

Dyspnée aiguë

Grands mécanismes de dyspnée chez le cancéreux

<u>Organe atteint</u>	<u>Mécanisme</u>	<u>Exemples</u>
<i>système nerveux</i>	défaillance commande neuromusculaire	coma myasthénie syndrome de Guillain-Baré
<i>poumon</i>	1) syndrome obstructif 2) syndrome restrictif	obstruction des voies aériennes asthme pneumopathie diffuse épanchement pleural
<i>circulation pulmonaire</i>	espace mort	embolie pulmonaire
<i>cœur</i>	défaillance pompe	tamponnade péricardique
<i>globules rouges</i>	déficit transport oxygène	anémie
<i>tissus périphériques</i>	blocage consommation oxygène	choc septique

Le syndrome cave supérieur



Définition

résulte de l'obstruction à la circulation sanguine au niveau de la veine cave supérieure, soit par thrombose, soit par compression.

Etiologie

- cancer dans le médiastin : bronchique, métastase, lymphome
- thrombose sur cathéter central : PAC, pacemaker
...
- hémorragie ou infection médiastinale

Tableau clinique

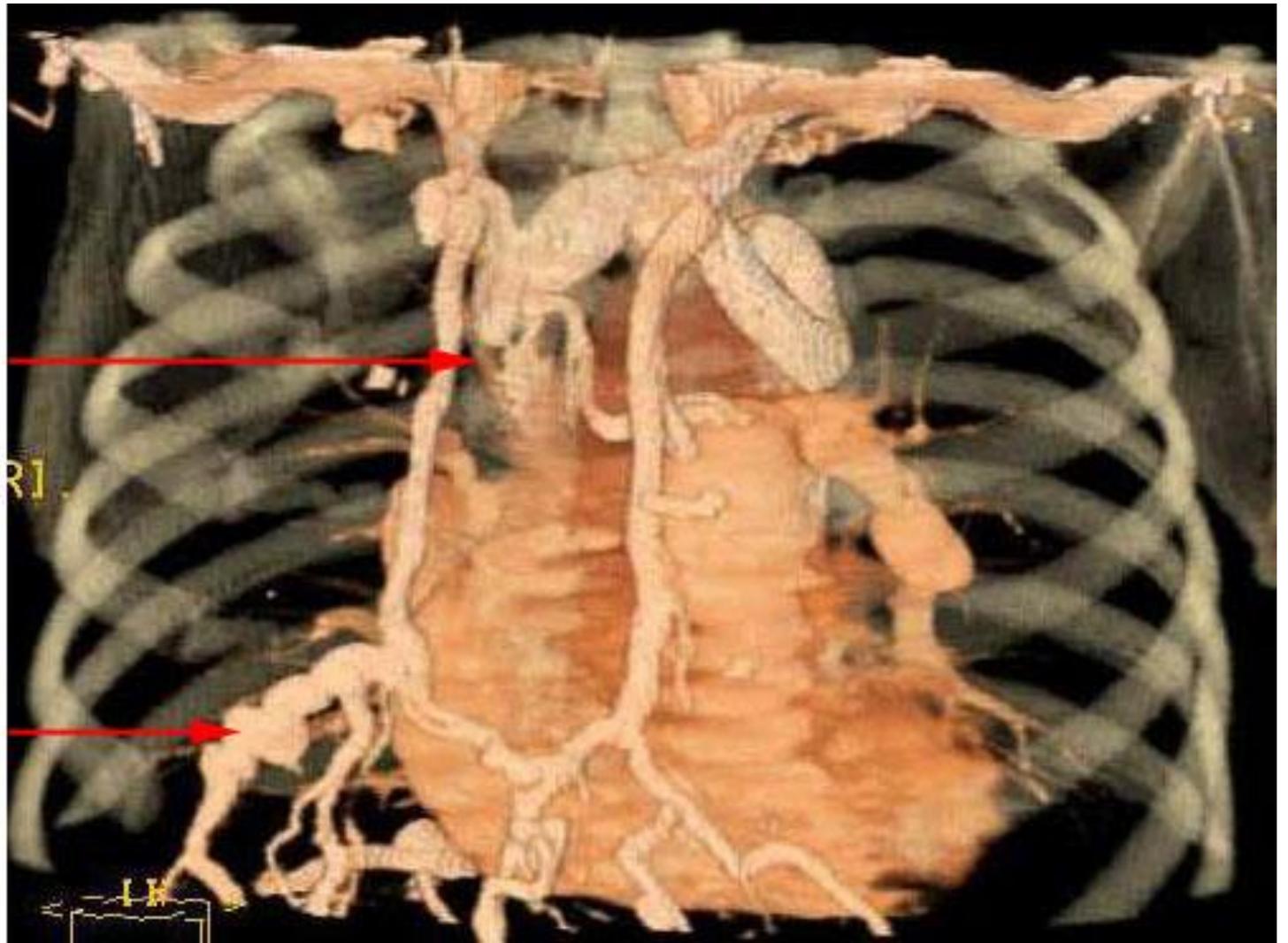
- œdème en capeline
- chémosis
- circulation veineuse collatérale
- cyanose dans le territoire de la VCS
- œdème facial





Obstruction
veine cave
supérieure

Circulation
collatérale

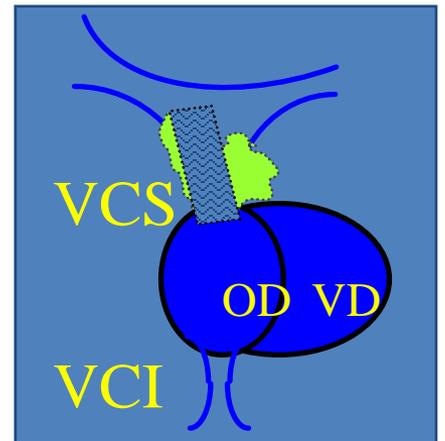
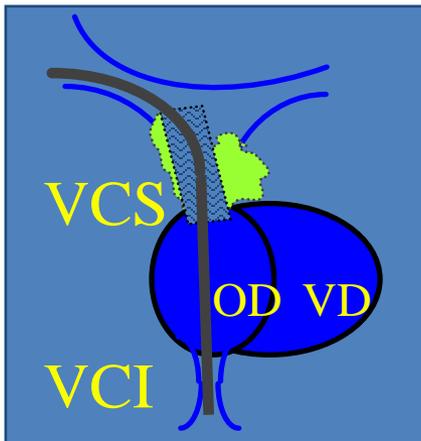
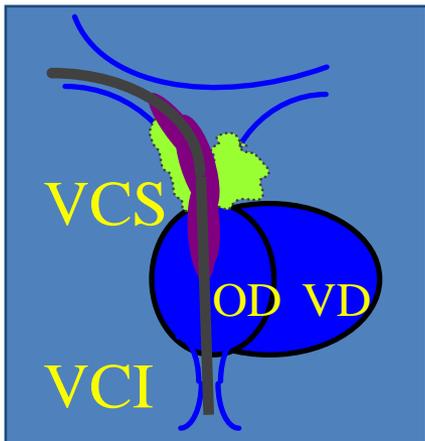
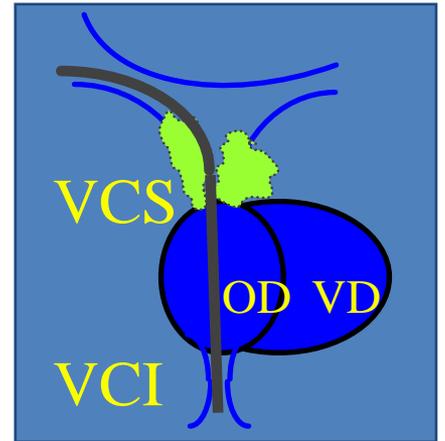
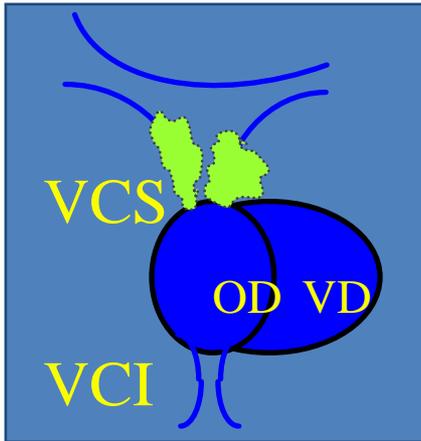
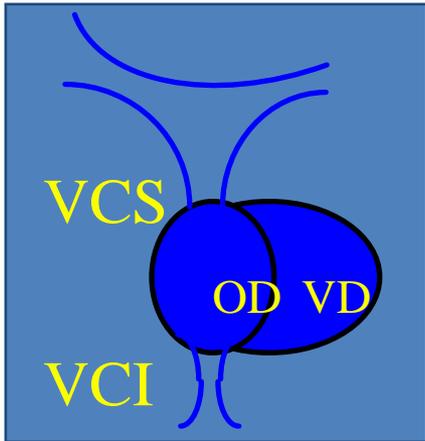


Diagnostic

- **Repose sur l'examen clinique**
- tomomodensitométrie du thorax
- diagnostic histologique précis, quitte à recourir à la médiastinoscopie

Traitement

- Le syndrome cave supérieur n'est pas en lui-même une urgence vitale
- en cas de SCS sur cathéter : héparine i.v., voire fibrinolyse
- en cas de SCS sur compression maligne : chimiothérapie et/ou radiothérapie; évt placement d'une **prothèse intravasculaire**
- corticothérapie, diurétiques et héparine n'ont jamais été correctement étudiés dans cette indication



Mr D....., néoplasie bronchique avec thrombus endo-cave
(TDM)



Mr D....., néoplasie bronchique avec thrombus endo-cave
(TDM)



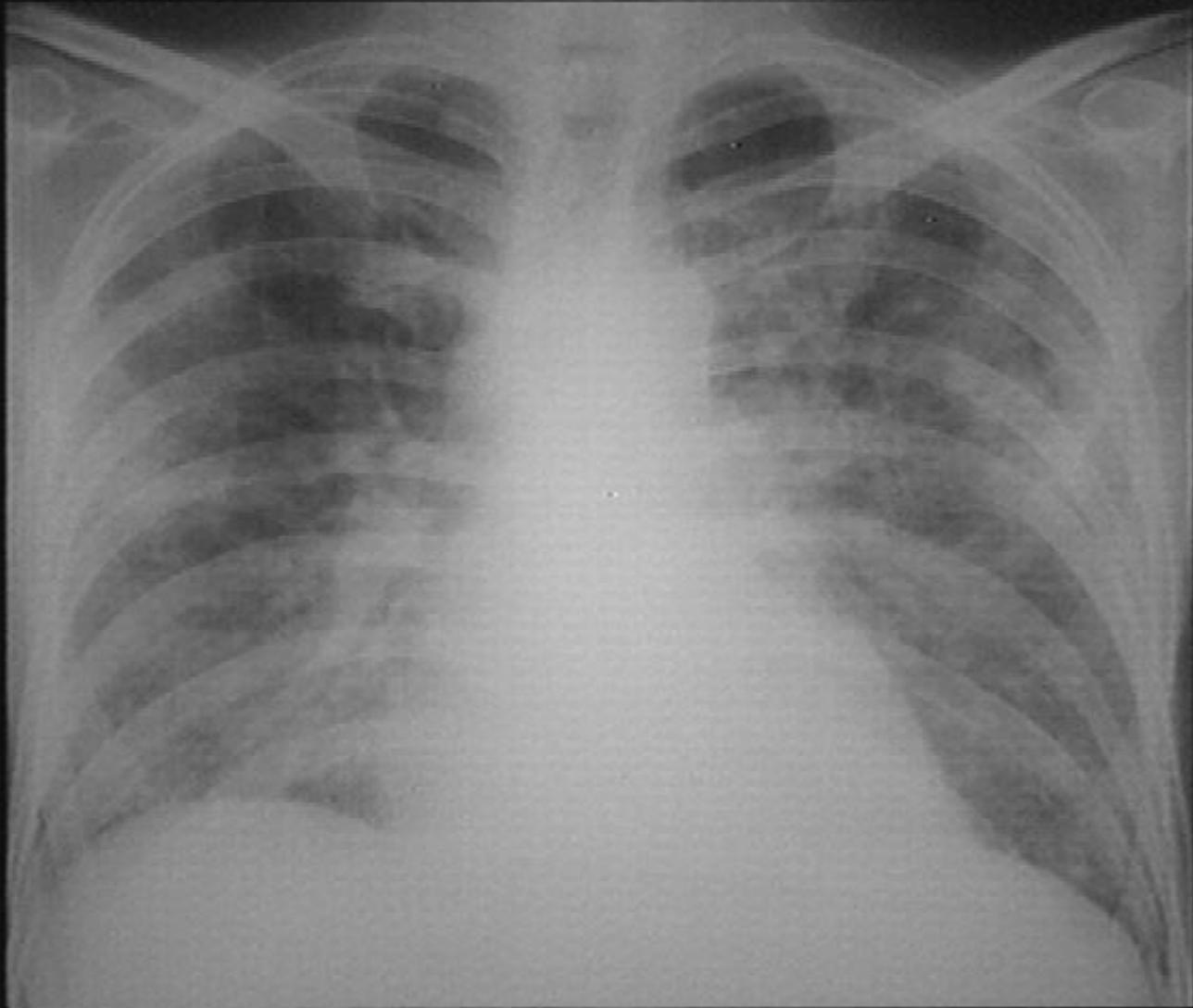
Après dilatation à 10 mm



EasyWallStent 64-14 mm



Les pneumopathies diffuses

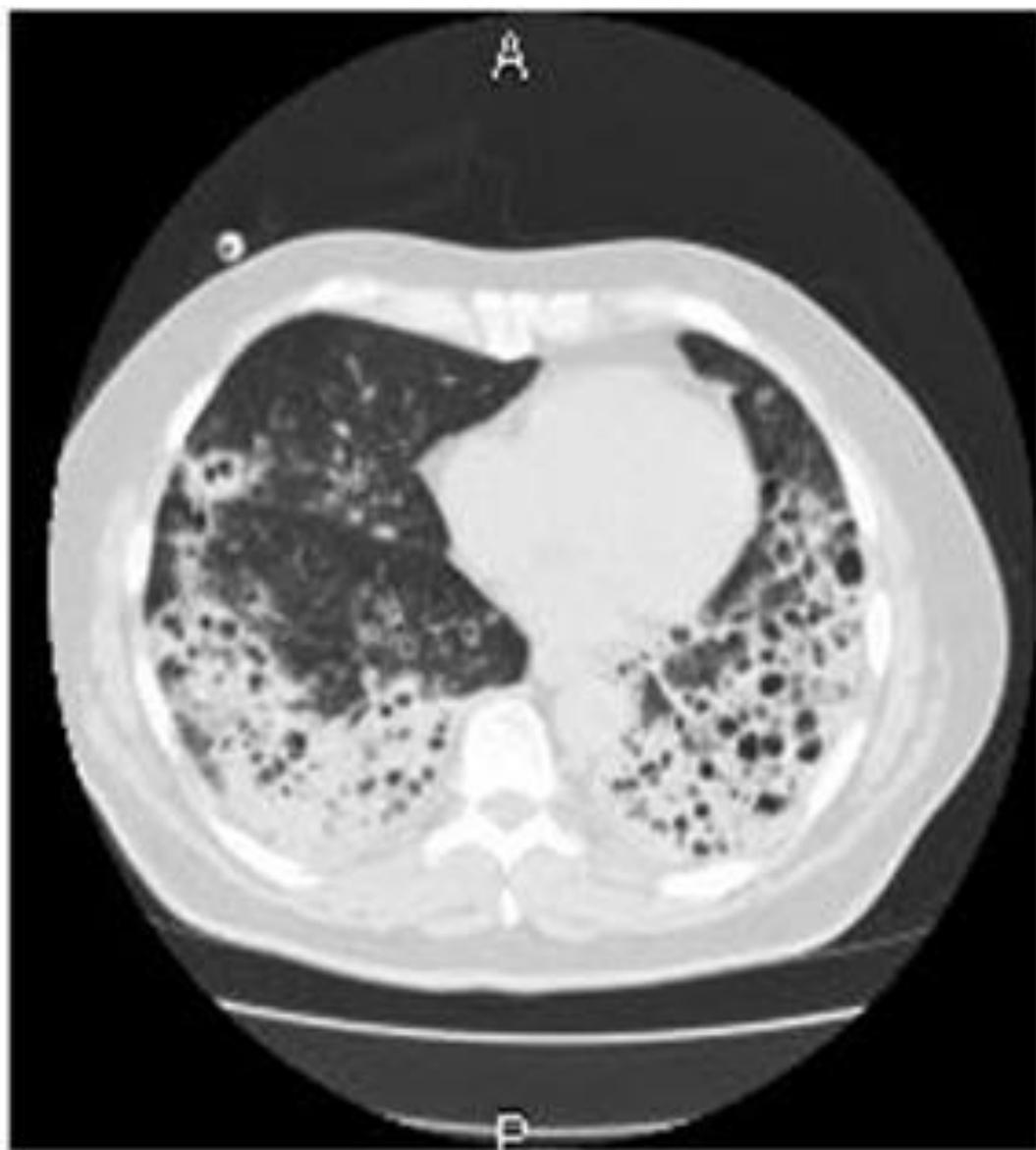




Œdème en verre dépoli



Image en rayon de miel



R

L

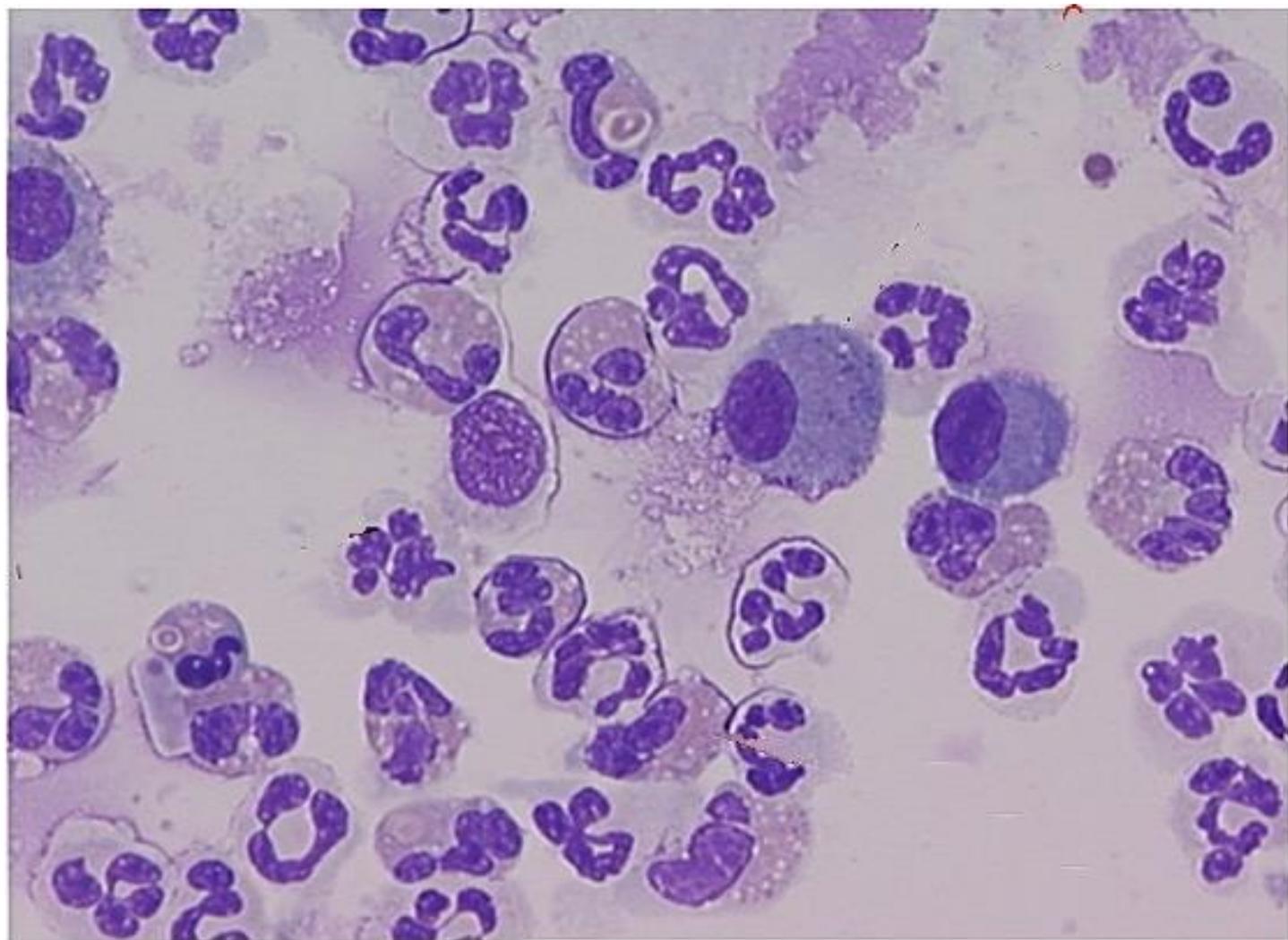
Tableau clinique

- insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante par œdème pulmonaire lésionnel (ALI = acute lung injury)
- formes les plus graves : SDRA (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte)
- Évolution possible vers la fibrose pulmonaire



LBA





Causes infectieuses

- Pneumocystis jiroveci
- Legionella
- Chlamydiase
- Tuberculose miliaire
- CMV, HSV, RSV, herpès zoster
- SARS-Cov2 (Covid-19)
- Aspergillose

Covid-19

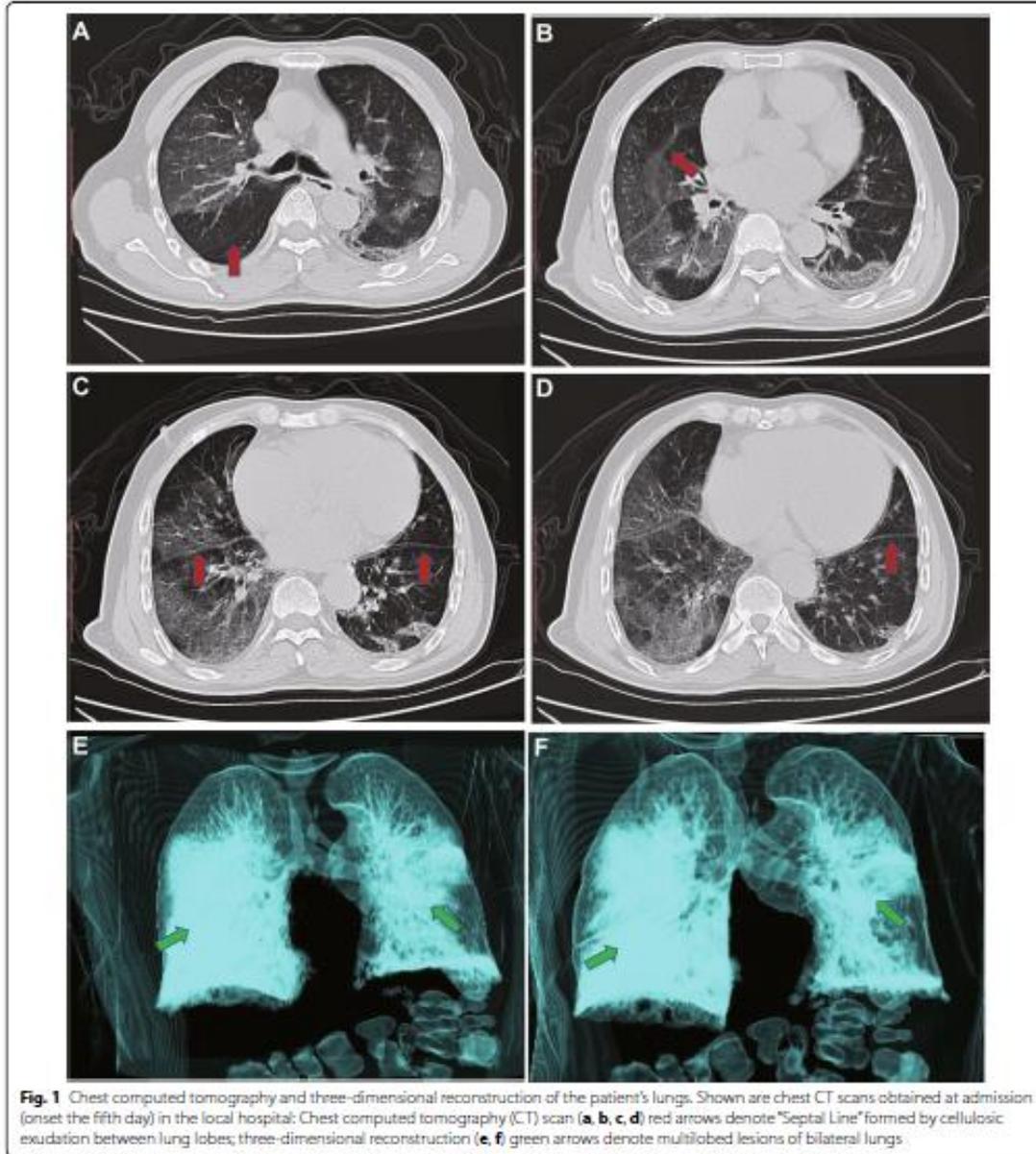
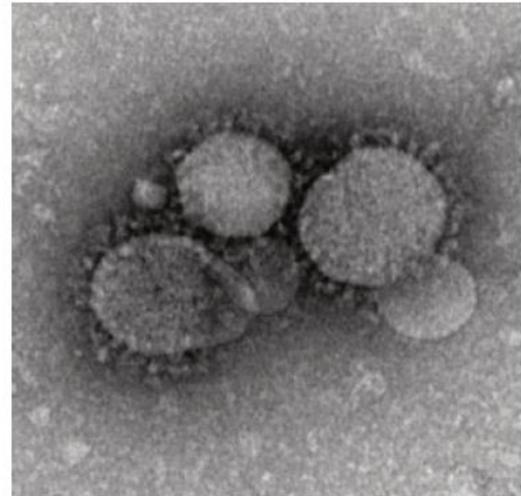


Fig. 1 Chest computed tomography and three-dimensional reconstruction of the patient's lungs. Shown are chest CT scans obtained at admission (onset the fifth day) in the local hospital: Chest computed tomography (CT) scan (a, b, c, d) red arrows denote "Septal Line" formed by cellulosic exudation between lung lobes; three-dimensional reconstruction (e, f) green arrows denote multilobed lesions of bilateral lungs

Coronavirus

- famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, allant du rhume banal au SDRA, et qui causent également un certain nombre de maladies chez l'animal.



- 3 formes graves chez l'homme:
 - SRAS (2003)
 - syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (2012)
 - Covid-19 (2019)

Variants

original : Wuhan (chinois)

α : anglais

β : brésilien

γ : sud-africain

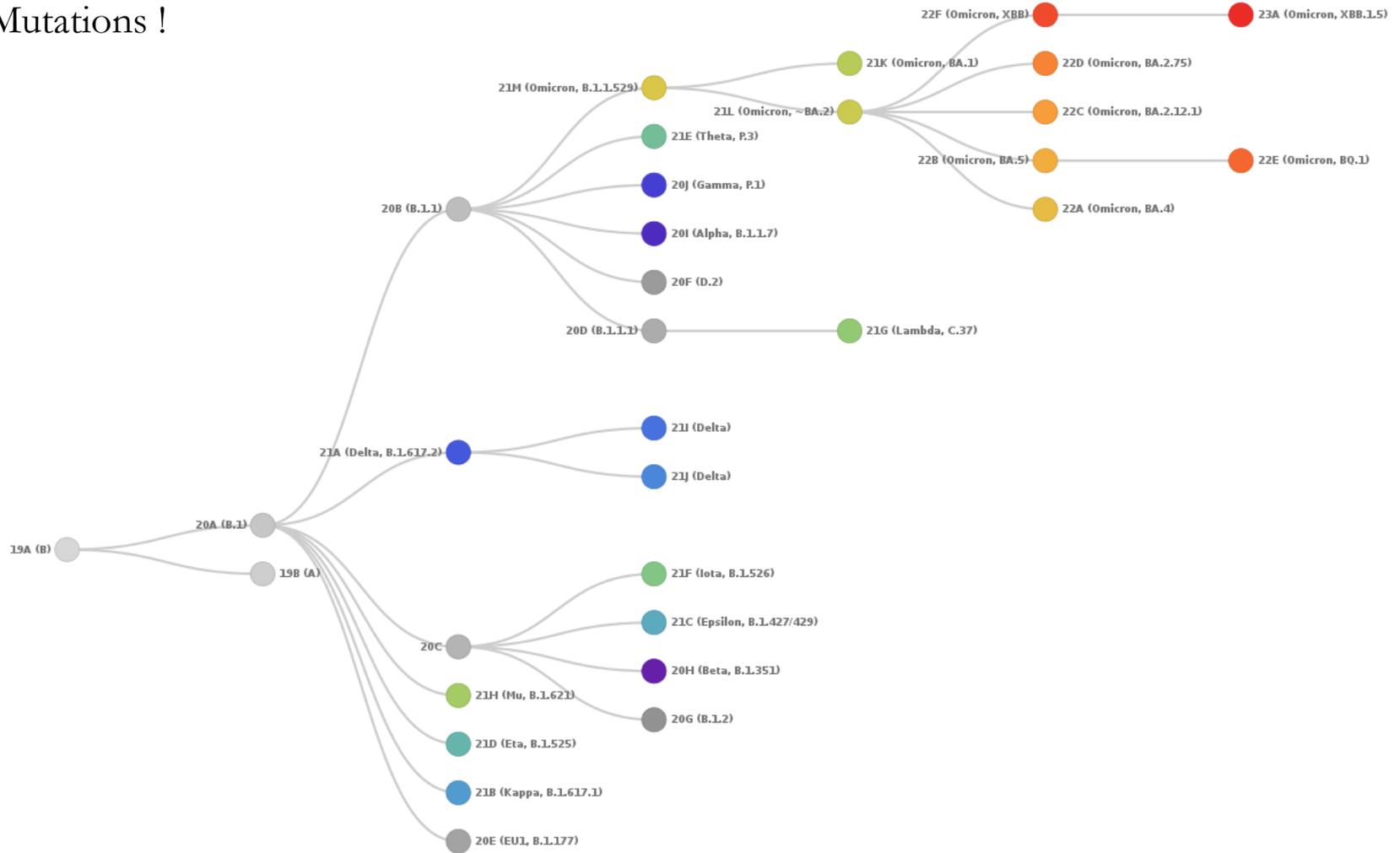
δ : indien

θ : sud-africain

sous-variants BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4

actuellement en Belgique : variant BA.4 prédominant

Mutations !



Covid-19: Symptômes

- Fièvre et signes respiratoires de type toux, sensation d'oppression et/ou douleur thoracique, avec parfois dyspnée (essoufflement).
 - Triade: toux + fièvre + dyspnée: 15 % des cas
- Durée de l'incubation : estimée à 4 à 6 jours mais peut aller jusqu'à 14 à 16 jours voire plus.
- Contagiosité : mal connu
- Symptômes les plus spécifiques: anosmie, agueusie
- Dans les cas plus graves : syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë, voire d'une défaillance multiviscérale pouvant entraîner le décès.

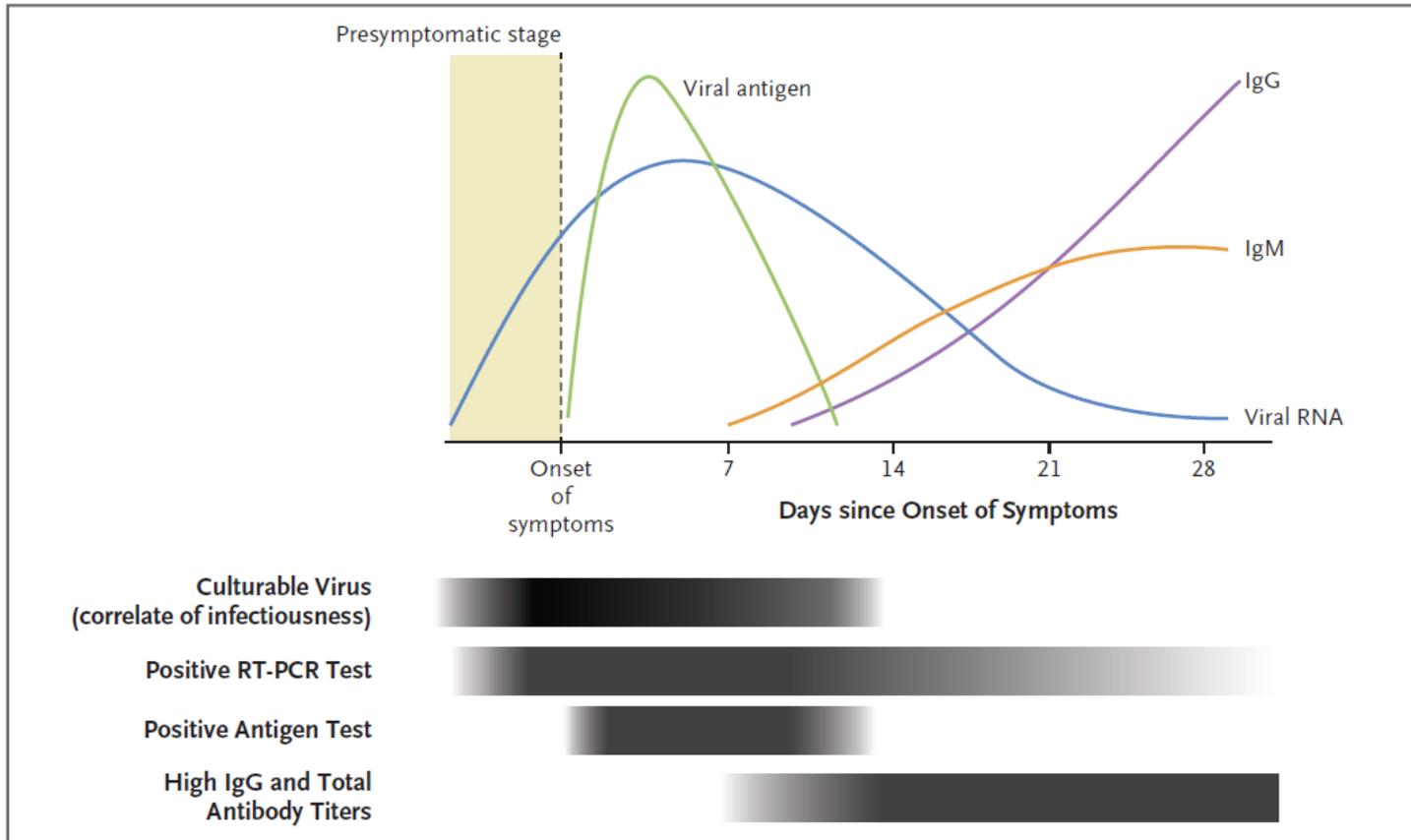


Figure 1. Pathophysiology and Timeline of Viremia, Antigenemia, and Immune Response during Acute SARS-CoV-2 Infection.

In some persons, reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) tests can remain positive for weeks or months after initial infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), but this positivity rarely indicates replication-competent virus that can result in infection.

5 phases (pas toutes obligatoires)

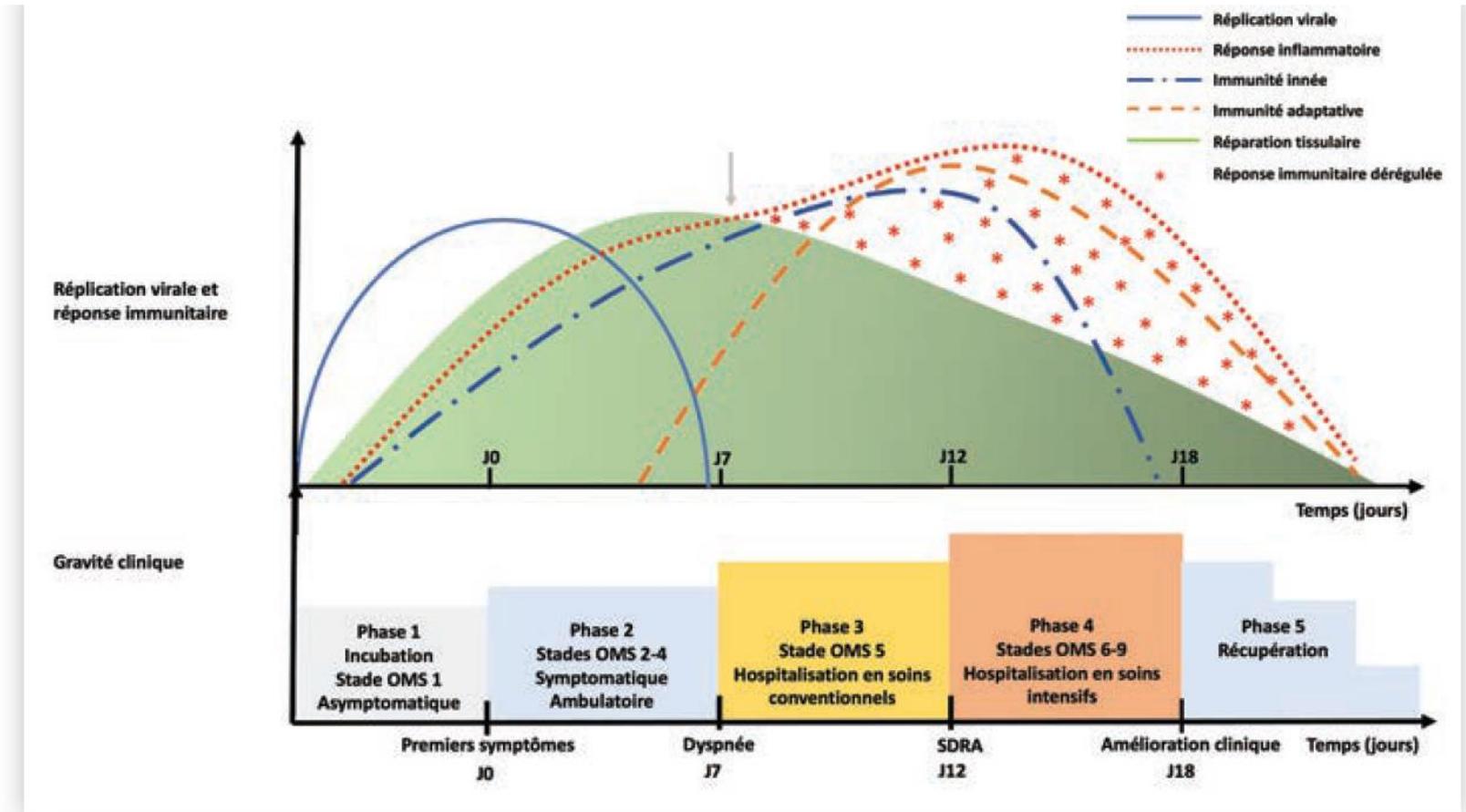


Figure. Évolution de la gravité clinique, de la réplication virale et de la réponse inflammatoire en fonction du temps après l'infection par le SARS-CoV-2. La réponse immunitaire de l'hôte (composée des réponses innée et adaptative) est dite dérégulée dès lors qu'elle surpasse les capacités de réparation tissulaire, généralement après 7 jours de symptômes (flèche). Elle induit alors des dommages tissulaires responsables de l'aggravation clinique, qu'il est possible de diviser en stades OMS. OMS : Organisation mondiale de la santé ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après les références 1 et 9).

Traitement chez l'immunodéprimé : règles belges

Patients sévèrement immunodéprimés (déf. Sciensano)

- Hémopathie maligne
- Cancer solide activement traité par chimiothérapie cytotoxique
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Thérapies de déplétion lymphocytaire B depuis moins d'un an (p. ex. rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab)
- Déficit immunitaire primaire
- VIH avec CD4 <200/mm³ et/ou charge virale détectable
- Traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T)
- Médicaments immunosuppresseurs tels que des agents antiprolifératifs (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine, etc.), des agonistes des CTLA-4 (abatacept), des inhibiteurs de JAK (baracitinib, ruxolitinib, tofacitinib, etc.)
- Traitement chronique par fortes doses de corticostéroïdes (> 20 mg de prednisolone ou équivalent par jour) ou de méthotrexate (> 20 mg par semaine)
- Hémodialyse et dialyse péritonéale.

Antiviraux

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

En Belgique : proposés aux **patients sévèrement immunodéprimés**, à haut risque d'évolution vers une maladie sévère

Clinical category	Supportive Care	Additional therapy (Strength of recommendation - GRADE)
Prophylaxis against COVID-19	Preventive treatment in adjunction to vaccination	Evusheld® (or any other mAB) is no longer recommended in severely immunocompromised patients because of <i>in-vitro</i> inefficacy against the currently circulating variants, (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population).
<p>Confirmed mild or moderate COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mild disease: symptoms of COVID-19 without lower respiratory tract involvement such as dyspnea or abnormal chest imaging ➤ Moderate disease: clinical or radiological evidence of lower respiratory tract disease and SpO2 ≥94% or does not require supplemental oxygen 	Symptomatic treatment	<p>mABs should currently not be administered for therapeutic use because in-vitro data shows inefficacy against current circulating Omicron variants.</p> <p>Antivirals should be proposed to severely immunocompromised patients, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed AS EARLY AS POSSIBLE (targeting < 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence) • Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days (conditional recommendation, low quality of evidence) • Molnupiravir (Lagevrio®) is no longer recommended nor available. <p>The safety and efficacy of these treatments have hardly been evaluated in immunocompromised patients.</p>

La sécurité et l'efficacité de ces traitements n'ont guère été évaluées chez les patients immunodéprimés.

Règles d'isolement (Be)

Fin de l'isolement	Pour qui ?	Remarques
7j après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique <i>Ensuite 3 jours de port continu du masque en intérieur + limitation stricte des contacts</i>	Patients ambulatoires en isolement à domicile	7j après le prélèvement du test pour les patients asymptomatiques Y compris les patients sortis de l'hôpital <14j après l'apparition des symptômes Excepté les patients dans les collectivités résidentielles.
10j après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique	Résidents MRS	
14j après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique	Patients hospitalisés à cause de COVID	Excepté des patients nécessitant des soins intensifs.
min. 3j sans fièvre + amélioration clinique + 21j* après l'apparition des symptômes OU 14j après l'apparition des symptômes ET PCR 2x <10 ⁵ copies/mL avec un intervalle de 24 h minimum	Soins intensifs	Une approche fondée sur les tests et les symptômes peut être choisie. *28 jours si le patient est encore intubé.
21j après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique	Gravement immunodéprimé	Consultation pluridisciplinaire - Variations possibles au cas par cas – Envisager la sérologie et la PCR répétée

Causes non infectieuses

- toxicité médicamenteuse: MTX, BLM, MMC, IL-2, inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteur des points de contrôle immunitaire
- pneumonie radique
- hémorragie alvéolaire
- protéinose alvéolaire
- lymphangite carcinomateuse, leucostase pulmonaire
- œdème pulmonaire cardiogénique
- œdème pulmonaire lésionnel (→ SDRA)
- pneumopathie interstitielle idiopathique (greffe de moelle osseuse)
- pneumopathie aux leucoagglutinines (transfusion)

VOLUME 35 · NUMBER 7 · MARCH 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy

Jarushka Naidoo, Xuan Wang, Kaitlin M. Woo, Tunc Iyriboz, Darragh Halpenny, Jane Cunningham, Jamie E. Chaft, Neil H. Segal, Margaret K. Callahan, Alexander M. Lesokhin, Jonathan Rosenberg, Martin H. Voss, Charles M. Rudin, Hira Rizvi, Xue Hou, Katherine Rodriguez, Melanie Albano, Ruth-Ann Gordon, Charles Leduc, Natasha Rekhtman, Bianca Harris, Alexander M. Menzies, Alexander D. Guminiski, Matteo S. Carlino, Benjamin Y. Kong, Jedd D. Wolchok, Michael A. Postow, Georgina V. Long, and Matthew D. Hellmann

5 %

Table 1. Patients Who Received Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Two Institutions: Complete Patient Database

	MSKCC, No. (%)	MIA, No. (%)
No. of patients	578	337
Single agent v combination		
Monotherapy	441 (76)	275 (82)
Combination	137 (24)	62 (18)
PD-1 v PD-L1		
PD-1	405 (70)	337 (100)
PD-L1	173 (30)	0
Primary cancer type		
Non-small-cell lung carcinoma	209	0
Metastatic melanoma	195	337
Renal cell carcinoma	24	0
Hematologic malignancy	35	0
Bladder carcinoma	30	0
Pancreatic carcinoma	18	0
Breast carcinoma	14	0
Head and neck squamous carcinoma	10	0
Sarcoma	7	0
Colorectal carcinoma	6	0
Gastroesophageal carcinoma	12	0
Ovarian carcinoma	7	0
Hepatocellular carcinoma	4	0
Prostate carcinoma	3	0
Anal carcinoma	2	0
Small-cell lung carcinoma	2	0
Pneumonitis		
No	551 (95)	321 (95)
Yes	27 (5)	16 (5)

NOTE. Patients who received either an anti-PD-1 or an anti-PD-L1 monoclonal antibody either as monotherapy or in combination with anti-CTLA-4 monoclonal antibody.

Abbreviations: CTLA-4, cytotoxic T-cell lymphocyte-4; MIA, Melanoma Institute of Australia; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1, programmed death-1; PD-L1, programmed death ligand 1.

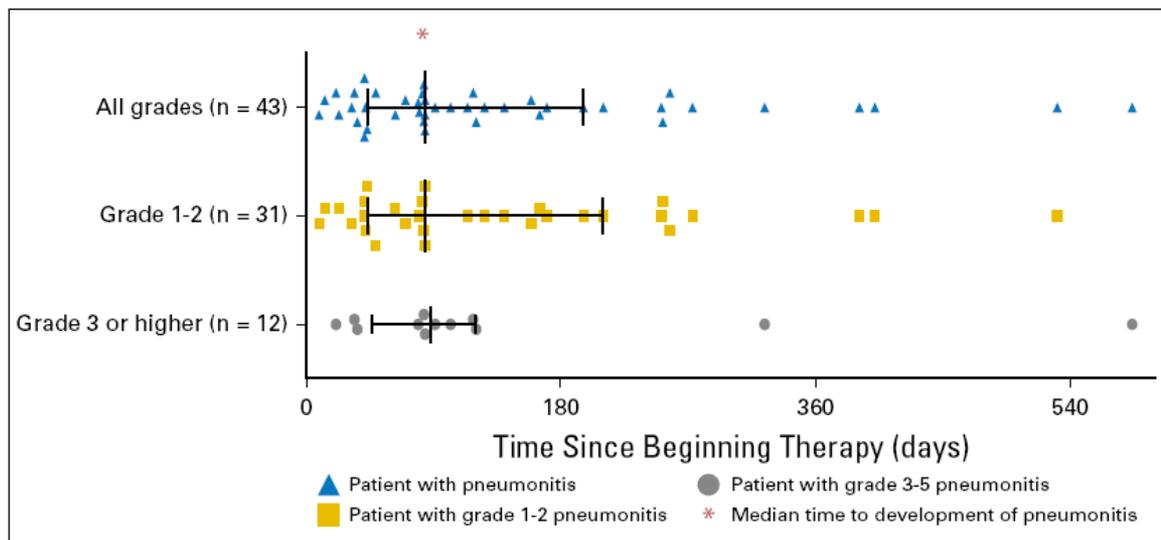
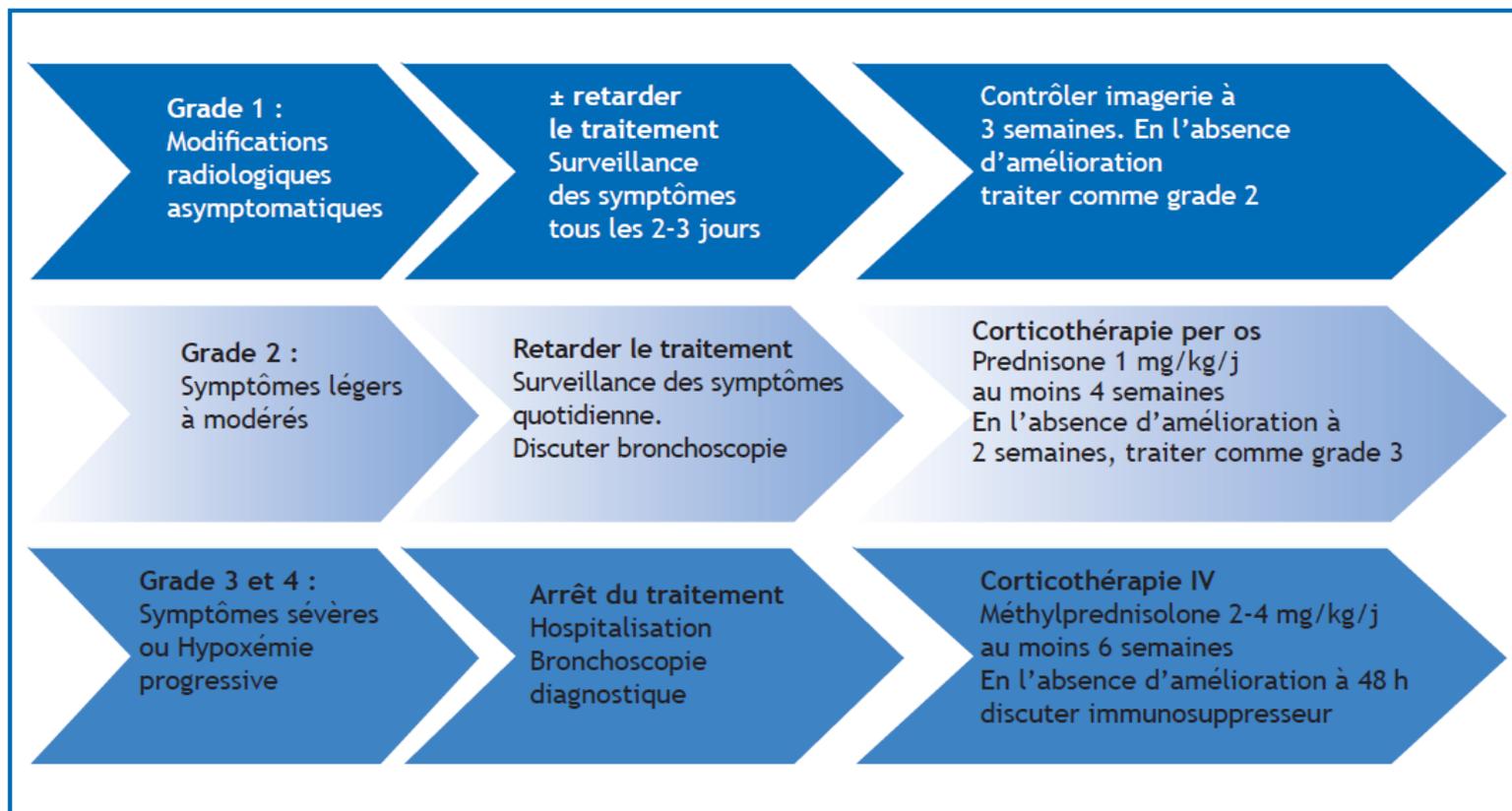


Fig 1. Time from first dose of anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy to date of pneumonitis event stratified by grade, with interquartile range and median values shown.

Toxicité inhibiteurs point de contrôle immunitaire

Tableau 1. Recommandations pour la prise en charge de la toxicité pulmonaire des « inhibiteurs de point de contrôle » (d'après [16]).



Traitement

- Étiologique
- Soutien : oxygénothérapie, VNI, VMI

Les épanchements pleuraux

Tableau

- Dyspnée, toux, douleurs thoraciques, anxiété
- à l'examen: matité, souffle pleural, silence auscultatoire
- Si massif:
 - détresse respiratoire
 - atélectasie pulmonaire sous-jacente
 - déplacement cardiaque: arythmies
 - tamponnade si bilatéral
 - anémie, choc hémorragique si ép. hémorragique

Etiologies chez le cancéreux

NEOPLASIQUE:

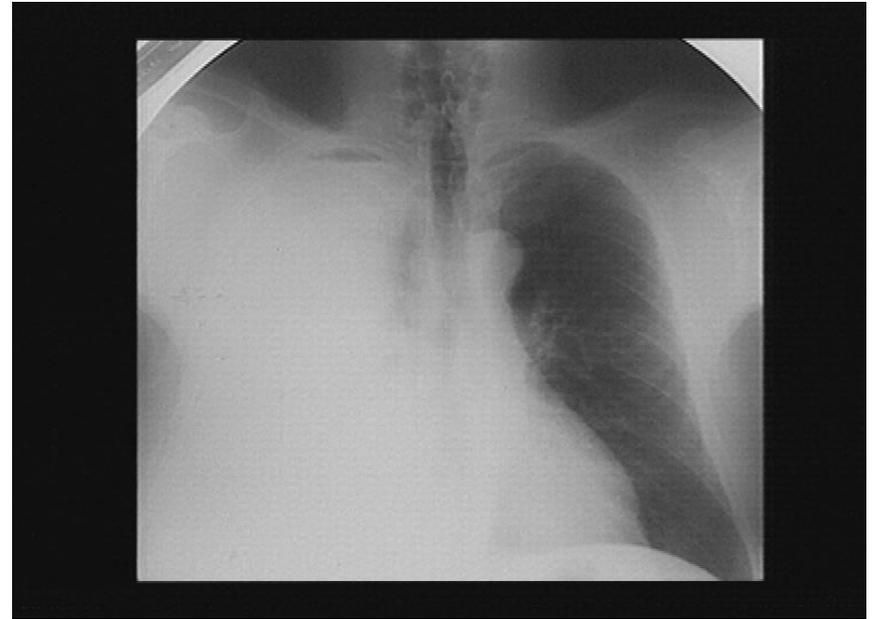
- Primitive :
 - adénocarcinome pleural
 - mésothéliome
 - sarcome de Kaposi
 - lymphome
- Métastatique :
 - cancer bronchique
 - autre

NON NEOPLASIQUE:

- infections bactériennes
- tuberculose
- insuffisance cardiaque
- surcharge hydrique
- hypoprotéïnémie
- syndrome de fuite capillaire
- syndrome cave sup
- infarctus pulmonaire
- réaction à atélectasie

Abord diagnostique

- RX thorax
- TDM thorax
- ponction pleurale avec analyse du liquide: protéines, glucose LDH, cellules, cytologie, microbiologie, marqueurs
- biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams
- thoracoscopie





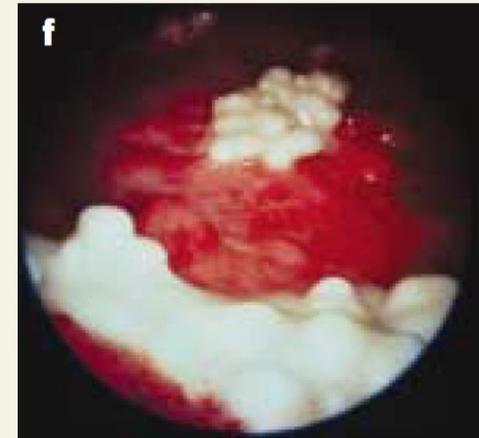
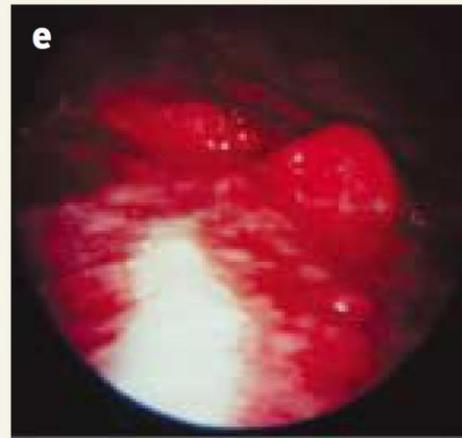
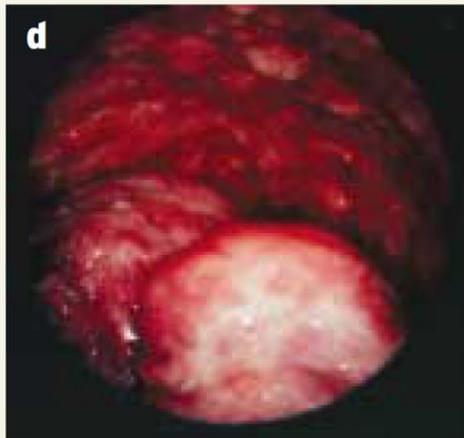
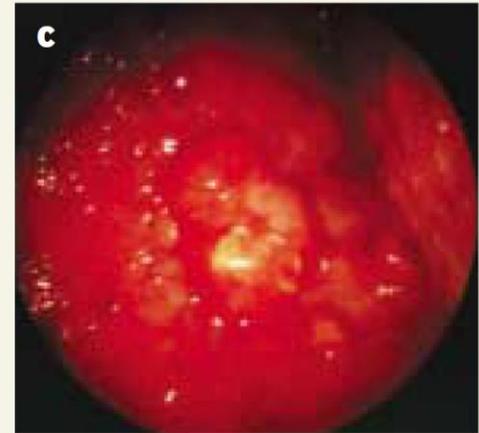
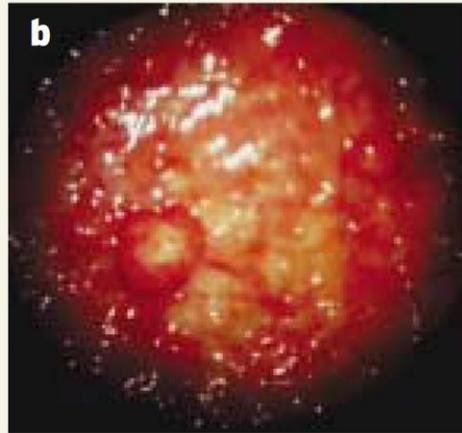
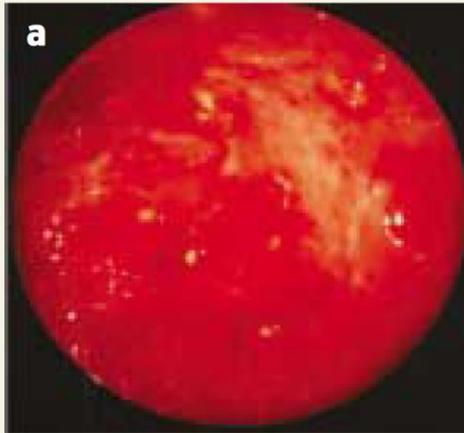


Figure 3 Aspects endoscopiques du mésothéliome (Dr A. Jéhan, CHU de Caen).

a. Aspect d'inflammation rouge de la plèvre pariétale avec granulations néoplasiques.

b. Nodules multiples.

c. Bourgeons multiples

d. Aspect en grappe de raisins avec bourgeons multiples

e. Plaque pleurale (blanche) bénigne au premier plan et bourgeons néoplasiques

f. Plaques pleurales épaisses blanches, avec, entre elles, infiltration, lymphangite et nodules néoplasiques.

Abord thérapeutique

- Spécifique : traitement de la cause
- Symptomatique : contrôle de la formation de l'épanchement pleural :
 - ponction-vidange
 - pleurodèse
 - pleurectomie

L'obstruction des voies aériennes

détresse respiratoire par compression/obstruction

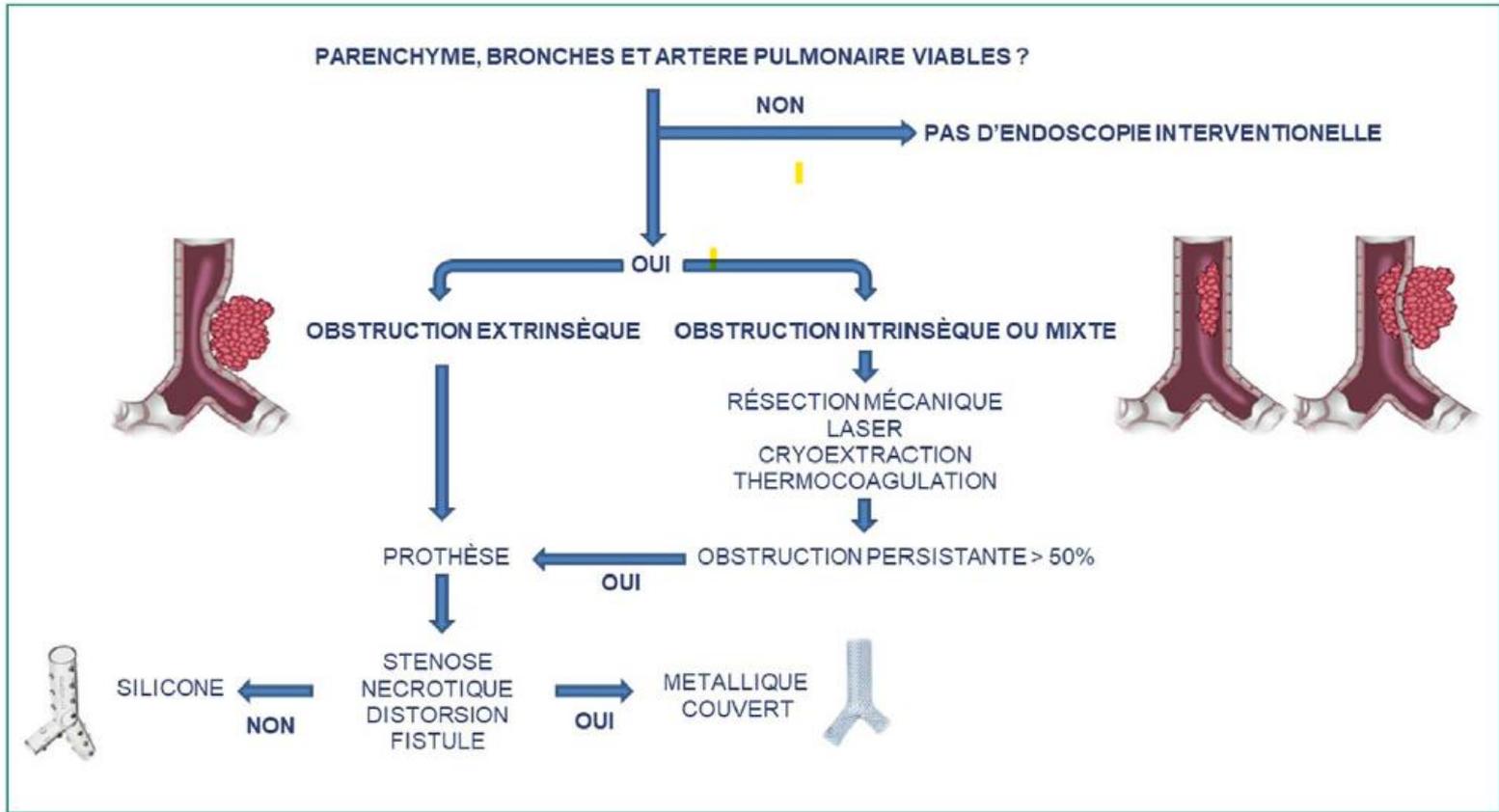
- Infiltration tumorale **endoluminale**: larynx, trachée, grosse bronche
- Compression **extrinsèque** des voies respiratoires par une tumeur ou une hémorragie

Tableau

- Toux inefficace, encombrement
- Anxiété et peur de mort imminente
- Confusion (hypoxémie)
- Troubles des échanges gazeux
- Intolérance à l'effort
- Stridor

Selon le siège de l'obstruction

- au niveau laryngé : **dyspnée inspiratoire**, tirage, cornage
- au niveau trachéobronchique : **dyspnée expiratoire**, tirage, stridor, atélectasie, pneumonie post-obstructive



<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.11.084>

0761-8425/© 2022 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

syndrome obstructif

Etiologie tumorale

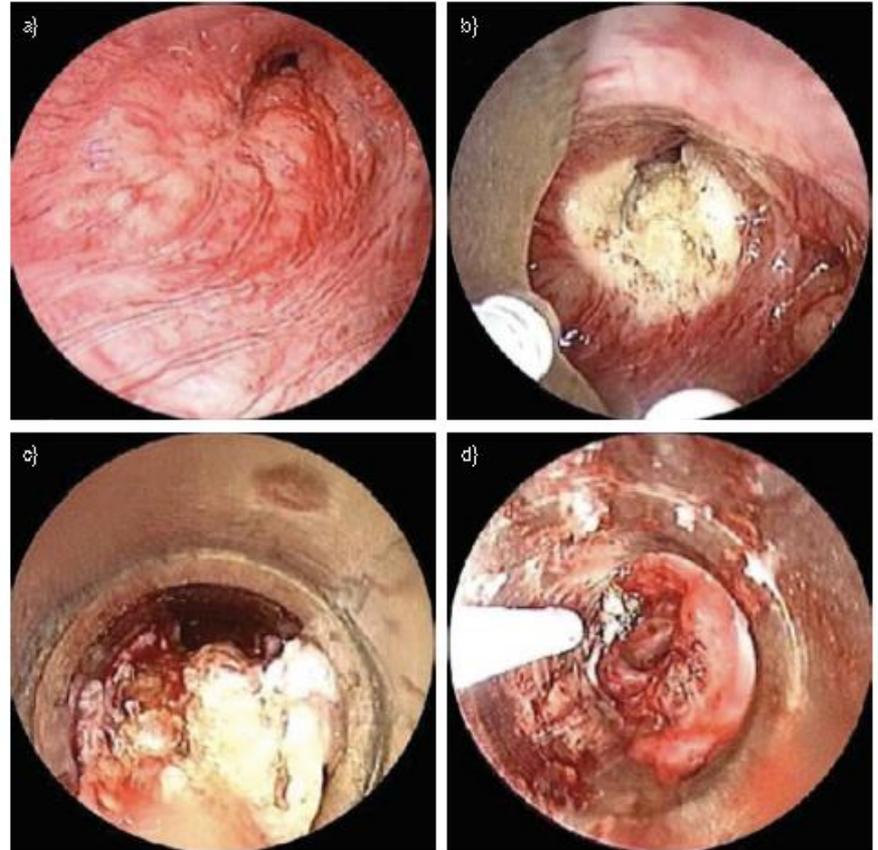
obstructive :

- électrocoagulation,

laser

- chimiothérapie,

radiothérapie



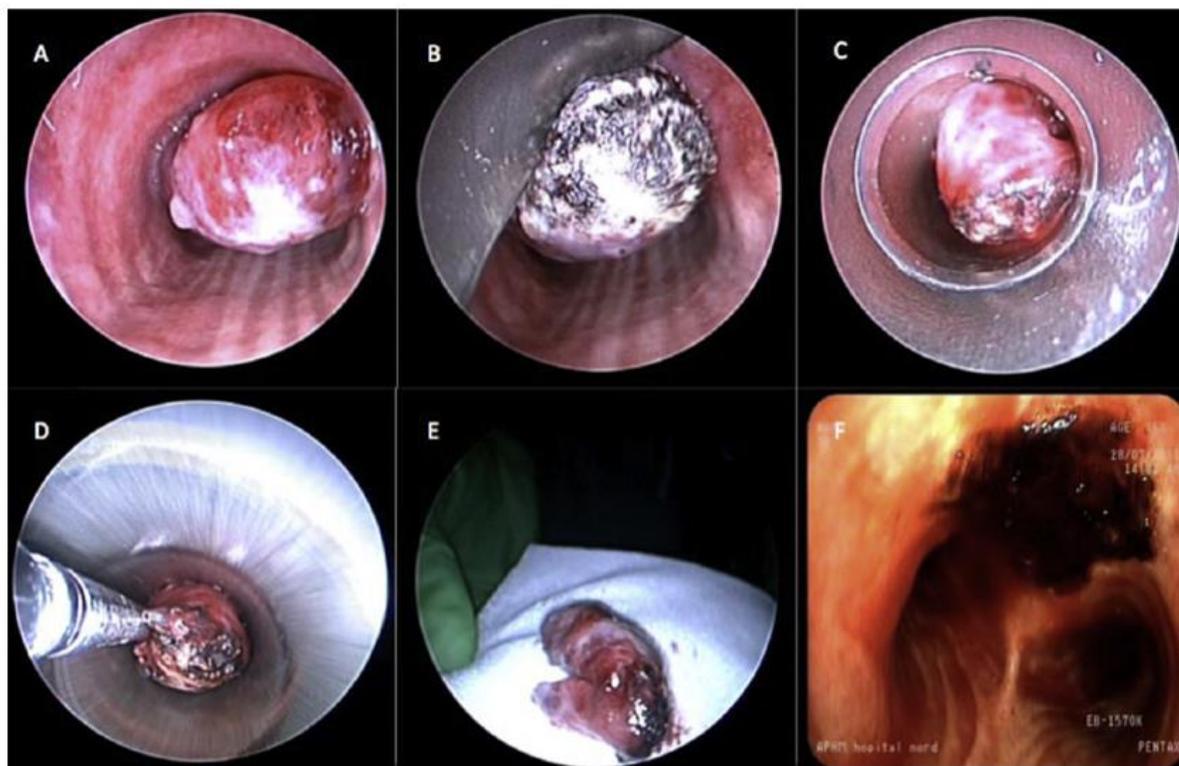


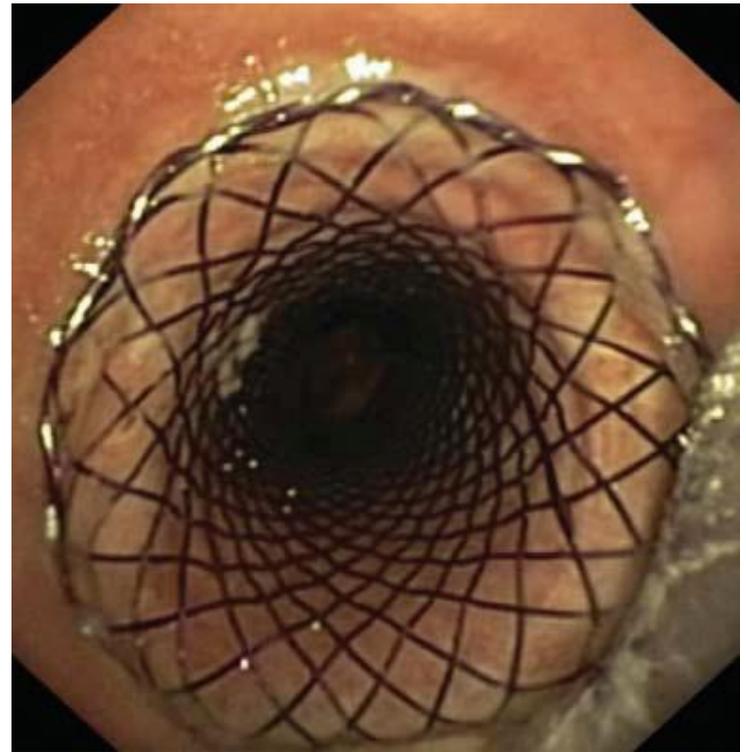
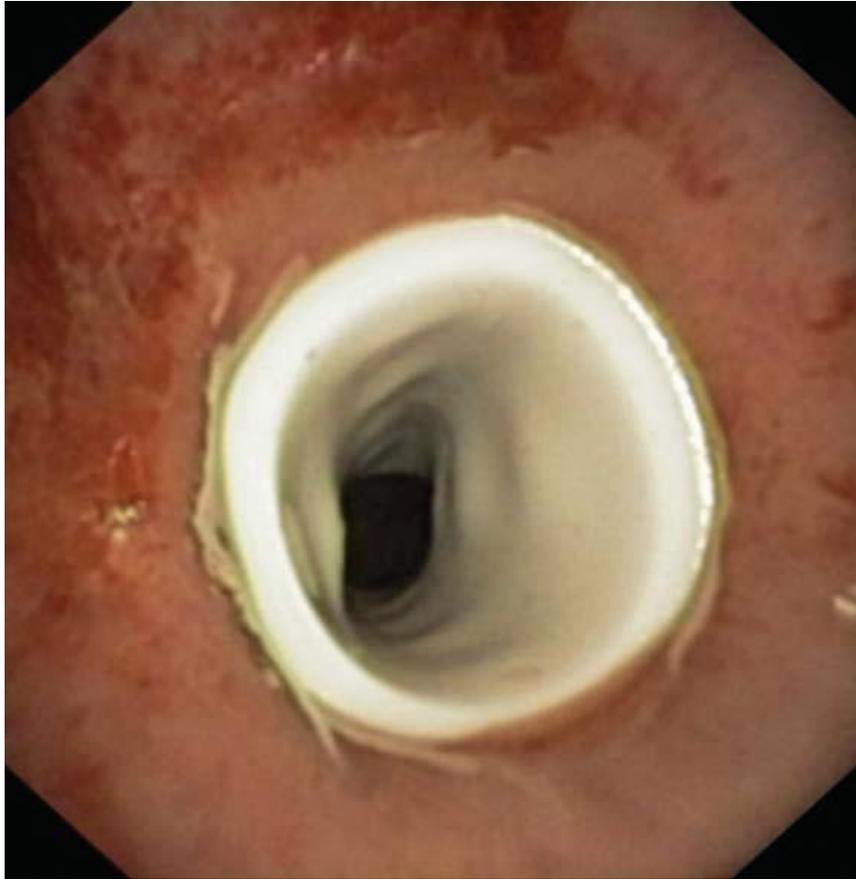
Figure 3. Les différentes étapes de la désobstruction mécanique laser assistée. A. Tumeur endotrachéale. B. Dévascularisation au laser. C. Résection mécanique à l'aide du bec du BR. D et E. Ablation d'un volumineux fragment tumoral à la pince rigide. F. Carbonisation de la base d'implantation tumorale au laser.

syndrome compressif

Etiologie tumorale
compressive :

- prothèse
endobronchique
- chimiothérapie,
radiothérapie





Œdème pulmonaire
hémodynamique et atteinte
cardiaque

Classification atteintes cardiaques

tableau clinique:

- atteinte péricardique
- arythmie
- **insuffisance cardiaque**
- complication coronaire

facteur causal:

- envahissement néoplasique
- **atteinte toxique**
- complication infectieuse
- phénomène paranéoplasique

Complications cardiovasculaires et chimiothérapies

Tableau 1 Incidence des épisodes d'insuffisance cardiaque en fonction de la chimiothérapie prescrite.

Chimiothérapie	Incidence
Doxorubicine	3 à 26 %
Épirubicine	0,9 à 3,3 %
Idarubicine	5 à 18 %
Cyclophosphamide	7 à 28 %
Docétaxel	2,3 à 8 %
Bévacizumab	1,7 à 3 %
Sunitinib	2,7 à 11 %

Table 1. Anthracycline Cardiotoxicity

Agent	Conversion Factor	Level of 5% Incidence of Cardiotoxicity
Doxorubicin	1	450 mg
Daunorubicin	0.5	900 mg
Epirubicin	0.5	935 mg
Idarubicin	2	225 mg
Mitoxantrone	2.2	200 mg

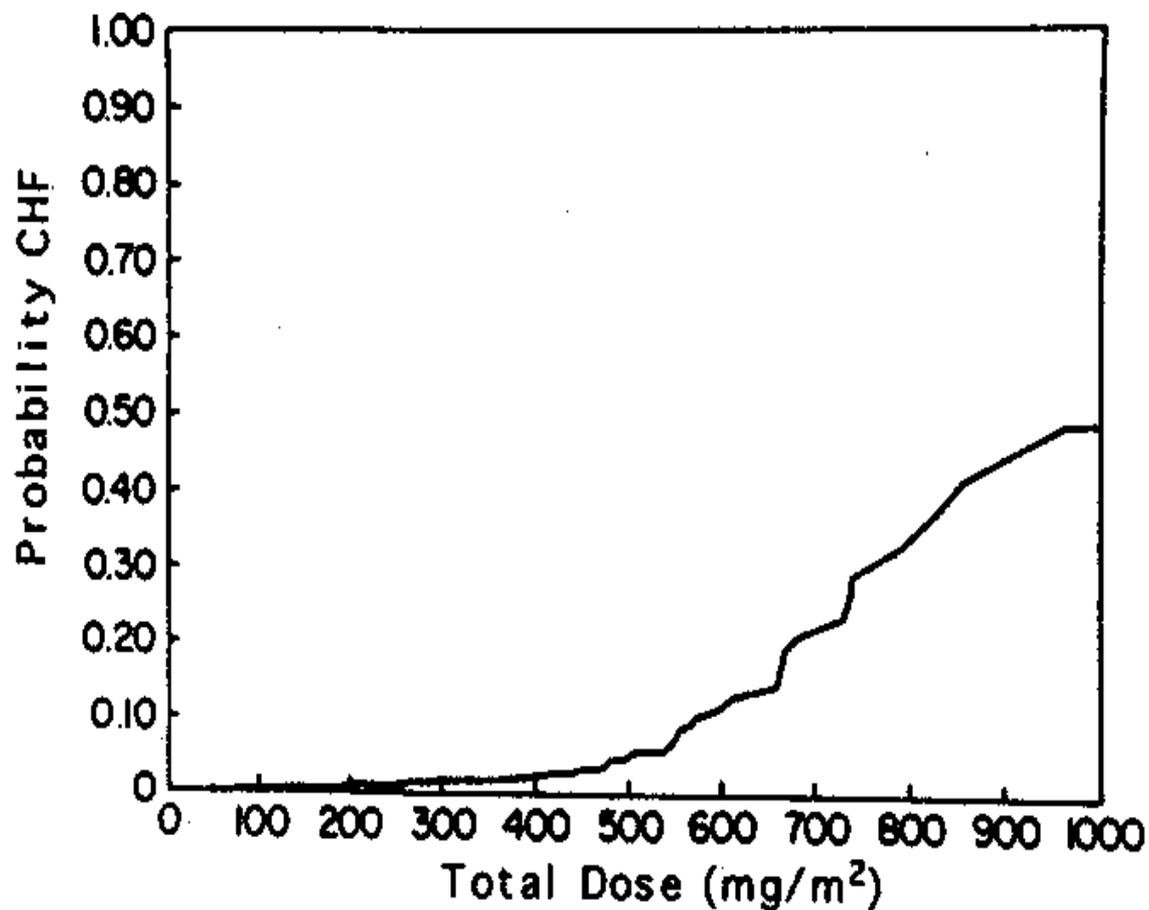
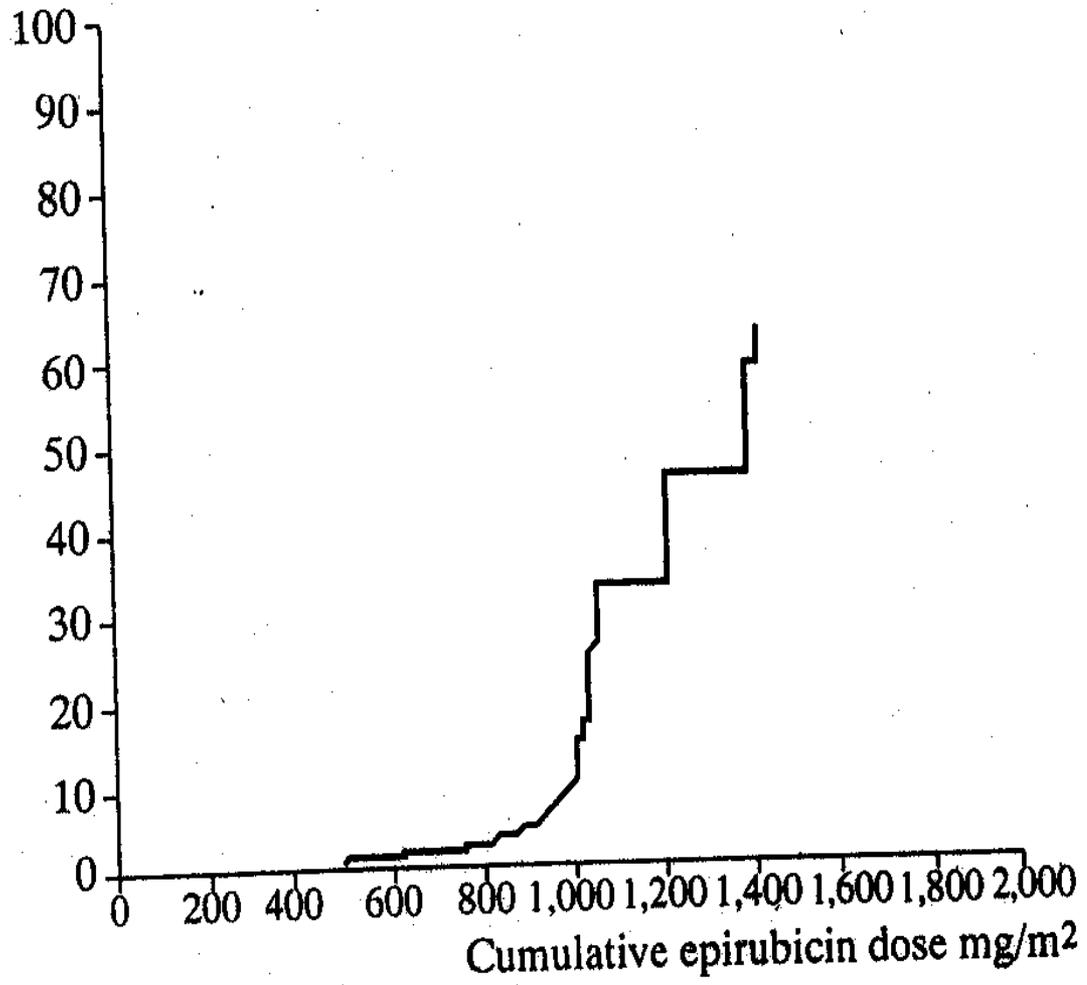


Figure 1. Cumulative probability of developing doxorubicin-induced congestive heart failure (CHF) plotted against total cumulative dose of doxorubicin in all patients receiving the drug (3941 patients; 88 cases of congestive heart failure). Reproduced from Von Hoff and colleagues (6) with permission of *Annals of Internal Medicine*.

The risk of CHF %



VOLUME 22 · NUMBER 2 · JANUARY 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Clinical Cardiac Tolerability of Trastuzumab

Edith A. Perez and Richard Rodeheffer

From the Division of Hematology and
Oncology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL;
and the Division of Cardiovascular Dis-

A B S T R A C T

Table 1. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction

	Type I (myocardial damage)	Type II (myocardial dysfunction)
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course, response to CRCD therapy	May stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2-4 months (reversible)
Dose effects	Cumulative, dose related	Not dose related
Mechanism	Free radical formation, oxidative stress/damage	Blocked ErbB2 signaling
Ultrastructure	Vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	No apparent ultra structural abnormalities
Noninvasive cardiac testing	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive, may result in intractable heart failure and death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge; additional data needed
Effect of late sequential stress	High likelihood of sequential stress related cardiac dysfunction	Low likelihood of sequential stress-related cardiac dysfunction

Abbreviation: CRCD, chemotherapy-related cardiac dysfunction.

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 4964–4977

doi:10.1093/eurheartj/ehab618

META-ANALYSIS

Heart failure and cardiomyopathies

Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis

Charles Dolladille ^{1†}, **Julia Akroun**^{2†}, **Pierre-Marie Morice** ³,
Anne Dompnmartin², **Emilien Ezine** ², **Marion Sassier**⁴, **Angélique Da-Silva** ⁵,
Anne-Flore Plane⁶, **Damien Legallois** ⁷, **Jean-Mathieu L'Orphelin**², and
Joachim Alexandre ^{1*}

¹Normandie Univ, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, Rue des Rochambelles, Caen F-14000; CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Department of Pharmacology, Pharmacoepidemiology unit, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France;

²CHU de Caen Normandie, Department of Dermatology, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ³Normandie Univ, UNICAEN, INSERM U1086 ANTICIPE, Team 2 'Biology and Innovative Therapeutics for Ovarian Cancers' (BioTICLA), Avenue du Général Harris, Caen F-14000; CHU de Caen Normandie, Department of Pharmacology, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ⁴Department of Pharmacology, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ⁵Comprehensive Cancer Center F. Baclesse, Breast cancer unit, Unicancer, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue du Général Harris, Caen F-14000, France; ⁶Department of Cardiology, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; and

⁷Normandie Univ, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, Rue des Rochambelles, Caen F-14000, France; CHU de Caen Normandie, Department of Cardiology, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France



Systematic review & Meta-analysis of RCTs
(Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane CRCT)
Any study w/ an ICI arm & a control arm
Primary outcome: **risk of CV irAEs**



48 RCTs



29,592 pts



6.6-32.8 months

Median follow-up



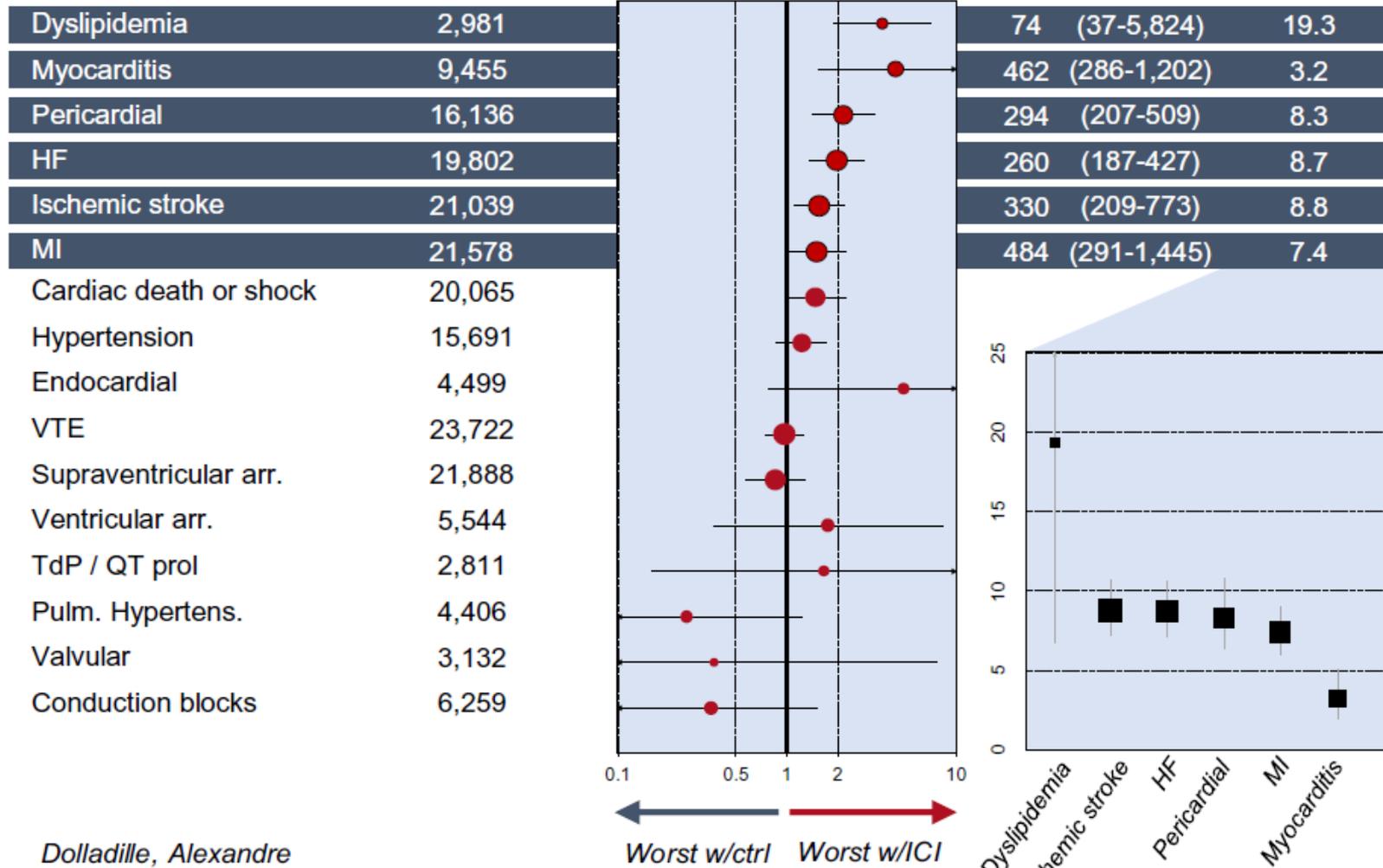
Diseases & Risk factors



Peto OR (95%CI)

Number needed to harm (95%CI)

Incidence (per 1000pts)



Dolladille, Alexandre

L'anémie

Définition anémie sévère

= hémoglobinémie < 7 g/dL

Rechercher la cause

par défaut de production de GR (centrale)

- **aplasie médullaire**
- carence en fer, vit B12, acide folique
- médicamenteuse (chimiothérapie)
- myélophthisie (envahissement médullaire)
- inflammatoire (cancer)
- hypothyroïdie

par perte ou destruction périphérique

- hémorragies
- hémolyse
- hypersplénisme

Faire les prélèvements adéquats si possible avant transfusion

- EHC + réticulocytose
- urée, créatinine
- bilirubinémie, LDH, haptoglobine, Coombs
- tests inflammatoires (VS, CRP...)
- fer sérique, TIBC, ferritine
- vit B12, folates
- tests thyroïdiens
- moelle osseuse

Traitement

- Sous monitoring en cas d'intolérance
- Transfusion de globules rouges concentrés : selon seuil
- Prévention (en cas de chimiothérapie et surtout lors de traitement par dérivés du platine): administration d'érythropoïétine.