

# COMPLICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE HYPERTHERMIQUE INTRAPÉRITONÉALE : À PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGU

MATHY X (1), ANCION A (2), JORIS J (1)

**RÉSUMÉ :** Depuis une vingtaine d'années, la chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) fait partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement des tumeurs rares du péritoine (mésothéliome, pseudomyxome) ainsi que de certaines néoplasies digestives et gynécologiques infiltrant le péritoine. Cette technique, lourde, est associée à une morbi-mortalité non négligeable, mais a permis d'augmenter la durée de vie et la qualité de vie des patients atteints de ces tumeurs. Les complications de cette technique sont principalement chirurgicales, mais l'instillation d'agents de chimiothérapie dans la cavité péritonéale à une température de 42° peut avoir également des effets toxiques, notamment pour le rein et la moëlle osseuse. Des complications pulmonaires liées à la toxicité des agents de chimiothérapie, parfois graves et pouvant aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), ont été décrites au cours de la période postopératoire, mais jamais en peropératoire. Nous rapportons ici le cas clinique d'une patiente atteinte d'un mésothéliome péritonéal qui va développer un SDRA au cours d'une chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP, lié à la toxicité des agents utilisés pour la chimiothérapie.

**MOTS-CLÉS :** *Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale - Syndrome de détresse respiratoire aigu - Cisplatine - Doxorubicine*

## COMPLICATIONS OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY: ABOUT A CASE OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

**SUMMARY :** For about twenty years, extensive cytoreduction surgery associated to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been used to treat rare peritoneal tumors (mesothelioma, pseudomyxoma) and some digestive and gynecological neoplasias infiltrating the peritoneum. This heavy technique is associated to significant morbi-mortality but allows to increase lifetime and to improve quality of life of patients with these tumors. Complications of this technique are principally surgical, but hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can result in toxic effects, especially for kidney and bone marrow. Lung injury due to toxicity of chemotherapeutic agents, sometimes serious and potentially leading to acute distress respiratory syndrome (ARDS) has already been described in the postoperative period of HIPEC, but never intraoperatively. We report the case of an ARDS developing intraoperatively during an extensive cytoreduction surgery associated to HIPEC, due to the toxicity of the chemotherapeutic agents.

**KEYWORDS :** *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - Acute respiratory distress syndrome - Cisplatin - Doxorubicin*

## INTRODUCTION

La chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) est un traitement de plus en plus utilisé dans la prise en charge oncologique des patients présentant une carcinose péritonéale. Cette stratégie améliore la survie par rapport à une chimiothérapie systémique seule ou associée à une chirurgie palliative (1). En effet, la médiane de survie d'une carcinose péritonéale traitée par chimiothérapie isolée est de 6 mois en cas de cancer colique. Par contre, l'association d'une hyperthermie et d'une chimiothérapie intrapéritonéale, réalisée dans le même temps opératoire d'une chirurgie d'exérèse complète ou de réduction, permet une survie, dans de bonnes conditions de confort, supérieure à 70 %

à 2 ans (2). Cependant, parce qu'il concerne des patients fragilisés par la pathologie carcinomateuse et qu'il implique une prise en charge médico-chirurgicale per- et postopératoire lourde, ce traitement est potentiellement pourvoyeur de multiples complications (3). Celles-ci sont principalement chirurgicales, mais la toxicité des agents de chimiothérapie n'est pas négligeable. Nous rapportons, ici, le cas particulier d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) lié à la toxicité des agents de chimiothérapie, dont les premiers signes sont apparus au cours d'une chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP.

## CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 46 ans souffrant d'un mésothéliome péritonéal entraînant une ascite réfractaire récidivante. Le bilan d'extension évoque des micronodules pulmonaires. Précédemment à la chirurgie, la patiente a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie systémique associant cisplatine et pemetrexed. La patiente ne présente pas d'antécédents particuliers, si ce n'est une dénutrition liée à la maladie tumorale; en effet, cette dernière l'em-

(1) Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

(2) Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

pêche de s'alimenter par voie entérale en raison d'une dysphagie et de douleurs abdominales. Après 3 cures de chimiothérapie, un scanner thoraco-abdominal montre une progression de la maladie oncologique. Une intervention chirurgicale abdominale de type cytoréduction avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) à but curatif est alors programmée. Malgré une alimentation parentérale préopératoire à domicile, l'index de masse corporelle est de 15 kg/m<sup>2</sup>.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale combinée à une analgésie péridurale. Le début de l'intervention se déroule sans incident. Le monitoring hémodynamique mis en place (voie artérielle, cathéter veineux central) permet d'assurer une stabilité hémodynamique correcte. Une heure et trente minutes après l'incision, une CHIP à base de cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) et doxorubicine (15 mg/m<sup>2</sup>) est débutée. Trente minutes après le début de la CHIP, la patiente présente une désaturation avec une SpO<sub>2</sub> inférieure à 70 %. La ventilation artificielle est compliquée par une majoration des pressions plateau et de crête dans les voies respiratoires, et l'examen clinique met en évidence l'apparition de râles crépitants bi-basaux. Cette dégradation de l'état respiratoire répond, dans un premier temps, à des manoeuvres de recrutement (réalisées par la majoration de la pression positive de fin d'expiration [PEP] par plateaux jusqu'à 20 cm H<sub>2</sub>O). Une hypercapnie permissive est décidée pour réduire les pressions intrathoraciques. Par la suite, les manoeuvres de recrutement vont rapidement devenir inefficaces, nécessitant la majoration progressive de la FiO<sub>2</sub> jusqu'à 1,0, avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> qui sera finalement stabilisé aux alentours de 60 mmHg, permettant de terminer l'intervention chirurgicale. La gazométrie artérielle en ventilation contrôlée montre, alors, une acidose respiratoire, une hypoxémie, et aucune acidose lactique: pH: 7,28; PaCO<sub>2</sub>: 50,8 mmHg; PaO<sub>2</sub>: 56 mmHg; lactate : 199 mg/l.

La patiente est, alors, transférée en salle de réveil où la radiographie thoracique, réalisée sous ventilation mécanique, met en évidence un important syndrome alvéolo-interstitiel condensant bilatéral de type SDRA. Devant les difficultés ventilatoires, la patiente est transférée aux soins intensifs pour la poursuite de sa prise en charge. En réanimation, un traitement optimal du SDRA avec ventilation protectrice, curarisation, décubitus ventral et administration transitoire de monoxyde d'azote (NO) est instauré. La patiente bénéficie également d'une antibiothérapie prophylactique par ceftriaxone et clarythromycine. L'échocardiographie transthoracique à

l'admission ne met pas en évidence de défaillance myocardique.

Le bilan complet réalisé dans le service de réanimation post-chirurgical ne mettra en évidence aucune cause de SDRA (infection, inhalation, embolie,...) en dehors d'une toxicité directe de la chimiothérapie potentiellement résorbée à partir du péritoine inflammatoire.

L'évolution clinique sera favorable avec une extubation 5 jours après l'intervention chirurgicale et une sortie des soins intensifs 9 jours après son admission.

## DISCUSSION

### MODALITÉS DE LA CHIP

Depuis une vingtaine d'années, la CHIP s'est développée comme traitement curatif dans la prise en charge des carcinomes péritonéaux d'origine primitive (maladies rares du péritoine, comme le pseudomyxome et le mésothéliome péritonéal) et d'origine secondaire (carcinomes péritonéaux d'origine digestive ou ovarienne). Les indications ne cessent de croître et les métastases pulmonaires ne constituent d'ailleurs plus une contre-indication de nos jours (4). Ce traitement curatif associe une chirurgie de cytoréduction optimale et une CHIP. La chirurgie de cytoréduction vise à réduire le volume tumoral au maximum. Elle supprime toute lésion macroscopique, par résection des différents implants de la maladie disséminés sur le péritoine, et peut nécessiter des résections partielles, voire complètes, d'organes. La CHIP consiste à «immerger» tous les organes intra-abdominaux et les parois abdominales avec un produit de chimiothérapie diluée dans du soluté. Différentes molécules sont utilisées en fonction du type tumoral, comme l'oxaliplatine, le cisplatine, l'irinotecan, la mitomycine C, la doxorubicine... (4). La solution de chimiothérapie est maintenue à une température comprise entre 42 et 43° dans la cavité abdominale. Une température insuffisante (< 42°) risque de compromettre l'efficacité de la procédure, alors qu'une température trop élevée (> 43°) accroît le risque de nécrose de l'intestin grêle et de mauvaise tolérance de l'hyperthermie centrale (4). Cette hyperthermie permet de détruire les cellules tumorales par action directe, d'augmenter la pénétration de la chimiothérapie dans les tissus et de potentialiser son effet (5). De plus, l'instillation intra-péritonéale de l'antimitotique au contact même du tissu tumoral permet

d'obtenir des concentrations locales nettement supérieures à celles obtenues au cours d'une chimiothérapie systémique, tout en minimisant la toxicité systémique (2). On comprend donc l'intérêt d'associer chimiothérapie, hyperthermie et administration intrapéritonéale. Le type de chirurgie (à ventre ouvert/fermé), le type de chimiothérapie (per- et/ou post-opératoire), ainsi que les agents de chimiothérapie utilisés varient en fonction des différentes équipes utilisant cette technique. La technique retenue par notre équipe est celle à ventre ouvert. Concernant les agents de chimiothérapie, nous utilisons du cisplatine et de la doxorubicine intrapéritonéale en cas de néoplasie ovarienne, gastrique et de mésothéliome. En cas d'adénocarcinome colo-rectal, nous associons du 5-fluorouracile intraveineux avec une instillation intrapéritonéale d'oxaliplatine. Enfin, la mitomycine C est administrée par voie intrapéritonéale en cas de pseudomyxome péritonéal. La durée de la CHIP varie entre 30 minutes et 90 minutes. La chirurgie peut, elle, durer plus de 10 heures.

### **SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGU**

Le SDRA est un œdème pulmonaire de perméabilité survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère. La mortalité est de 40 à 50 % (6). Sa définition, selon les critères de Berlin de 2011, repose sur quatre critères : 1) insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins, 2) opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique, 3) pas d'argument pour un œdème hydrostatique prédominant, 4) hypoxémie avec rapport  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  mmHg avec 3 stades de gravité définis en fonction de l'hypoxémie (6). Les étiologies d'un SDRA sont nombreuses et peuvent être d'origine pulmonaire ou primaire (pneumonie, inhalation, traumatisme, embolie, ...) ou secondaire, extra-pulmonaire (péritonite, pancréatite, polytraumatisé, toxique, ...).

Le traitement du SDRA repose tout d'abord, lorsque cela est possible, sur le traitement de sa cause. Ensuite, la ventilation mécanique y joue un rôle prépondérant. De nombreuses publications et recommandations ont étudié les effets de la ventilation mécanique sur le SDRA et, en particulier, ont tenté de définir les modalités de ventilation. Il est, aujourd'hui, acquis qu'une ventilation mécanique avec un volume courant supérieur à 8 ml/kg de poids idéal (taille-100 chez l'homme, taille - 110 chez la femme) est délétère pour le poumon (7). Une ventilation

avec un volume courant de 6 à 8 ml/kg de poids idéal, voire 4 ml/kg, est donc recommandée (8). Le maintien d'une pression positive en fin d'expiration (PEP) est également indispensable pour maintenir ouvertes les alvéoles où les échanges gazeux sont possibles, de même que pour recruter des alvéoles collabées (7). On estime que le niveau de PEP doit être entre 5 et 15 cmH<sub>2</sub>O (7). Un niveau de PEP trop élevé est délétère pour le poumon. Il doit être déterminé en fonction de la pression plateau dans les voies aériennes (pression mesurée lors de la pause inspiratoire et équivalant à la pression alvéolaire) qui ne doit pas excéder 30 cmH<sub>2</sub>O. S'il persiste une hypoxémie malgré cette ventilation mécanique dite protectrice, d'autres techniques peuvent être employées pour améliorer l'oxygénation du patient : décubitus ventral, monoxyde d'azote inhalé, ECMO ("Extra-Corporeal Membrane Oxygenation"),... Autrefois, une corticothérapie à raison d'1 mg/kg/j de méthylprednisolone était indiquée dans le traitement des SDRA. Depuis la révision de la définition et du traitement du SDRA lors du congrès de l'European Society of Intensive Care Medicine à Berlin en 2011, la corticothérapie n'est plus indiquée dans le traitement du SDRA (6).

### **TOXICITÉ DES AGENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE**

La toxicité liée aux agents de chimiothérapie se manifeste plutôt au cours de la période post-opératoire et se caractérise principalement par une thrombopénie (observée chez 13 à 48 % des patients selon les études) et une néphrotoxicité (observée chez 15 à 20 % des patients) (3). Les autres complications peropératoires et surtout postopératoires de la chirurgie de cytoréduction et de la CHIP sont les complications habituelles liées à la chirurgie digestive (sepsis, fistules digestives, abcès, épisodes thromboemboliques, atelectasies, bronchopneumonie, ...). Dans 5 à 36 % des cas selon les études, une hospitalisation prolongée en réanimation (plus de 48 heures), ou une ré-hospitalisation en réanimation sera nécessaire (3, 9). La mortalité est d'origine chirurgicale et/ou médicale, liée, notamment, à l'ampleur des résections chirurgicales et à la toxicité propre de la chimiothérapie utilisée. La mortalité varie de 0 à 10 % selon les séries (9).

### **CHIP ET SDRA**

La CHIP provoque une réaction inflammatoire au niveau de toute la cavité péritonéale, avec, en conséquence, une libération importante

de TNF-alpha et d'autres cytokines. Celles-ci peuvent entraîner un « Systemic Inflammatory Response Syndrome » (SIRS) et un SDRA, qui pourraient, selon certains auteurs, être prévenus par la méthyprednisolone (2, 10). En effet, une étude réalisée par Sumida et coll. a démontré que l'adjonction de 25 mg/kg de méthyprednisolone en intraveineux avant la CHIP, associée à une nouvelle injection de 25 mg/kg une heure après la première injection, était associée à un taux indosable de TNF-alpha en per- et post-opératoire, et qu'il n'y avait aucun cas de lésions pulmonaires sévères dans ce groupe, contrairement au groupe contrôle (10). Actuellement, aucun cas de SDRA per-opératoire au cours d'une CHIP n'a été décrit. Par contre, plusieurs cas de SDRA postopératoires ont été rapportés dans ce contexte. C'est ainsi qu'en 1994, Kirmani et coll. ont décrit un cas de péritonite chimique et un cas de toxicité pulmonaire (sur 62 patients) lié à l'utilisation de cisplatine en intrapéritonéal (11). Cette toxicité fut observée au cours de la période postopératoire et aboutit au décès du patient dans le second cas. En 2008, Gonzalez Moreno et coll. ont décrit le premier cas de SDRA postopératoire consécutif à une CHIP à la mitomycine C (12). Cet agent fait partie de la famille des antimétabolites alkylants, au même titre que le cisplatine. Depuis lors, de nombreux cas de toxicité pulmonaire faisant suite à une CHIP à la mitomycine C ont été rapportés (13).

## DIFFÉRENTS ANTIMÉTABOLITES ET SDRA

Le cisplatine, un sel de platine, est un produit de référence dans le traitement des cancers par CHIP, en particulier des mésothéliomes. Il possède des propriétés pharmacologiques qui en font un excellent candidat pour la CHIP. Plusieurs auteurs ont montré que l'on retrouvait chez l'homme, avec le cisplatine, les qualités requises pour le traitement intrapéritonéal avec un gradient de diffusion donnant de meilleures concentrations péritonéales, avec un faible passage plasmatique et une bonne concentration intra-tumorale (14). Le cisplatine possède des effets secondaires bien connus lorsqu'il est administré en intraveineux (hématotoxicité, ototoxicité et toxicité neuro-musculaire), qui sont réduits lorsque l'administration est intrapéritonéale (15). *A priori*, le cisplatine seul, même injecté en intraveineux pour une chimiothérapie, ne cause pas de lésions pulmonaires suffisamment sévères pour provoquer un SDRA. Par contre, l'association de cisplatine avec d'autres agents antitumoraux tels que la gemcitabine, l'irinotecan ou la vinorelbine, en administration

intraveineuse pour le traitement de cancers, peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës graves pouvant atteindre 7 % dans certaines séries (16).

La doxorubicine est une anthracycline fréquemment utilisée en association avec le cisplatine lors de la réalisation d'une CHIP pour le traitement d'un mésothéliome péritonéal. Leur association a démontré de meilleurs résultats en termes de survie médiane que le cisplatine seul, permettant également de réduire la quantité de cisplatine administrée, et donc ses effets secondaires (17). Sa toxicité est principalement cardiaque lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, mais peu d'études ont évalué sa toxicité lors de son administration intrapéritonéale. Les SDRA liés à l'injection intravasculaire de doxorubicine sont peu fréquents. Cependant, des études réalisées sur le chien montrent une toxicité pulmonaire de la doxorubicine, qui est dose-dépendante. Egalement, plusieurs cas de SDRA ont été décrits chez des patients traités par injection de doxorubicine dans l'artère hépatique au cours d'une chimio-embolisation pour un hépatocarcinome, avec des symptômes respiratoires qui peuvent parfois apparaître 1 à 5 minutes après le début de la procédure (18). Enfin, tout comme pour le cisplatine, des cas de toxicité pulmonaire sévère ont été décrits lors d'association de la doxorubicine en intraveineuse avec d'autres agents de chimiothérapie tels que le cyclophosphamide, la bléomycine ou la vindesine (19).

## CONCLUSION

Nous rapportons donc un cas unique de syndrome de détresse respiratoire aigu peropératoire survenant chez une patiente traitée par chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP au cisplatine et à la doxorubicine. L'origine probable de cette défaillance respiratoire est la toxicité des agents de chimiothérapie, soit par toxicité directe sur le poumon, soit en raison de la péritonite chimique causée par ces agents. En effet, la doxorubicine est un agent de chimiothérapie toxique pour le poumon, et l'on peut suggérer que l'association avec le cisplatine a eu un effet synergique sur cette toxicité. De plus, la réaction inflammatoire généralisée, observée au cours des CHIP et où le TNF-alpha semble jouer un rôle prépondérant, a pu également contribuer à provoquer le SDRA observé chez cette patiente.

Actuellement, il n'existe aucun traitement préventif de cette complication rare, si ce n'est l'uti-

lisation des doses minimales efficaces de ces agents de chimiothérapie, ainsi que l'adjonction éventuelle de méthylprednisolone. Le traitement doit consister en un arrêt de la chimiothérapie, associé à une prise en charge habituelle du SDRA dans un service de réanimation comprenant ventilation mécanique protectrice et, éventuellement, l'utilisation de techniques complémentaires du traitement du SDRA sévère (décubitus ventral, ventilation de monoxyde d'azote, ECMO,...).

Même si cette complication est rare, il est clair que les différents praticiens pouvant y être confrontés (anesthésistes, chirurgiens, intensivistes, oncologues) doivent être conscients des effets potentiellement toxiques pour le poumon des agents de chimiothérapie utilisés dans la CHIP. Ces événements doivent être traités agressivement et les différents cas de toxicité doivent continuer à être reportés pour comprendre leurs mécanismes et déterminer les patients à risque.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al.— Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2003, **21**, 3737–3743.
2. Baumann A, Joris J.— Prise en charge anesthésique pour une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale per-opératoire. *Le praticien en anesthésie-réanimation*, 2004, **8**, 357-362.
3. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al.— Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*, 2009, **249**, 900-907.
4. Mebazaa A, Dagois S, Griénay M, et al.— La chimiothérapie hyperthermique intra-péritoneale. *Le praticien en anesthésie-réanimation*, 2015, **19**, 308-314.
5. Dudar TE, Jain RK.— Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res*, 1984, **44**, 605–612.
6. Angus D.— The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? *JAMA*, 2012, **307**, 2526-2533.
7. Young M, Manning H, Wilson D, et al.— Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med*, 2004, **32**, 1260-1265.
8. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto D, et al.— Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*, 2004, **101**, 228-234.
9. Blampied L.— *Morbi-mortalité précoce après chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale au Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen: Etude prospective*. Thèse pour le doctorat en médecine, 2016.
10. Sumida M, Inaba H, Isawa E, et al.— Prevention by methylprednisolone of increased circulating tumor necrosis factor alpha levels and lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome due to intraperitoneal hyperthermia. *Anesth Analg*, 1999, **88**, 771-775.
11. Kirmani S, Patricia S, Braly-Edward F, et al.— A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1994, **54**, 338-344.
12. Gonzalez Moreno S, Lambert LA, Mansfield PF.— Interstitial pneumonitis: an exceptional toxicity of hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Eur J Surg Oncol*, 2008, **34**, 482-484.
13. Abel M, Kokosis G, Blazer D.— Pulmonary toxicity after intraperitoneal mitomycin C: a case report of rare complication if HIPEC. *World J Surg Oncol*, 2017, **15**, 491-495.
14. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al.— Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*, 1998, **34**, 148-154.
15. Rougier P, Mitry E, Dominguez S, et al.— Les cancers digestifs. Springer-Verlag, France, 2006.
16. Charpidou A, Gziokos I, Syrigos K, et al.— Therapy-induced toxicity of the lung: an overview. *Int J Canc Res*, 2009, **29**, 631-640.
17. Esquis P, Consolo D, Magnin G.— High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg*, 2006, **244**, 106-112.
18. Nhu Q, Knowles H, Frenette C, et al.— Pulmonary complications of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Respirol*, 2016, **6**, 69–75.
19. Le Guillou F, Dominique S, Nouvet G, et al.— Acute respiratory distress syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration. *Rev Mal Respir*, 2003, **20**, 273-277.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Xavier Mathy, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : [xavier.mathy@student.uliege.be](mailto:xavier.mathy@student.uliege.be)