuroméningée, des formes disséminées, parfois septicémiques, étant possibles. Contrairement à celui de l'aspergillose ou des mucormycoses cérébrales, causées d'abcès presque constamment fatals, le pronostic de la cryptococcose neuroméningée, tout comme celui de l'histoplasmosse, est satisfaisant sous antifongiques [49]. Néanmoins, un pronostic plus péjoratif chez les P-OH comparés aux malades VIH (survies médianes de 2 et 9 mois, respectivement) a été rapporté au début des années 1990 [50]. Au cours des atteintes neuroméningées, le risque d'échec thérapeutique semble majeur lorsque le taux d'antigène dans le LCR est élevé ( $> 1/1024$ ). L'atteinte pulmonaire touche de 10 à 30 % des malades non-VIH ayant une cryptococcose ; dans une série de 33 malades non-VIH porteurs d'une cryptococcose, 1/3 a développé une insuffisance respiratoire aiguë, létale dans 55 % des cas [51].

Les infections à Mucorales, champignons filamenteux, sont rares ; les infections à *Mucor* sp. sont responsables d'atteintes pulmonaires, de sinusites extensives, d'atteintes cérébrales ou disséminées. L'évolution peut être fulminante. D'autres infections fongiques sont rapportées, comme les fusarioses cutanées ou pulmonaires, dont le traitement est très difficile du fait d'une résistance à de nombreux antifongiques.

#### 2.5. *Pronostic des infections virales*

Les atteintes virales chez le P-OH sont liées à des infections primaires (virus respiratoires, parvovirus) ou à des réactivations virales (*Herpesviridae*, adénovirus).

##### 2.5.1. *Infections à virus herpès-simplex (HSV)*

Les infections à HSV de types 1 et 2, favorisées par l'immunodépression cellulaire et l'atteinte des polynucléaires, ont des manifestations similaires à celles observées chez le non immunodéprimé : cutanées, encéphalitiques, ... Les méningo-encéphalites, en particulier, sont à peine plus fréquentes, mais plus graves, que chez l'immunocompétent. Les atteintes cutanéomuqueuses sont associées à une morbidité élevée, mais sont usuellement limitées et rarement fatales. En revanche, la dissémination du virus, heureusement rare, peut entraîner des atteintes viscérales difficiles à diagnostiquer, souvent létales [52]. L'hépatite à HSV est fatale dans environ 2/3 des cas, l'association à une CIVD étant constamment mortelle. En cours d'aplasie médullaire, la responsabilité d'HSV oropharyngé est incriminée dans la genèse de mucites sévères (cf. paragraphe neutropénie).

##### 2.5.2. *Infections à virus varicelle-zona (VZV)*

Les infections sévères, disséminées, à virus varicelle-zona sont souvent observées au-delà du sixième mois post-greffe de CSH, favorisées par le caractère allogénique de la greffe (45 % de dissémination, contre 25 % après autogreffe), une maladie du greffon contre l'hôte, un âge compris entre 10 et 30 ans, l'utilisation de sérum antilymphocytaire [52,53]. La



dissémination cutanée per se n'est pas associée à une augmentation de la mortalité ; en revanche, c'est un élément prédictif de dissémination viscérale (pneumopathie, hépatite, encéphalite), qui apparaîtra chez 1/3 des malades. Au cours du syndrome *varicelle-like* (varicelle généralisée par réactivation, et non par primo-infection), la dissémination viscérale atteint même 40 à 50 % des malades. Le pronostic est globalement bon sous antiviraux [54], y compris en cas de syndrome *varicelle-like*, pourtant plus souvent mortel que les varicelles généralisées proprement dites dans les séries les plus anciennes.

### 2.5.3. Infections à cytomégalo virus (CMV)

Le CMV est responsable d'atteintes respiratoires, neurologiques, ou hépatiques, notamment après allogreffe de CSH. Les nouvelles modalités de greffe semblent favoriser la survenue de rétinites, jusque-là très rares. Après allogreffe, la séropositivité du receveur constitue un facteur pronostique péjoratif. Une réactivation du CMV survient chez environ 80 % des receveurs séropositifs. L'infection à CMV après allogreffe témoigne d'une reconstitution immunologique déficiente (rôle de la maladie du greffon contre l'hôte), et contribue per se à une immunodépression consécutive [55].

L'atteinte pulmonaire constitue toujours un problème significatif après greffe de CSH. Si la fréquence des pneumopathies précoces a diminué du fait des stratégies de prévention, 3/4 d'entre elles surviennent après le centième jour post-greffe, favorisées par une maladie du greffon contre l'hôte chronique ou une greffe T déplétée. La mortalité après allogreffe reste supérieure à 50 % [55], pouvant atteindre 85 % [56]. Il ne semble pas y avoir de différence de pronostic selon que la pneumopathie est précoce (avant j100) ou tardive. Une hypoxémie inaugurale est un élément de mauvais pronostic, et le recours à la ventilation mécanique est quasi constamment associé au décès [57]. Après autogreffe de CSH, si la fréquence des pneumopathies à CMV est très inférieure aux allogreffes, leur gravité semble identique, la survie à 30 j n'étant que de 43 % [58].

### 2.5.4. Infections à virus herpès humain type 6 (HHV-6)

L'infection à virus HHV-6 est liée à une réactivation virale à la faveur de l'immunodépression, en particulier après greffe de CSH. Les signes cliniques peuvent alors associer fièvre, rash cutané (++), cytopénie, pneumopathie interstitielle, sinusite ou méningo-encéphalite [59], mais reste souvent asymptomatique [60]. La responsabilité propre d'HHV-6 dans ces atteintes n'est pas clairement démontrée, les co-infections virales (VRS, CMV) ou fongiques étant fréquentes. Des atteintes disséminées prouvées, cutanées et pulmonaires, purement liées à HHV-6 (sans aucun autre pathogène isolé) ont été observées, rares mais constamment fatales. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

### 2.5.5. Infections à virus respiratoires

Au cours des infections respiratoires, les « virus respiratoires conventionnels », fréquemment incriminés chez l'im-

munodéprimé, sont associés à une mortalité élevée (23 %) [61]. Le virus respiratoire syncytial, en particulier, est responsable de pneumopathies interstitielles sévères [62].

Les adénovirus sont responsables d'atteintes respiratoires (pneumopathie), digestives (diarrhée), hépatiques (hépatites fulminantes), oculaires (conjonctivite), urinaires (cystite hémorragique), ou disséminées [63], notamment après greffe de CSH, sans recrudescence saisonnière. L'infection, favorisée par le caractère allogénique de la greffe, une maladie du greffon contre l'hôte, et le nombre d'immunosuppresseurs, survient autour du troisième mois post-greffe. La mortalité attribuable est de 20 % environ, plus importante en cas d'atteinte pulmonaire (60 %) ou disséminée (80 %). Aucune molécule n'a démontré d'efficacité réelle sur l'adénovirus.

## 2.6. Pronostic des infections parasitaires

### 2.6.1. Toxoplasmose

La toxoplasmose, dont l'incidence reste inférieure à 0,5 %, est surtout décrite dans les six mois suivant une greffe de CSH, avec un pic vers le 2–3<sup>e</sup> mois [64,65]. Elle résulte dans 95 % des cas de la réactivation d'une infection latente, et reste rarissime après greffe si le receveur est séronégatif, même si le donneur est séropositif. La fréquence de la toxoplasmose a nettement diminué depuis la mise en œuvre de mesures prophylactiques communes avec celles de la pneumocystose. Les facteurs de risque sont la séropositivité pré-greffe, le greffe allogénique et la maladie du greffon contre l'hôte. Le tropisme de *Toxoplasma gondii* est surtout cérébral, responsable d'abcès ou d'encéphalites diffuses, mais aussi volontiers disséminé (pulmonaire ou cardiaque), dans environ de 2/3 des cas autopsiques.

Le pronostic est extrêmement péjoratif, le diagnostic étant une fois sur deux autopsique : après greffe de CSH, la mortalité globale est de 80 %, dont 66 % directement attribuables à la toxoplasmose [66]. Le décès survient en moyenne vers le dixième jour après le début des signes. Les éléments influençant le pronostic sont le site de l'infection (meilleur pronostic en cas d'atteinte cérébrale isolée), le délai de survenue après greffe (meilleur pronostic après le centième jour post-greffe), et le conditionnement pré-greffe [66].

### 2.6.2. Anguillulose

L'anguillulose est favorisée par l'ID, en particulier la corticothérapie. Deux formes sont décrites. La gastro-duodéno-jéjunite associe des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, et aboutit à une déshydratation, une anémie et une dénutrition parfois majeures, voire létales. L'anguillulose maligne disséminée touche en priorité poumons et tube digestif (perforations, hémorragies), ou tout autre organe ; les translocations digestives, notamment à bacilles à Gram négatif, sont responsables de bactériémies, méningites ou endocardites, souvent mortelles. Le taux de mortalité de l'anguillulose disséminée atteint 80 %, et dépend de la précocité du diagnostic et du traitement [67].

### 3. Prise en charge en réanimation des infections graves du P-OH

#### 3.1. Le poids de la défaillance aiguë et de la néoplasie

En dehors de situations extrêmes, le pronostic à court terme des P-OH admis en réanimation est assez peu influencé par les caractéristiques de la maladie sous-jacente, et semble bien davantage lié à l'importance des défaillances d'organe et à la précocité de la prise en charge. Les défaillances respiratoire et hémodynamique, prépondérantes au cours des états infectieux graves, exercent une influence majeure sur le pronostic hospitalier des P-OH. Il n'y a pas de maladie aiguë constamment associée à la mortalité chez tous les P-OH ; en effet, si le pronostic des défaillances multiviscérales est extrêmement péjoratif sur ce terrain, il faut se rappeler qu'il l'est aussi chez l'ensemble des patients de réanimation, surtout lorsque les défaillances sont persistantes.

L'existence d'une neutropénie a longtemps été considérée comme un facteur de mauvais pronostic à l'entrée en réanimation. Cette notion est aujourd'hui battue en brèche par plusieurs études, qui n'identifient pas la neutropénie comme facteur pronostique en analyse multivariée [68,69]. A contrario, lorsque la neutropénie est incluse dans un modèle de Cox comme variable dépendante du temps, la sortie d'aplasie n'influence pas le pronostic à 30 j [70]. De ce fait, l'imminence ou au contraire le retard de la sortie d'aplasie ne doivent pas constituer un argument pour admettre ou pour récuser un P-OH.

#### 3.2. Modalités de prise en charge en réanimation

En cas d'infection grave, certaines pathologies comme l'insuffisance respiratoire aiguë grave, le choc, ou le coma chez des P-OH sont fréquemment associées à la mortalité [71]. Néanmoins, même au cours de ces trois défaillances aiguës d'organe dites à *risque*, l'admission en réanimation, surtout si elle est précoce et anticipée, peut être utile pour porter le diagnostic de l'affection aiguë et en déterminer le pronostic : ainsi, en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, une prise en charge diagnostique initiale intensive peut permettre de porter le diagnostic d'une maladie potentiellement réversible, mais aussi, à l'inverse, d'aspergillose pulmonaire invasive ou d'infiltration pulmonaire tumorale, diagnostics associés à un pronostic extrêmement sombre. Il en est de même pour le diagnostic de toxicité neurologique de la chimiothérapie, pour laquelle un traitement ne se discute pas, comparé au diagnostic de métastases cérébrales. De même, un choc septique lié à une infection de cathéter diagnostiquée et prise en charge précocement, aura plus de chance d'être jugulé (cathéter retiré, antibiothérapie précoce, réanimation courte), qu'une infection profonde sévère chez un patient très immunodéprimé.

Les progrès réalisés en termes de stratégies diagnostique et thérapeutique en réanimation ont également bénéficié aux

P-OH. Ceci concerne aussi bien la pathologie infectieuse que la pathologie respiratoire, ou les insuffisances circulatoires ou rénales.

Ainsi, au cours des *insuffisances respiratoires aiguës du P-OH* (d'origine infectieuse ou non), le recours à la ventilation non invasive avant l'aggravation ultime de l'état respiratoire et les signes d'encéphalopathie ou de choc, a démontré son intérêt [72,73] : chez les malades immunodéprimés, l'utilisation de la ventilation non invasive a permis d'éviter environ la moitié des intubations, de limiter la survenue de complications sérieuses comme les pneumopathies nosocomiales, et de réduire les taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital. Si l'intubation n'a pu être évitée, la trachéotomie précoce pourrait, notamment chez les malades aplasiques, apporter quelques bénéfices. Enfin, la *prise en charge diagnostique* semi-invasive, par masque laryngé ou CPAP, est associée à un meilleur pronostic. Ce bénéfice semble dû au fait qu'une attitude « agressive » (semi-invasive) permettrait d'apporter plus fréquemment l'étiologie de l'insuffisance respiratoire, et d'améliorer de ce fait le pronostic [74,75].

Il en va de même au cours des *insuffisances circulatoires d'origine infectieuse*. En dehors du contexte restreint des P-OH, une prise en charge agressive et standardisée précoce d'un état septique débutant, avant l'installation du sepsis sévère et du choc, semble améliorer le pronostic vital au cours des pathologies infectieuses graves. Les nouvelles stratégies thérapeutiques proposées au cours du choc septique, comme la protéine C activée ou la corticothérapie, peuvent, si leur efficacité est confirmée, améliorer significativement le pronostic des P-OH, fragilisés et exposés aux infections.

Dans le domaine de *l'infectiologie*, de nombreuses autres situations plaident en faveur de traitements précoces, notamment en cas d'aplasie, de pneumopathie, ... : l'évaluation d'une situation complexe et la mise en œuvre des examens à visée diagnostique, comme le lavage broncho-alvéolaire per-fibrosopique [74], et des thérapeutiques peuvent souvent être réalisées de façon optimale dans le service de réanimation. L'apparition de nouveaux agents anti-infectieux, plus efficaces et/ou moins toxiques, en particulier dans le domaine des antifongiques, devrait également profiter aux P-OH. Ainsi, le pronostic, jusqu'alors sombre, de l'aspergillose pulmonaire invasive pourrait tirer bénéfice de la mise sur le marché de nouveaux antifongiques, ou des nouvelles modalités de greffes de cellules souches hématopoïétiques qui permettent de raccourcir les durées de neutropénie. En revanche, l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques en réanimation est moins clair [76], tant le rôle pronostique réel de la sortie d'aplasie est aujourd'hui discuté en réanimation.

De façon similaire, alors que *le recours à la dialyse* était considéré comme le témoin d'une défaillance souvent mortelle chez le P-OH, il peut être aujourd'hui proposé sans réticence lorsque la défaillance rénale est isolée. À l'inverse, les patients en défaillance multiviscérale doivent être vraisemblablement récusés pour l'admission en réanimation, ou sujets à des mesures de limitations thérapeutiques [77].

#### 4. Conclusion

Les pathologies infectieuses compliquant l'évolution d'une maladie néoplasique sont de mieux en mieux connues. Cependant, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs toujours plus « agressifs » repousse sans cesse les limites de la prise en charge des malades d'oncohématologie, et étend le champ des complications infectieuses possibles. En matière de traitement, la mise sur le marché de nouvelles molécules, en particulier antifongiques et antivirales, permet un espoir raisonnable de guérison d'infections jusqu'alors au-dessus de toute ressource thérapeutique. Surtout, le perfectionnement des stratégies de prévention doit permettre de limiter la survenue de telles complications, au pronostic encore souvent réservé.

Lorsque le transfert en réanimation d'un P-OH développant une complication infectieuse devient nécessaire, un engagement initialement maximal, fondé sur les progrès récemment effectués dans le domaine de la réanimation oncohématologique, est sans doute nécessaire ; une réévaluation du pronostic après 3 ou 4 j permettra de poursuivre cet engagement maximal, ou au contraire de procéder à un allègement des thérapeutiques en cas d'évolution défavorable.

#### Références

- [1] Potter M. New anti-cancer therapies, new opportunities for infection. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:359–63.
- [2] Leclercq B, Bussy C, Blot F. Infections nosocomiales en oncohématologie. In: Avril JL, Carlet J, editors. *Les infections nosocomiales et leur prévention*. Paris: Ellipses; 1998. p. 323–45.
- [3] Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893–900.
- [4] Tancrede C, Andreumont AO. Bacterial translocation and Gram negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985;152:99–103.
- [5] Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillemin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998;27:914–5.
- [6] Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 1999;28:256–66.
- [7] Cordonnier C, Cunningham I. Pneumonia. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1998. p. 105–20.
- [8] Working party of the british committee for standards in haematology clinical haematology task force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Br Med J* 1996;312:430–4.
- [9] Bock SN, Lee RE, Fisher B, Rubin JT, Schwarzenruber DJ, Wei JP, et al. A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:161–9.
- [10] Sandur S, Dweik RA, Arroliga AC. Alveolar hemorrhage. *J Intensive Care Med* 1998;13:280–304.
- [11] Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980;2:207–27.
- [12] Astagneau P, Maugat S, Tran-Minh T, Douard MC, Longuet P, Maslo C, et al. Long-term central venous catheter infection in HIV-infected and cancer patients: a multicenter cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:494–8.
- [13] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642–5.
- [14] Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *Jama* 1999;282:554–60.
- [15] Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Régnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:396–401.
- [16] Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. *Blood* 1999;93:1127–36.
- [17] Salomone T, Tosi P, Raiti C, Stanzani M, Leopardi G, Miglio F, et al. Clinical relevance of acute pancreatitis in allogeneic hematopoietic stem cell (bone marrow or peripheral blood) transplants. *Dig Dis Sci* 1999;44:1124–7.
- [18] Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061–5.
- [19] Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Battle M, Perez C, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:79–88.
- [20] Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, Schlemmer B, Bastuji-Garin S, for the group CLIOH. Severity of illness scores: are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001;29:2125–31.
- [21] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;39:1403–8.
- [22] 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. *Clin Infect Dis* 1997;25:551–73.
- [23] Elting LS, Rubinstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247–59.
- [24] Glauser M, Boogaerts M, Cordonnier C, Palmblad J, Martino P. Empiric therapy in severe neutropenia. *Clin Microb Infect* 1997;3(Suppl 1):77–86.
- [25] Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen “shift” in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:351–4.
- [26] Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patient: a review. *Am J Med* 1994;97:256–64.
- [27] Belgrami S, Feingold JM, Dorsky D, Edwards RL, Clive J, Tutschka PJ. *Streptococcus viridans* bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:591–5.
- [28] Maury S, Leblanc T, Rousselot P, Legrand P, Arlet G, Cordonnier C. Bacteremia due to *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia: high frequency of  $\beta$ -lactamase-producing strains. *Clin Infect Dis* 1999;28:1172–3.
- [29] Anaisie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238–45.

- [31] Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam P, et al. and the Invasive Fungal Infection Group of the EORTC. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (Ifig) of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071–9.
- [32] Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* 1998;37:173–80.
- [33] Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608–15.
- [34] Ip MSM, Yuen KY, Woo PCY, Luk WK, Tsang KWT, Lam WK, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1173–7.
- [35] Klastersky J. Infection in the neutropenic and stem cell transplant patient. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:355–8.
- [36] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Vos P, Sigounas G. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting. A follow-up study. *Cancer* 2001;92:1349–53.
- [37] Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988–99.
- [38] Ribaud P, Chastang C, Latgé JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28:322–30.
- [39] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–15.
- [40] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225–34.
- [41] Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schläpfer R, et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:885–90.
- [42] Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1441–7.
- [43] Miller RF. Pneumocystis carinii infection in non-AIDS patients. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:371–7.
- [44] Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-Human Immunodeficiency Virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:670–2.
- [45] Fishman JA. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1309–14.
- [46] Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998; 140:1215–24.
- [47] Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5–13.
- [48] Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated *P carinii* pneumonia. *Lancet* 1999;354:1347–51.
- [49] Carpentier AF, Bernard L, Poisson M, Delattre JY. Central nervous system infections in patients with malignant diseases. *Rev Neurol* 1996;152:587–601.
- [50] White M, Cirrincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960–3.
- [51] Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Chest* 2001;119:1865–9.
- [52] Gnann Jr JW. Herpes-simplex virus, varicelle-zoster virus, human herpesvirus types 6, 7, and 8. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers.; 1998. p. 265–85.
- [53] Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152:1172–81.
- [54] Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1424–7.
- [55] Boeckh MJ, Ljungman P. Cytomegalovirus infection after BMT. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant infections*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers.; 1998. p. 215–27.
- [56] Nguyen Q, Champlin R, Giral S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28:618–23.
- [57] Enright H, Haake R, Weisdorf D, Ramsay N, McGlave P, Kersley J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy. *Transplantation* 1993;55: 1339–46.
- [58] Ljungman P, Biron P, Bosi A, Cahn JY, Goldstone AH, Gorin NC, et al. Cytomegalovirus interstitial pneumonia in autologous bone marrow transplant recipients. Infectious Disease Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:209–12.
- [59] Rieux C, Gautheret-Dejean A, Challine-Lehmann D, Kirch C, Agut H, Vernant JP. Human herpesvirus-6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;65:1408–11.
- [60] Cone RW, Huang MLW, Corey L, Zeh J, Ashley R, Bowden R. Human Herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. *J Infect Dis* 1999;179:311–8.
- [61] Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurgui M, et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999;28:1043–8.
- [62] 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.
- [63] Carrigan D. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102:71–4.
- [64] Derouin F, Devergie A, Auber P, Gluckman E, Beauvais B, Garin YJF, et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:267–70.
- [65] Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A, Kolb HJ, Szabados A, Fingerle V, et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;29: 429–33.
- [66] Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:691–8.
- [67] Nozais JP, Thellier M, Detry A, Danis M. Disseminated strongyloidiasis. *Presse Med* 2001;30:813–8.
- [68] Groeger JS, Lemeshow S, Price K, Nierman DM, White Jr P, Klar J, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998;16:761–70.
- [69] Kress JP, Christenson J, Pohlman AS. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1957–61.
- [70] Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Gall JR, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1775–80.

- [71] Guiguet M, Blot F, Escudier B, Antoun S, Leclercq B, Nitenberg G. Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an ICU. Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value? *Crit Care Med* 1998;26:488–93.
- [72] Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001;29:519–25.
- [73] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481–7.
- [74] Gruson D, Hilbert G, Valentino R, Vargas F, Chene G, Bebear C, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med* 2000;28:2224–30.
- [75] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron JM, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2000;28:3185–90.
- [76] Bouchama A, Khan B, Djazmati W, Shukri K. Hematopoietic colony-stimulating factors for neutropenic patients in the ICU. *Intensive Care Med* 1999;25:1003–5.
- [77] Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le Gall JR, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med* 1999;25:1395–401.