

# Corticothérapie et risque infectieux.

## Corticosteroids and infectious risk.

**Fatima Zahra Haddani, Tarik Youssefi, Abderrahim Majjad, Abdelhafid Guich, Hassna Hassikou**

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès - Maroc.

DOI: 10.24398/A.312.2019

Rev Mar Rhum 2019; 47: 32-8

### Résumé

La corticothérapie altère les réponses inflammatoires et immunitaires. Par ailleurs, de nombreuses publications font état d'infections graves, souvent à germes opportunistes. Le dépistage d'une infection chronique semble licite chez les patients recevant une corticothérapie systémique, en particulier pour les patients qui vont recevoir plus de 10 mg de prednisone par jour.

L'objectif de cette mise au point est de rappeler les difficultés diagnostiques des infections sous corticothérapie ainsi les mesures préventives à entreprendre dans ces situations cliniques.

**Mots clés :** Corticoïdes; Immunodépression; Infection.

### Abstract

Corticotherapy alters inflammatory and immune responses. In addition, many publications report serious infections, often with opportunistic germs. Screening for chronic infection appears to be licit in patients receiving systemic corticosteroid therapy, especially for patients who will receive more than 10 mg prednisone daily.

The objective of this development is to recall the diagnostic difficulties of infections under corticotherapy as well as the preventive measures to be undertaken in these clinical situations.

**Key words :** Corticosteroids; Immunodepression; Infection.

Les propriétés anti- inflammatoires des glucocorticoïdes n'est plus à démontrer. Cependant, l'engouement suscité par cette classe a rapidement été altéré par la survenue délétère notamment des complications infectieuses. Il est clairement établi qu'il existe un risque infectieux associé à l'utilisation d'une corticothérapie au long cours [1]. Toutefois, la quantification de ce risque est rendue délicate tant les facteurs pouvant interférer sont nombreux : dose et durée de la corticothérapie, maladie traitée, état physiologique, traitement immunosuppresseur associé.

## MÉCANISMES D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes sont synthétisés sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien adrénérge, régulant de nombreuses fonctions physiologiques essentielles à la vie et jouant un rôle important dans le maintien de l'homéostasie basale et liée au stress.

### Mécanismes d'action intracellulaire

Le principal mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur leur liaison avec leur récepteur (GR), une protéine pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes.

Ces récepteurs possèdent en commun une même organisation en trois zones spécifiques: un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire), un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale) [2,3].

### Action génomique

Le glucocorticoïde pénètre dans une cellule en traversant la membrane par diffusion libre. Lorsque le glucocorticoïde se fixe au GR cytoplasmique et l'active, la conformation du récepteur est modifiée avec dissociation du complexe multi protéique (HSP et immunophilines) qui le maintenait dans

## Corticothérapie et risque infectieux.

un état inactif. Cette étape est suivie d'une translocation du complexe glucocorticoïdes GR vers le noyau cellulaire.

### Action non génomique

L'action non génomique des GRs est de mieux en mieux décrite, par des mécanismes directs et indirects faisant intervenir des interactions protéines protéines, entre protéines de membrane ou intra cytoplasmiques, avec des transporteurs des glucocorticoïdes. Ainsi, il existerait des interactions spécifiques des glucocorticoïdes avec des GR présents au niveau des membranes cellulaires [4] et des effets non génomiques médiés par fixation aux GR cytosoliques.

### Action des glucocorticoïdes sur le système immunitaire

Les glucocorticoïdes (GC) affectent quantitativement, et surtout qualitativement, le système immunitaire, aboutissant à un déficit de l'immunité cellulaire, l'immunité humorale étant peu touchée. Ils ont également un effet délétère sur les acteurs de la réponse inflammatoire. Ces constatations rendent plausible l'existence d'une association entre complication infectieuse et corticothérapie.

#### Immunité innée

- Monocytes-macrophages

Les GC entraînent une redistribution des macrophages du secteur vasculaire vers les compartiments lymphoïdes. On observe une baisse de 40 % du taux de monocytes circulants quatre heures après l'administration de 400 mg d'hydrocortisone. Cette baisse est réversible en 24 heures [5]. La fonction des monocytes-macrophages est également altérée, avec une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose, ainsi qu'une diminution de la production de monoxyde d'azote [6] et de la synthèse d'IL1, IL6 et de TNF [5, 7-9]. On observe également une inhibition de la maturation des monocytes en macrophages et une diminution de leur migration au site de l'inflammation [10].

- Polynucléaires neutrophiles

Les GC entraînent une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (PNN) [11], conséquence d'une augmentation de leur libération médullaire, d'une démargination et de l'inhibition de leur migration vers les sites de l'inflammation (par inhibition de leur adhésion aux cellules endothéliales [12,11]). Une inhibition de leur apoptose serait également en cause [13].

Par ailleurs, les GC ont une action inhibitrice sur l'activation

et les fonctions des PNN : diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et du stress oxydatif [13].

- Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes

Comme pour les lymphocytes et les macrophages, on observe une baisse du taux des cellules circulantes, par redistribution vers le secteur lymphoïde (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, canal thoracique) [12]. Les GC entraînent par ailleurs une diminution de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles [14].

- Cytokines

Les GC inhibent la transcription des gènes codant pour la synthèse des cytokines intervenant dans la mise en œuvre des réponses inflammatoire et immunitaire : IL1, IL2, IL3, IL4, IL12, GM-CSF, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  [8].

#### Lymphocytes T

L'administration de GC entraîne une diminution significative du nombre de lymphocytes circulants. Cette baisse touche toutes les sous-populations lymphocytaires, mais de façon préférentielle la sous-population T, et plus particulièrement la sous-population de lymphocytes CD4 [15]. Elle est liée à deux mécanismes : essentiellement une redistribution des lymphocytes du secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, expliquant le caractère transitoire de la lymphopénie, et accessoirement l'induction de l'apoptose des lymphocytes activés [12, 16, 17]. Cependant, les GC affectent surtout de manière qualitative les lymphocytes T, dont ils réduisent l'activation et la prolifération [12, 10,18].

#### Immunité humorale

La corticothérapie systémique entraîne une lymphopénie B par redistribution du secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, moins marquée toutefois que la lymphopénie T [12,19]. L'altération des fonctions lymphocytaires B se traduit par une diminution de la production des immunoglobulines (Ig), non expliquée par la lymphopénie B [20,21].

## CORTICOÏDES ET RISQUE INFECTIEUX

### Risque infectieux lié à la corticothérapie

Il est difficile de confirmer une relation causale directe entre l'utilisation de corticostéroïdes et un risque accru ou une gravité majorée de l'infection en raison de la diversité des maladies pour lesquelles les corticostéroïdes sont prescrits et la combinaison éventuelle des thérapies immunosuppressives.

La méta-analyse publiée par Stuck et al. conclu à une augmentation statistiquement significative du risque infectieux lié à la corticothérapie ; 12,7 complications infectieuses pour 100 patients traités par corticoïdes, versus huit dans le groupe placebo, soit un risque infectieux de 15,7 %. Concernant l'association entre la survenue d'une infection et la dose quotidienne, la dose cumulée ou la durée de traitement par corticothérapie ; dans leur discussion; les auteurs attirent l'attention sur la prudence à avoir avant de conclure que les seuils de 10 mg/ j ou 700 mg en dose cumulée, représenteraient des « limites de sécurité » fiables [22].

La durée de la corticothérapie nécessaire pour qu'apparaisse une immunodépression est inconnue. Ainsi de fortes doses prescrites pendant une période brève pourraient s'avérer tout aussi délétères que des doses faibles prescrites plus longtemps.

Il n'existe pas de données concernant l'impact du mode d'administration de la corticothérapie systémique sur le risque infectieux.

### Influence du terrain pathologique sur le risque infectieux

#### Maladie sous-jacente

La coexistence d'une pathologie sous-jacente altérant par elle-même les réponses immunitaires est un facteur de risque supplémentaire qu'il est impossible d'ignorer dans les études concernant le risque infectieux lié à la corticothérapie. Les

anomalies anatomiques contribuent également à augmenter le risque infectieux, c'est le cas d'anomalies pulmonaires chez les patients porteurs de bronchite chronique (déficience du système mucociliaire). De même, au cours des pathologies auto-immunes, la réponse anti-infectieuse est également altérée [1,23].

Ainsi, il a été montré que le risque de décès par infections opportunistes chez les patients lupiques était significativement associé à la dose de prednisone prescrite durant les mois précédant l'hospitalisation et non à l'activité lupique [24].

#### Altérations pharmacologiques

Certains facteurs pharmacologiques contribuent à augmenter le potentiel immunosuppresseur des glucocorticoïdes. C'est le cas par exemple de l'hypo albuminémie, qui prédisposerait à une fréquence accrue des effets indésirables des corticoïdes par augmentation de leur fraction libre : une baisse de 10 g/l d'albumine provoque une augmentation de la concentration de la prednisolone de 50 ng/ml [25,26]. Les maladies thyroïdiennes modifient également le métabolisme des corticoïdes.

### Les différentes infections rencontrées sous traitement corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes à long terme augmente le risque d'infections liées à l'altération de l'immunité à médiation cellulaire. Les agents pathogènes les plus fréquemment mentionnées dans la littérature figurent dans le tableau 1.

- Infections bactériennes

**Tableau 1** : Principales infections rapportées dans la littérature médicale chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Infections bactériennes	- Tuberculose - Infections à pyogènes (staphylocoque, bacilles Gram négatif) - Salmonellose - Listériose - Nocardiose
Infections virales	- Hépatites virales B et C - Varicelle- zona - Herpès - Cytomégalovirus
Infections fongiques	- Pneumocystose - Aspergillose - Cryptococcose - Candidose
Infections parasitaires	- Anguillulose - Toxoplasmose

### - Tuberculose

Bien que toutes les données disponibles ne soient pas concordantes, la corticothérapie semble constituer un facteur de risque de développement d'une tuberculose maladie chez les patients porteurs d'une infection tuberculeuse latente (ITL) [27,28]. Toutefois, aucune étude d'un bon niveau de preuve ne permet de déterminer au-delà de quelle dose et de quelle durée de traitement apparaît ce risque [29] ; de même l'incidence de la tuberculose parmi les patients recevant une corticothérapie reste imprécise [27]. Elle serait de l'ordre de 6 % en Inde [29] et de 2 % en Corée du Sud [30]. En effet, d'autres facteurs indépendants de la corticothérapie (IMC < 20, un diabète, une intoxication tabagique, un asthme..) constituent des facteurs de risque de développer une tuberculose maladie.

L'exposition à des doses d'équivalent-prednisone supérieures ou égales à 15 mg par jour pendant plus d'un mois inhibe les réactions tuberculiques cutanées. Cette dose a donc été choisie comme pouvant constituer un facteur de risque de tuberculose maladie par l'American Thoracic Society [31].

Le risque de développer une tuberculose maladie à la suite d'une corticothérapie, pour un individu ayant une infection tuberculose latente(ITL), se manifeste dans les premiers mois du traitement et est d'autant plus important que la dose prescrite est élevée.

Dans le contexte d'une corticothérapie, le seuil de positivité de l'IDR pour le diagnostic d'ITL a été fixé à 5 mm [31] tout en sachant la limite de cet examen puisqu'à partir de 15 mg d'équivalent-prednisone par jour l'IDR reste habituellement négative [32].

Deux nouveaux tests sanguins sont aujourd'hui disponibles pour le diagnostic de tuberculose latente. Ils sont basés sur la mesure de la sécrétion d'INF par les lymphocytes T d'un individu en présence d'antigènes mycobactériens spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces tests ont une meilleure spécificité (76 à 100 %) et une meilleure sensibilité (85 à 92 %) que l'IDR pour le diagnostic de l'ITL [33]. Ils ont de plus l'intérêt de ne pas présenter de réactivité croisée avec le BCG, et de ne demander qu'un seul prélèvement sanguin. Leur sensibilité diminue en cas de tuberculose maladie ou d'immunodépression (VIH, dénutrition sévère, traitements immunosuppresseurs). C'est aussi le cas pour l'IDR, et de ce fait aucun de ces tests ne doit être utilisé pour exclure le diagnostic de tuberculose maladie [34]. Par rapport à l'IDR, la place de ces nouveaux tests pour le diagnostic d'ITL ou de tuberculose maladie n'est pas encore bien établie [35].

- Infections virales

- Hépatite B : Le facteur le plus important de réactivation d'une hépatite B est la présence de corticoïdes dans le traitement immunosuppresseur [36]. En effet, en plus de leur effet immunosuppresseur, les corticoïdes agissent directement sur le virus de l'hépatite B pour en activer la réplication, conséquence de la présence d'un glucocorticoid-responsive-element dans le génome du virus [36].

Plusieurs études ont confirmé l'intérêt de traitement antiviral prophylactique par la lamivudine chez les patients porteurs de l'Ag HBS avant et pendant l'administration du traitement immunosuppresseur [37].

- Hépatite C : Les corticoïdes augmentent la réplication du virus de l'hépatite C, et cet effet est rapidement réversible à l'arrêt du traitement [38,39]. La virémie augmente 48 à 72 heures après l'administration de fortes doses de corticoïdes. Le mécanisme de cette augmentation de la réplication virale liée à la corticothérapie n'est pas clairement défini. Des réactivations virales symptomatiques parfois graves ont été rapportées [36].

Ces observations doivent nous amener à dépister systématiquement l'hépatite C lors de l'initiation d'une corticothérapie au long court. Si ce dépistage s'avère positif, une surveillance régulière des paramètres biologiques doit être mise en place.

- Virus d'herpes : La complication virale la plus fréquemment décrite suite à l'utilisation de corticostéroïdes est la réactivation d'une infection herpétique.

- Infections fongiques

Les infections fongiques invasives sont le plus souvent observées chez les patients recevant une corticothérapie chronique et profondément immunodéprimés [22], essentiellement dans le contexte d'allogreffe de moelle ou de transplantation d'organe, mais aussi celui des maladies systémiques.

Si une relation dose-effet est admise, il n'est là encore pas possible de déterminer une dose seuil au-delà de laquelle apparaît le risque.

\* Pneumocystose : La corticothérapie a été identifiée comme un facteur de risque de survenue de pneumocystose chez les patients transplantés ou traités pour un cancer ou une maladie systémique [40-41]. Dans le contexte du traitement des hémopathies malignes, une prophylaxie primaire de pneumocystose est habituellement mise en œuvre [42,43]. Certaines équipes se basent sur la détermination du taux de LTCD4 pour prendre leur décision, d'autres proposent une prophylaxie à tout patient devant recevoir une

Tableau 2 : Proposition de mesures visant à prévenir les complications infectieuses de la corticothérapie systémique.

Infection	Contexte favorisant les complications infectieuses de a corticothérapie	Bilan pré-thérapeutique	Prévention
Hépatite B	- Sujets porteurs chroniques du VHB (Ag HBS +)	- Sérologie HBV	- Traitement antiviral : lamivudine par exemple - Surveillance des transaminases
Hépatite C	- Sujets porteurs chroniques du VHC	- Sérologie HCV	IDEM
Pneumocystose	- CD4 < 250/mm <sup>3</sup> - Corticothérapie prévue à une dose d'au moins 15 mg/j pendant au moins un mois.	- Numération des LTCD4	- Anti-bioprofylaxie par triméthoprime et sulfaméthoxazole

corticothérapie d'au moins 20 mg par jour pour une durée d'au moins un mois, quand il s'agit d'un patient ayant un autre facteur d'immunodépression surajouté (traitement immunosuppresseur par exemple) [41].

- L'aspergillose invasive est un pathogène important dans la greffe de moelle osseuse allogénique et est la cause la plus fréquente de décès infectieux chez ces patients, entraînant 10% de mortalité en post-transplantation [22,23].

## DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES DE CES INFECTIONS

Les signes cliniques d'infection peuvent être atténués par la corticothérapie, du fait de l'inhibition de la production de certaines cytokines pro-inflammatoires et de l'inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles, et conduire à un retard dans le diagnostic de l'infection [5]. Il semble que les infections chez le patient sous corticoïdes soient plus graves et grevées d'une mortalité plus lourde quel que soit le pathogène impliqué [4,9].

En cas de syndrome clinique inhabituel chez un patient sous corticothérapie au long cours ou à forte posologie, même sans fièvre, une infection doit être systématiquement et activement recherchée par un examen clinique minutieux et des examens paracliniques orientés.

Une documentation microbiologique n'est pas toujours disponible au moment où se pose la question de la mise en route d'un traitement anti-infectieux.

La polynucléose et l'éosinopénie, marqueurs habituels de sepsis bactérien, ne sont pas interprétables sous corticoïdes [5,10]. La C-réactive protéine n'est pas discriminante dans ce contexte sauf éventuellement à des valeurs extrêmement élevées [11]. L'élévation de la procalcitonine, réputée plus spécifique d'une infection bactérienne, pourrait aider le

clinicien à trancher, ce marqueur semblant garder une bonne sensibilité et spécificité dans un contexte de maladie systémique sous traitement immunosuppresseur [12].

## PRÉVENTION DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES SOUS CORTICOTHÉRAPIE

Les mesures préventives proposées chez les patients recevant une corticothérapie systémique, en particulier pour les patients qui vont recevoir plus de 10 mg de prednisone par jour, pour une durée prolongée ou succédant à l'administration de bolus méthyl prednisolone : (Tableau 2)

La prévention du risque infectieux de la corticothérapie passe bien entendu par la recherche de la durée de traitement la plus courte possible et de la dose la plus faible possible. La recherche d'une immunodépression surajoutée, par exemple une infection par le VIH, est également indiquée.

Le dépistage d'une infection chronique semble prudent et licite lors de l'initiation de la corticothérapie, afin d'envisager une prophylaxie quand cela est possible.

Une surveillance du taux de LTCD4 peut être effectuée. Un taux de LTCD4 inférieur à 250/mm<sup>3</sup> pourrait être considéré comme un seuil en dessous duquel le clinicien doit redoubler de vigilance et discuter l'intérêt de l'introduction d'une prophylaxie anti pneumocystose [3].

La gestion du risque infectieux passe également par une grande vigilance clinique, les symptômes infectieux étant souvent masqués par la corticothérapie ou confondus avec une poussée de la maladie sous-jacente.

## CONCLUSION

Le risque infectieux lié à la corticothérapie reste difficile à quantifier, tant les facteurs confondants sont nombreux et intriqués. Cependant le dépistage d'une infection

chronique semble prudent et licite lors de l'initiation de la corticothérapie, afin d'envisager une prophylaxie quand cela est possible.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

1. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and Pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 2004; 4:42.
2. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human gluco-corticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010; 75:1–12.
3. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, et al. International union of pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralo-corticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58:782–97.
4. Strehl C, Gaber T, Löwenberg M, Hommes W, Verhaar AP, Schellmann S, et al. Origin and functional activity of the membrane-bound glucocorticoid receptor. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3779–88.
5. Alangari A. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thoracic Med* 2010; 5:133–9.
6. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glu-cocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1525–31.
7. Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor (GR) isoform: recent understanding of its potential implications in physiology and patho-physiology. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66:3435–48.
8. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1525–31.
9. Schweingruber N, Reichardt SD, Lühder F, Reichardt M. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2011; 24:174–82.
10. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. *Traffic* 2012; 13:364–74.
11. Lowenberg M, Stahn C, Hommes DW, Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids* 2008; 73:1025–9.
12. Van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: beyond receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 585:483–91.
13. Nixon M, Adrew R, Chapman KE. It takes two to tango: dimerisation of glucocorticoid receptor and its anti-inflammatory functions. *Steroids* 2012; 78:59–68.
14. Grzanda A, Misiolek M, Golusinski W, Jarzab J. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polypsis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:247–53.
15. Barnes PJ. Glucocorticoids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163:29–43.
16. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates: from receptors to therapeutics. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179:1–18.
17. Ayroldi E, Ricardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action. *FASEB J* 2009; 23:3649–58.
18. Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticoid resistance. *Chest* 2008; 134:394–401.
19. Corrigan CJ, Loke TK. Clinical and molecular aspects of glucocorticoid resistant asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:771–87.
20. Webster Marketon JI, Sternberg EM. The glucocorticoid receptor: a revisited target for toxins. *Toxins* 2010; 2:1357–80.
21. Wang FF, Zhu LA, Zou YQ, Zheng H, Wilson A, Yang CD, et al. New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid – resistant patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R103.
22. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11:954–63.
23. Aucott JN. Glucocorticoids and infection. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:655–70.
24. Hellmann DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:341–8.
25. Garber EK, Fan TF, Bluestone R. Realistic guidelines of corticosteroid therapy in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11:231–53.

26. Frey FJ. Kinetics and dynamics of prednisolone. *Endocr Rev* 1987; 8:453-73.
27. Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993; 87:485-7.
28. Cline JC, Davis SM. Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31:775-6
29. Agrawal PN, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D. Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroids. *J Assoc Physicians India* 2000; 48:881-4.
30. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:9-13.
31. American thoracic society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:1-51.
32. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976; 84:261-5.
33. Heym B, Chinet T. Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007 : intradermoréaction à la tuberculine ou interféron-gamma ? *Rev Med Interne* 2007;28:147-50.
34. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007; 44:74-7.
35. Pai M, Menzies D. The new igra and the old tst: making good use of disagreement. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:529-31.
36. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002; 3:333-40.
37. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy: a prospective case series. *Am Hematol* 2005; 80:197-203.
38. Magy N, Cribier B, Schmitt C, Ellero B, Jaeck D, Boudjema K, et al. Effects of corticosteroids on hcv infection. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21:253-61.
39. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002; 100:391-6.
40. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia among patients without aids at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267:832-7.
41. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1098-107.
42. Roblot F, Le Moal G, Godet C, Hutin P, Texereau M, Boyer E, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies: A descriptive study. *J Infect* 2003; 47:19-27.
43. Castro M. Treatment and prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998; 13:296-303.