

🕒 VIème journée normande d'anesthésie-réanimation

Répercussions cardio-pulmonaires de la radio-chimiothérapie : conséquences pour l'anesthésie

Nathalie Kaeffer

Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale

CHU de Rouen

Introduction

Les médecins anesthésistes sont fréquemment confrontés à la prise en charge péri-opératoire de patients traités par radio chimiothérapie, soit au décours immédiat d'un traitement, soit plus à distance. A l'efficacité de la radio chimiothérapie s'oppose toujours le risque de survenue d'effets secondaires. La radiothérapie externe s'accompagne d'une morbidité dépendant du volume d'irradiation, de la dose délivrée et de la radiotolérance des organes sains inclus dans le volume d'irradiation. Les complications peuvent être immédiates, mais également tardives, survenant plusieurs mois à plusieurs années après la radiothérapie. Les effets secondaires de la chimiothérapie nécessitent une surveillance intensive pendant le traitement, mais également une vigilance à distance du traitement. Les complications au niveau des organes sains peuvent survenir très à distance du traitement. Cet exposé se limitera à l'étude des répercussions cardiaques et respiratoires de la radio chimiothérapie. Les complications neurologiques, rénales, digestives, métaboliques et hématologiques ne seront pas abordées ici. Après avoir décrit les lésions cardiaques et pulmonaires induites par la radio chimiothérapie, seront précisés les éléments pertinents à rechercher lors de la consultation d'anesthésie et les examens complémentaires à réaliser. La prise en charge per- et post-opératoire des patients sera évoquée, en sachant qu'elle n'a pas de spécificité propre mais qu'elle devra être adaptée aux données fonctionnelles cardiaques et respiratoires recueillies en préopératoire.

Les complications cardiaques de la radio chimiothérapie

Les complications cardiaques de la chimiothérapie¹⁰

L'insuffisance cardiaque

Initialement décrite avec les anthracyclines, elle peut en fait survenir avec de nombreuses drogues.

Les anthracyclines¹⁸

Découvertes dans les années 60, les anthracyclines gardent à ce jour un spectre antitumoral étendu. La cytotoxicité des anthracyclines repose sur 4 propriétés: l'intercalation de la molécule d'anthracycline dans la molécule d'ADN, l'interaction avec l'enzyme topo-isomérase II, la formation de radicaux libres et la toxicité directe sur les membranes cellulaires. C'est la production de radicaux libres qui semble en cause dans la survenue de l'insuffisance cardiaque. Elle conduit à la perte fonctionnelle et anatomique en myofibrilles et à une dégénérescence vacuolaire du sarcoplasme aboutissant à la nécrose d'un certain nombre de myocytes remplacés par de la fibrose. Ces lésions surviennent précocement et augmentent en fonction de la dose cumulée. La toxicité cardiaque s'exprime sous la forme de complications aiguës ou subaiguës survenant dans les heures ou jours qui suivent la dernière injection ou de manière chronique plusieurs semaines ou mois après la dernière injection.

La médiane de survenue de l'insuffisance cardiaque se situe autour de 1 mois après la dernière injection mais des décompensations sont observées jusqu'à 2 ans après. C'est une complication redoutable qui survient dans 2,2% des cas. La fréquence de survenue est proportionnelle à la dose cumulée administrée. Ainsi, le risque de toxicité cardiaque est de 0,3% lorsque la dose cumulée d'adriamycine est inférieure à 500mg/m² et s'élève à 30-50% lorsque la dose cumulée dépasse 600mg/m². Le risque est également accru aux extrêmes de la vie. Enfin, la réalisation d'une radiothérapie médiastinale ou l'association à d'autres drogues (cyclophosphamide) augmente également le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Le mode d'administration des anthracyclines intervient également dans la cardiotoxicité. Ainsi une administration fractionnée est moins délétère pour le myocarde, suggérant le rôle du pic de concentration dans la genèse de l'atteinte cardiaque.

Lorsque l'insuffisance cardiaque est installée, le tableau clinique est celui d'une cardiomyopathie non obstructive. Si la mortalité immédiate est importante, l'évolution à long terme est très variable et peut être marquée par une

amélioration de la fonction ventriculaire gauche (30% des cas), une stabilisation ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Particularités chez l'enfant

La toxicité cardiaque des anthracyclines chez l'enfant se révèle de la même manière que chez l'adulte. Son expression clinique est moins franche que chez l'adulte, vraisemblablement du fait de réserves contractiles importantes. Ainsi, des décompensations très tardives peuvent être observées, survenant 10 ou 15 ans après la chimiothérapie. Le suivi à long terme (supérieur à 15 ans) de ces jeunes patients permet de détecter chez plus de 40% d'entre eux des anomalies échographiques de contractilité myocardique²⁰.

Aspects pratiques pour la prévention

La diminution de la dose cumulée d'anthracyclines est depuis longtemps recommandée. La dose cumulée est encore réduite lorsqu'une irradiation médiastinale est associée. Certaines anthracyclines, telle l'épiadriamycine, semblent avoir une toxicité cardiaque moindre. Leur efficacité thérapeutique n'est cependant pas établie dans tous les types de tumeurs répondant à l'adriamycine. La prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines repose sur l'évaluation régulière de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie ou scintigraphie et sur la recherche de troubles du rythme par ECG ou Holter.

Le 5-fluoro-uracile

L'insuffisance cardiaque liée au 5-FU se révèle sur le mode d'une insuffisance cardiaque aiguë avec choc cardiogénique et peut s'accompagner de troubles du rythme. Elle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement. La surveillance échocardiographique de ces patients montre la récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale en une semaine.

Autres chimiothérapies cardiotoxiques

- le cyclophosphamide, pouvant entraîner des nécroses myocardiques
- le busulfan et la mitomycine
- la mitoxantrone
- plus récemment ont été décrites des insuffisances cardiaques avec les cytokines telles l'interféron alpha et l'interleukine 2.

L'insuffisance coronarienne

Cette complication survient préférentiellement avec *le 5 fluoro-uracile*. Sa fréquence de survenue est de l'ordre de 2%. Typiquement, elle survient moins de 24 heures après injection de 5 fluoro-uracile. L'insuffisance coronarienne est probablement favorisée par la co-existence d'une irradiation médiastinale ou une cardiopathie sous-jacente. Le mécanisme de cette complication semble être l'existence d'un spasme coronarien⁹. Lorsqu'elle survient, l'insuffisance coronarienne récidive très volontiers avec la réintroduction du 5-fluoro-uracile.

D'autres chimiothérapies peuvent être responsables de la survenue d'une insuffisance coronarienne, mais de manière plus exceptionnelle. C'est le cas des alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, VP16, vinorelbine), des anthracyclines du cisplatine, du methotrexate et de la mitomycine C.

Plus récemment ont été décrites des insuffisances coronariennes lors des traitements par cytokines, essentiellement avec l'interféron alpha, motivant sa contre-indication lorsque préexiste une coronaropathie.

Les troubles du rythme

La survenue d'un trouble du rythme lors d'une chimiothérapie n'est pas exceptionnelle et doit faire rechercher de principe l'existence d'un désordre métabolique volontiers associé à ce type de pathologie. Au cours d'un traitement par anthracyclines, des troubles du rythme et de la conduction sont observés dans un tiers des cas si les anomalies électrocardiographiques sont recherchées systématiquement. Ils n'ont cependant pas de caractère péjoratif². Des troubles du rythme parfois mortels peuvent survenir sous amsacrine, favorisés par une hypokaliémie.

Les complications cardiaques de la radiothérapie⁷

Le cœur est inclus dans le volume d'irradiation chaque fois qu'une irradiation médiastinale est réalisée, en particulier pour les lymphomes, les cancers bronchopulmonaires, du sein et de l'œsophage. Les atteintes cardiaques peuvent intéresser le péricarde, le myocarde, le réseau coronaire ou l'appareil valvulaire.

La fréquence des complications cardiaques dépend principalement de la dose délivrée au cœur et du volume de cœur irradié. D'autres facteurs peuvent également majorer le risque tels l'état cardiaque préexistant ou le traitement concomitant par chimiothérapie cardiotoxique. Les complications cardiaques liées à l'irradiation surviennent volontiers

à distance de l'irradiation. Rarement une complication aiguë (péricardite ou trouble de la conduction) nécessite l'arrêt de l'irradiation.

Complications péricardiques

La fréquence de survenue d'une péricardite est de 3 à 7% pour une dose inférieure à 40 Gray, 30% pour 50 Gray et 50% pour plus de 60 Gray. L'atteinte péricardique est en général retardée de quelques mois à plusieurs années avec un pic de fréquence à 1 an. L'épanchement péricardique peut être de faible abondance. Son évolution est habituellement favorable avec une régression spontanée de l'épanchement en quelques semaines. Dans d'autres cas, il s'agit d'un épanchement de grande abondance réalisant un tableau de tamponnade et nécessitant un drainage. Enfin, le tableau peut être celui d'une péricardite chronique (5% des patients pour une irradiation de plus de 40 Gy) évoluant parfois vers la péricardite constrictive. Un geste chirurgical (péricardectomie) peut être proposé, mais en sachant que chez les patients irradiés, ce traitement s'accompagne d'un mortalité de 10 à 20%.

Troubles de la conduction intracardiaque

Il s'agit de bloc de branche ou de bloc auriculo-ventriculaire. Lorsqu'ils apparaissent, ils sont le plus souvent associés à une atteinte péricardique ou myocardique.

Coronaropathies¹²

Les facteurs principaux influençant la survenue d'une sténose coronarienne sont, comme pour la péricardite la dose totale délivrée et le volume d'irradiation. Ainsi, une dose supérieure à 35 Gy provoque un taux élevé de sténose coronaire. L'incidence d'une coronaropathie est de l'ordre de 5 à 10% des cas. Sa survenue est tardive, en moyenne 4 ans après l'irradiation.

Les atteintes valvulaires

Il s'agit d'une complication rare diagnostiquée en moyenne 10 ans après l'irradiation. L'atteinte, régurgitation ou sténose, se situe préférentiellement sur les valves aortique et mitrale⁵.

Les complications pulmonaires de la radio chimiothérapie

Les complications pulmonaires de la chimiothérapie¹⁰

La survenue d'une pneumopathie médicamenteuse est une éventualité relativement fréquente pendant ou après une chimiothérapie. Mais, avant de pouvoir affirmer ce diagnostic il est indispensable d'éliminer l'existence d'une pneumopathie infectieuse nécessitant un traitement anti-infectieux urgent ou une origine tumorale.

La bléomycine

L'incidence des pneumopathies interstitielles induites par la bléomycine varie de 3 à 40% selon la dose totale administrée. Ainsi, en dessous d'une dose cumulée de 400 mg, l'incidence se situe aux alentours de 10%¹¹. La mortalité de cette complication est de 1%. Plusieurs éléments favorisants ont été décrits: l'âge supérieur à 70 ans, la radiothérapie associée, l'association à d'autres chimiothérapies (en particulier le cisplatine). Cliniquement, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre l'apparition progressive d'un syndrome restrictif avec baisse de la capacité pulmonaire totale et de la DLCO²³. Secondairement, se développe une fibrose pulmonaire. L'évolution à long terme de cette fibrose montre qu'une récupération est possible avec normalisation fonctionnelle à 2 ans²². Seuls les corticoïdes à la phase précoce sont efficaces. L'administration de concentrations élevées d'oxygène peut induire un syndrome de détresse respiratoire. Cette atteinte survient 24 heures après l'administration d'oxygène chez des patients qui ont été traités par la bléomycine dans les 6 à 12 mois précédents.

Le methotrexate³

Il est largement utilisé dans le traitement des hémopathies malignes mais également, à faible dose, dans le traitement de certaines affections rhumatologiques. C'est un antagoniste folique qui induit une pneumopathie médicamenteuse dans 7% des cas. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, certains facteurs de risque semblent augmenter le risque de survenue d'atteinte pulmonaire: l'âge avancé, l'atteinte pleuro-pulmonaire liée à la maladie, un diabète associé, une hypoalbuminémie¹. L'intervalle de temps entre l'introduction du traitement par methotrexate et la survenue des signes respiratoires est très variable, d'une semaine à 4 ans, pour des doses administrées elles aussi très variables de 7,5 mg jusqu'à 3600 mg. Le tableau clinique est particulier à cet agent, avec un début subaigu

associant de la fièvre, des myalgies, des douleurs thoraciques, une toux, une dyspnée et un rash cutané. L'atteinte pleuro-pulmonaire peut s'exprimer sous forme d'une atteinte pleurale avec ou sans épanchement, d'une pneumopathie interstitielle, d'une fibrose interstitielle, d'un œdème pulmonaire non cardiogénique ou l'apparition de nodules pulmonaires. Les examens biologiques ne permettent pas de poser un diagnostic de certitude. Une hyperéosinophilie peut être retrouvée. Le lavage alvéolaire peut montrer une augmentation des lymphocytes. Ce syndrome disparaît spontanément après l'arrêt du methotrexate ou après corticothérapie. Dans de rares cas, évolution se fait vers la fibrose pulmonaire.

Le busulfan¹⁹

Il est utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes. L'atteinte pulmonaire survient dans 6% des cas. Elle apparaît en moyenne 5 ans après le début du traitement pour une dose moyenne cumulée de 2900 mg. L'évolution, une fois l'atteinte pulmonaire installée, est irréversible, avec une mortalité globale de plus de 50%.

Le BNCU

Parmi les nitrosurées, le BNCU est l'agent ayant la plus grande pneumotoxicité. La survenue de la fibrose pulmonaire est très retardée par rapport au début du traitement, pouvant survenir 13 ans plus tard.

La mitomycine C

La fréquence d'apparition de la toxicité pulmonaire est de 1,5 à 20%. Elle est liée à la dose administrée et apparaît surtout après 20mg/m². Cliniquement, il existe une pneumopathie interstitielle avec fibrose. Dans certains cas peut se développer un œdème pulmonaire avec syndrome hémolytique et urémique dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique⁴.

La cytosine arabinoside (aracytine)

La cytosine arabinoside est responsable d'un œdème pulmonaire non cardiogénique par toxicité directe du produit. Cette complication survient pour des doses élevées dans 10 à 25% des cas et ceci 10 à 15 jours après l'arrêt du traitement.

Le cyclophosphamide¹⁶

L'utilisation du cyclophosphamide en monothérapie est rarement responsable d'une atteinte pulmonaire. En revanche, lorsqu'il est associé à d'autres traitements cytotoxiques, la survenue d'une atteinte pulmonaire est plus fréquente. L'atteinte pulmonaire peut se développer précocement, 1 à 6 mois après le traitement, ou tardivement, jusqu'à 6 ans après la fin du traitement. Le tableau clinique non spécifique associe toux sèche et dyspnée. L'évolution est favorable dans la forme précoce sous corticothérapie. Dans la forme tardive, l'évolution se fait vers l'insuffisance respiratoire chronique.

L'interleukine 2

Les manifestations respiratoires induites par l'interleukine 2 sont liées d'une part à un œdème pulmonaire non cardiogénique et d'autre part à une toxicité cardiaque directe entraînant un œdème pulmonaire. Des anomalies spirométriques ont été décrites avec l'association d'un syndrome obstructif et restrictif, le syndrome obstructif étant partiellement réversible sous b₂ mimétiques¹⁵. Ces anomalies disparaissent dans les quelques jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Les complications pulmonaires de la radiothérapie^{7,8}

Le parenchyme pulmonaire est fréquemment intéressé par l'irradiation puisqu'il est présent dans tous les volumes sus-diaphragmatiques. Le parenchyme pulmonaire est de surcroît un organe hautement radiosensible et peu radiotolérant. Les effets de la radiothérapie sur le parenchyme pulmonaire peuvent être divisés en trois phases: aiguë (0 à 2 mois), intermédiaire (2 à 9 mois) et tardive (au-delà de 9 mois). Les modifications histopathologiques rencontrées à la phase aiguë sont: des lésions des petits vaisseaux avec augmentation de la perméabilité capillaire et œdème et un exsudat intra-alvéolaire avec desquamation cellulaire. A la phase intermédiaire, il existe une thrombose capillaire disséminée avec augmentation du collagène, repopulation des pneumocytes II avec augmentation de la synthèse du surfactant et infiltration des parois alvéolaires par les fibroblastes.

A la phase tardive, apparaît une fibrose avec épaississement des parois alvéolaires et de la plèvre et sténose des lumières vasculaires.

Tableau clinique

La pneumopathie radique se développe chez 5 à 15% des patients traités par radiothérapie. Les facteurs qui influencent l'atteinte pulmonaire radique comprennent l'état fonctionnel pré-existant, la dose délivrée et le fractionnement de la dose. La chimiothérapie associée (notamment bléomycine et mitomycine C) augmente également le risque d'atteinte pulmonaire radique.

Phase aiguë

Les symptômes ne sont pas spécifiques. Il existe une dyspnée accompagnée d'une toux sèche. L'hémoptysie est rare. Il n'y a habituellement pas d'hyperthermie. Dans les formes graves, le tableau est celui d'une insuffisance respiratoire aiguë. Les signes radiologiques sont toujours présents au stade de la pneumopathie radique, mais peuvent aussi se voir chez des patients asymptomatiques. L'aspect est celui d'un syndrome alvéolaire.

Phase intermédiaire

Le diagnostic repose sur l'existence d'une toux et d'une dyspnée d'effort.

Phase tardive

A ce stade, les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter tous les stades d'insuffisance respiratoire. Les signes radiologiques sont de type pneumopathie interstitielle localisée dans le champ d'irradiation. Les opacités caractéristiques rencontrées sont des images linéaires de sclérose pulmonaire, des images réticulaires ou réticulo-nodulaires et des opacités en bande. Ces opacités sont rétractiles. Elles se limitent au champ d'irradiation. Les formes débordant le champ d'irradiation sont rares. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une diminution de la capacité vitale. Il existe une diminution de la DLCO et parfois une hypoxémie d'effort.

Le traitement

Est symptomatique et repose sur les corticoïdes. Ils sont surtout actifs à la phase aiguë.

A côté de cette forme classique de pneumopathie radique, liée aux dégâts directs des radiations sur le parenchyme pulmonaire, a été décrit plus récemment une forme de pneumopathie d'origine probablement immunologique. Dans cette situation l'atteinte pulmonaire se situe également en dehors du champ d'irradiation¹⁷.

La consultation d'anesthésie du patient ayant subi une radio ou chimiothérapie

La consultation d'anesthésie doit permettre de recueillir tous les éléments concernant l'histoire de la maladie tumorale et les traitements réalisés. L'interrogatoire puis l'examen clinique sont une étape essentielle pour noter les signes fonctionnels et physiques évocateurs d'atteinte pulmonaire ou cardiaque, à savoir: toux sèche, dyspnée, douleur thoracique ou signes d'insuffisance cardiaque. Ce sont en effet les données recueillies par l'examen clinique et la prise en compte des traitements reçus qui seront déterminantes pour la prescription d'examen complémentaires.

Quels examens complémentaires envisager dans le bilan pré-opératoire?

Ils sont toujours discutés en fonction des données cliniques, mais également de la chirurgie prévue.

Electrocardiogramme

La réalisation d'un électrocardiogramme est licite de principe chez tout patient ayant eu une irradiation médiastinale ou ayant eu une chimiothérapie cardiotoxique: 5 fluoro-uacile, alcaloïdes de la pervenche, anthracyclines, cisplatine, methotrexate, mitomycine C, interféron, cyclophosphamide, busulfan.

Echographie cardiaque

Elle est indiquée chez les patients préalablement traités par les anthracyclines ou ayant eu une irradiation médiastinale. Elle est justifiée par le risque d'insuffisance et permet d'évaluer la fonction ventriculaire gauche préopératoire pour décider d'une éventuelle surveillance hémodynamique per-opératoire. Dans le cadre de la radiothérapie médiastinale préalable, l'échographie cardiaque permet également de faire le diagnostic de péricardite.

Radiographie pulmonaire

Il n'existe pas d'éléments formels justifiant la pratique d'une radiographie pulmonaire pré-opératoire. Cependant, sa réalisation systématique après radio ou chimiothérapie permet de visualiser des anomalies pleuro-parenchymateuses parfois méconnues et peut servir de référence en cas de complication respiratoire post-opératoire.

Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les antécédents de chimiothérapie avec un agent pneumotoxique ou de radiothérapie thoracique doivent faire discuter la pratique d'EFR avec étude de la DLCO. Mais, en l'absence de signes cliniques évocateurs d'atteinte respiratoire, il n'est pas établi que la pratique d'EFR systématique soit utile. Ainsi, lors d'un traitement par méthotrexate, la surveillance régulière de la fonction respiratoire par la pratique d'EFR systématique, ne permet pas de prévoir la survenue d'une pneumopathie médicamenteuse avant la survenue des signes cliniques. En effet, les altérations mesurées par les EFR lorsqu'elles apparaissent, sont contemporaines de l'apparition des signes cliniques (toux sèche, dyspnée)⁶. Par extension, lors du bilan pré-opératoire, la prescription de principe d'EFR, en l'absence de signes cliniques, ne paraît pas justifiée.

Choix de l'anesthésie après radio-chimiothérapie

Il n'y a pas de contre-indication particulière à l'anesthésie générale ou à l'anesthésie loco-régionale après une radio- ou chimiothérapie. La décision dépendra du geste réalisé et de l'évaluation cardiorespiratoire du patient. La seule réserve concerne l'oxygénothérapie ($fiO_2 > 50\%$) chez les patients ayant eu un traitement par la bléomycine 6 à 12 mois auparavant. Il existe un risque^{13,21}, certes contesté¹⁴, d'insuffisance respiratoire aiguë, mais qui doit inciter à la prudence.

Conclusion

La prise en charge d'un patient préalablement traité par radio- ou chimiothérapie nécessite d'abord une bonne connaissance des complications potentielles induites par ces traitements. Ainsi, les répercussions cardio-respiratoires devront être évaluées par le médecin anesthésiste réanimateur en pré-opératoire, en tenant compte tout particulièrement de la latence de plusieurs années qui peut exister entre la fin du traitement et la survenue d'une cardiopathie ou d'une insuffisance respiratoire. La conduite de l'anesthésie et la surveillance péri-opératoire dépendront des données recueillies en pré-opératoire, et seront adaptées s'il existe effectivement une cardiopathie ou atteinte pulmonaire.

Bibliographie

1. Alarcon G, Kremer J, Macaluso M, Weinblatt M, Cannon G, Palmer W, St Clair E, Sundry J, Alexander R, Smith GJW, Axiotis C. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case control study. *Ann Intern Med* 1997;127:356-64.
2. Bristow MR; Thompson PD; Martin RP; Mason JW; Billingham ME; Harrison DC. Early anthracyclines cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823-32.
3. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:917-37.
4. Cantrell JE Jr; Phillips TM; Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985;3:723-34.
5. Carlson RG, Maufield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991;99:538-45.
6. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet JP, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-38.
7. Dorval T. Surveillance d'un patient sous chimiothérapie et radiothérapie. Paris: Doin éditeurs, 1998:100-9.
8. Michel-Langlet P, Raoul Y, Martin D. Oncologie radiothérapeutique. Paris: Masson, 1996:271-4.
9. Escudier B; Alexandre JB; Leclercq B; Morin P; Guyot JM; Nitenberg G. Cardiotoxicité du 5 fluoro-uracile. Caractéristiques, mécanisme, conduite pratique. *Presse Méd* 1986;15:1819-21.
10. Escudier B, Jagot JL, Casetta M, Leclercq B, Nitenberg G. Complications aiguës des chimiothérapies. In: Leclercq B et Sculier JP, eds. Réanimation en cancérologie. Paris: Masson, 1993:140-55.
11. Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1982;9:34-51.
12. Girinsky T, Cosset JM. Les effets tardifs pulmonaires et cardiaques induits par les radiations ionisantes seules ou associées à la chimiothérapie. *Cancer Radiothérapie* 1997;1:735-43.
13. Goldiner PL; Carlon GC; Cvitkovic E; Schweizer O; Howland WS. Factors influencing post-operative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978;1:1664-7.
14. LaMantia KR, Glick JH, Marshall BE. Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated surgical patients. *Anesthesiology* 1984;60:65-7.

15. Lazarus DS, Kurnik JT, Kradin RL. Alterations in pulmonary function in cancer patients receiving adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:193-8.
16. Malik SW, Myers JL, Dermee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1851-6.
17. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J radiat oncol, Biol, Phys* 1995;31:361-9.s
18. Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J. Aspects pédiatriques de la toxicité des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention. *Arch Pediatr* 1995;2:988-99.
19. Rosenow E, Myers J, Swensen S, Pisani R. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992;102:239-50.
20. Steinherz LJ; Steinherz PG; Tan CT; Heller G; Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
21. Tryka AF, Skornik WA, Godleski JJ, Brain JD. Potentialisation of bleomycin induced lung injury in by exposure to 70% oxygen. Morphologic assessment. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1074-9.
22. Van Barneveld PW; Sleijfer DT; van der Mark TW; Mulder NH; Koops HS; Sluiter HJ; Peset R. Natural course of bleomycin induced pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:48-51.
23. Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M, Chan C. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* 1992;101:97-101.