

Douleur thoracique

Situations d'urgence

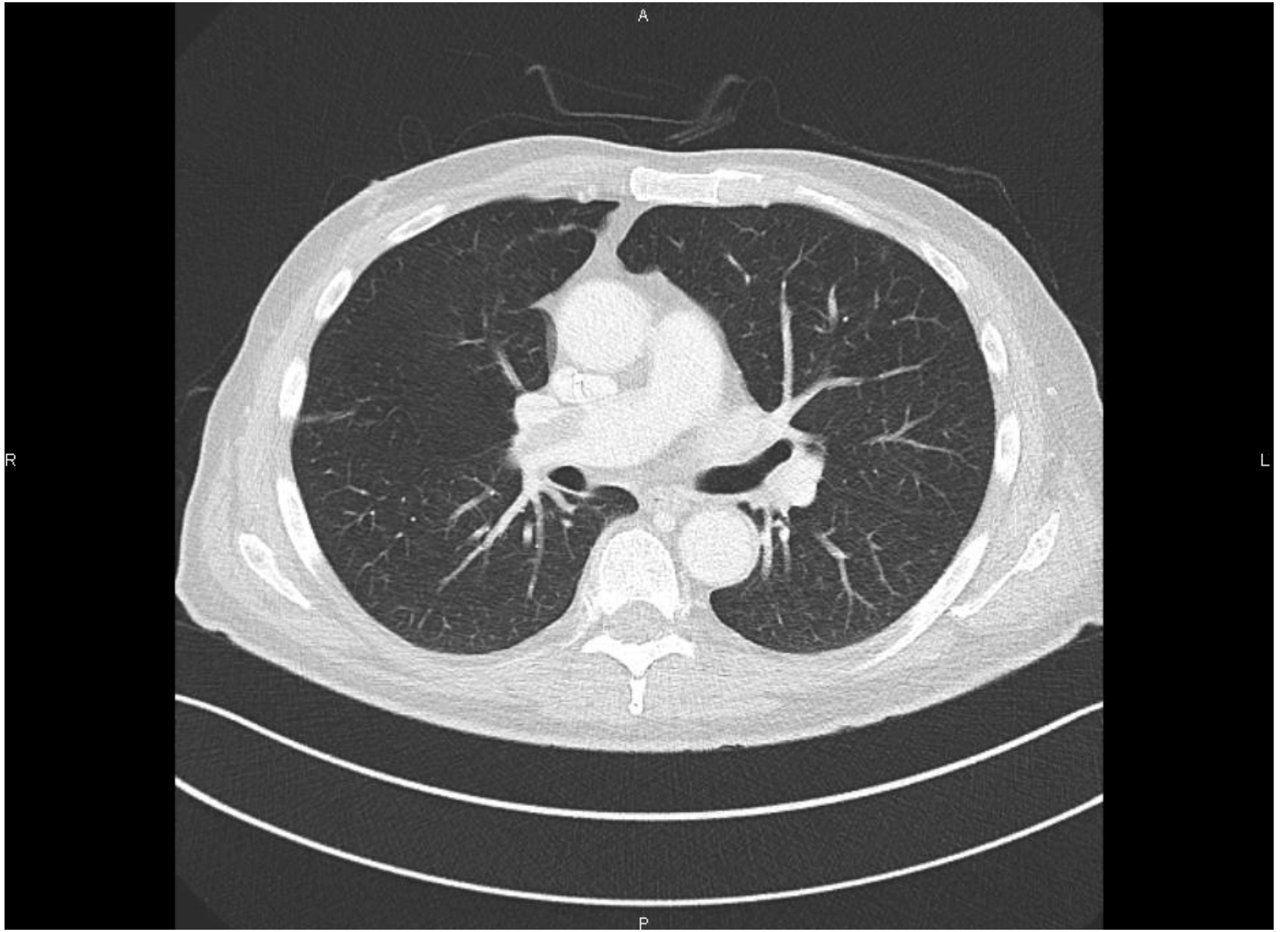
- Angor & infarctus myocardique
- Embolie pulmonaire
- Pneumothorax
- Dissection aortique
- Péricardite aiguë

Embolie pulmonaire et thrombose veineuse



La présentation clinique peut être **très variable**

- dyspnée aiguë
- douleurs thoraciques
- hémoptysie
- arrêt cardiaque
- choc obstructif
- dyspnée chronique
- fièvre d'origine indéterminée
- syndrome inflammatoire



R



A

P

I

Score révisé de Genève d'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU SCORE	
VARIABLE	POINTS
Facteurs de risque	
Âge > 65 ans.....	1
Antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.....	3
Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur dans le mois précédent.....	2
Cancer solide ou hématologique actif ou en rémission depuis moins d'un an.....	2
Symptômes	
Douleur unilatérale d'un membre inférieur.....	3
Hémoptysie.....	2
Signes cliniques	
Fréquence cardiaque	
→ 75-94 batt/min.....	3
→ ≥ 95 batt/min.....	5
Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur.....	4
PRÉVALENCE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE SELON LA VALEUR DU SCORE	
VALEUR DU SCORE	PRÉVALENCE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE (%)
0 à 3 (probabilité faible).....	8 à 9
4 à 10 (probabilité intermédiaire).....	27 à 28
≥ 11 (probabilité forte).....	72 à 74

Tableau 2. Score révisé de Genève d'après la réf. 1. Prévalence de l'embolie pulmonaire dans les populations étudiées : 23 à 26 %.

Rapports de vraisemblance

Test	Rapports de vraisemblance	
	positif	négatif
	VP/FP	FN/VN
	Se/1-Sp	1-Se/Sp
D-Dimères	1,5 – 2,5	0,13
Angioscanner spiralé	21	0,1
Scintigraphie pulmonaire		
- normale	0,05	
- faible probabilité	0,36	
- probabilité intermédiaire	1,2	
- forte probabilité	18,3	

Facteurs de risque

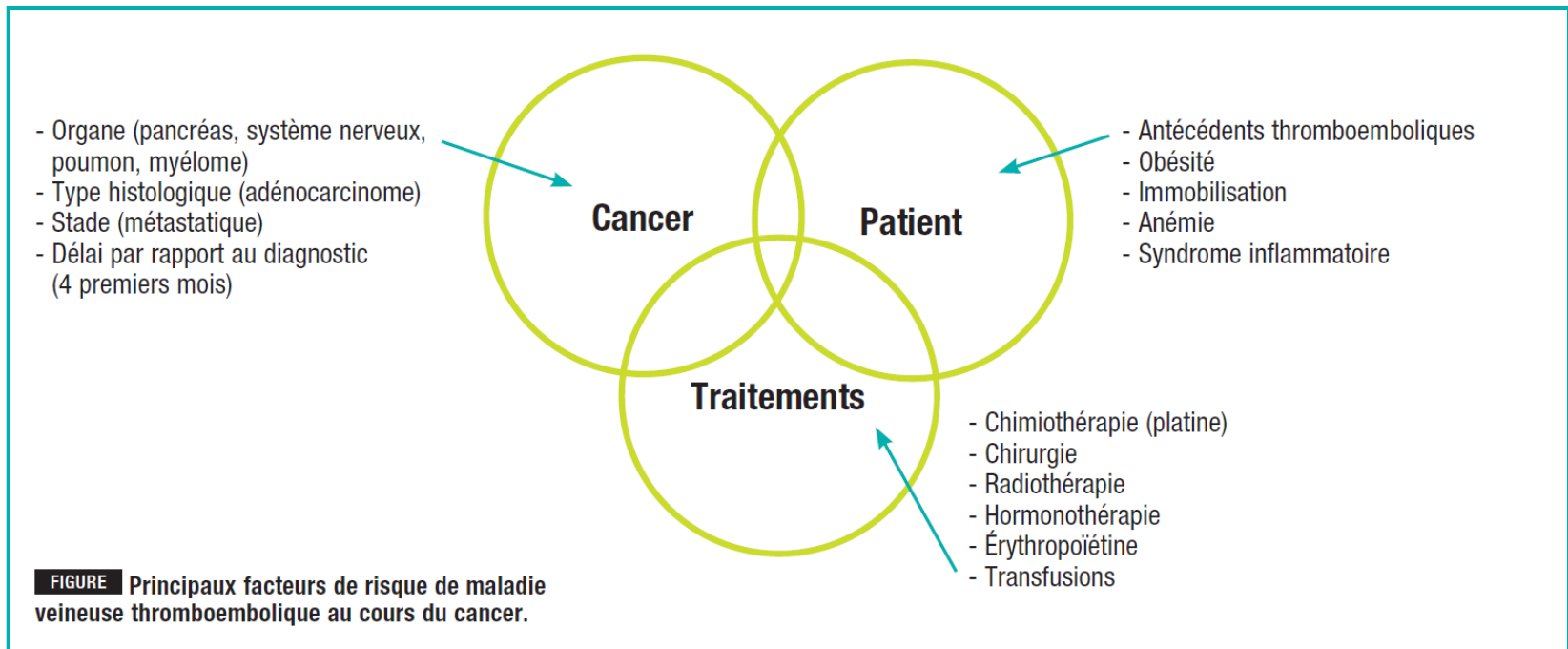


Tableau 3 Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique.

Facteurs de risque majeurs (odds-ratio > 10)

Âge

Fracture de hanche ou de la jambe

Chirurgie de la hanche ou du genou

Chirurgie générale majeure

Polytraumatismes

Traumatisme médullaire

Facteurs de risque faibles ou modérés

Chirurgie arthroscopique

Cathéters veineux centraux

Chimiothérapie

Insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire

Traitement hormonal

Cancer, syndromes myéloprolifératifs, hémoglobinurie paroxystique nocturne

Accident vasculaire cérébral

Post-partum

Antécédent de maladie veineuse thromboembolique

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Immobilisation de plus de 3 jours

Chirurgie laparoscopique

Obésité

Grossesse

Varices

Le cisplatine, un agent thrombogène

VOLUME 29 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis

Russell A. Moore, Nelly Adel, Elyn Riedel, Manisha Bhutani, Darren R. Feldman, Nour Elise Tabbara, Gerald Soff, Rekha Parameswaran, and Hani Hassoun

J Clin Oncol 29:3466-3473. © 2011

Table 2. Overall Incidence of Thromboembolic Events (N = 932)

Thromboembolic Event	No. of Patients	%
Thrombosis	169	18.1
Types of thromboses (n = 169)		
DVT alone	84	49.7
PE alone	43	25.4
DVT + PE	23	13.6
Arterial thrombosis alone	14	8.3
DVT + arterial thrombosis	5	3.0
Subtypes of DVTs (n = 112)		
Proximal lower extremity	22	19.6
Proximal lower and distal lower extremity	18	16.1
Proximal lower extremity and central*	5	4.4
Proximal lower extremity and central* and distal lower extremity	1	0.9
Proximal upper extremity	2	1.8
Proximal upper and distal upper extremity	3	2.7
Proximal upper and internal jugular vein and distal upper extremity	4	3.6
Internal jugular vein	5	4.4
Internal jugular vein and distal upper extremity	1	0.9
Central*	27	24.1
Distal lower extremity	20	17.9
Distal lower and distal upper extremity	1	0.9
Distal upper extremity	3	2.7
Subtypes of arterial events (n = 19)		
Central†	6	31.6
Myocardial infarction	2	10.5
Cerebrovascular accident	10	52.6
Transient ischemic attack	1	5.3
Symptomatic or incidental event (n = 169)		
Symptomatic	95	56.2
Incidental	74	43.8

Abbreviations: DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolus.

*Central venous thromboses sites include brachiocephalic vein (n = 1), gonadal vein (n = 7), hepatic vein (n = 1), inferior vena cava (n = 5), pelvic vein (n = 4), portal vein (n = 6), renal vein (n = 4), splenic vein (n = 3), superior mesenteric vein (n = 6), and superior vena cava (n = 3).

†Central arterial thromboses sites include aortic arch (n = 1), infrarenal aorta (n = 3), internal carotid (n = 1), splenic artery (n = 1), and superior mesenteric artery (n = 1).

Le traitement de choix: héparine de bas PM

TABEAU

Posologie des héparines de bas poids moléculaire en traitement des thromboses liées au cancer

Molécule	Posologie
Daltéparine*	200 UI/kg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Tinzaparine*	175 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Énoxaparine	150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois

Les NACO : apparaissent dans l'arsenal thérapeutique

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

R A P I D C O M M U N I C A T I O N

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Published at jco.org on May 10, 2018.



Processed as a Rapid Communication manuscript.

Written on behalf of the SELECT-D Collaborative Group

A B S T R A C T

Purpose

Venous thromboembolism (VTE) is common in patients with cancer. Long-term daily subcutaneous low molecular weight heparin has been standard treatment for such patients. The purpose of this study was to assess if an oral factor Xa inhibitor, rivaroxaban, would offer an alternative treatment for VTE in patients with cancer.

Le rivaroxaban est associé à une récurrence relativement plus faible de la maladie TEV mais à un risque d'hémorragie plus élevé par rapport à la daltéparine.

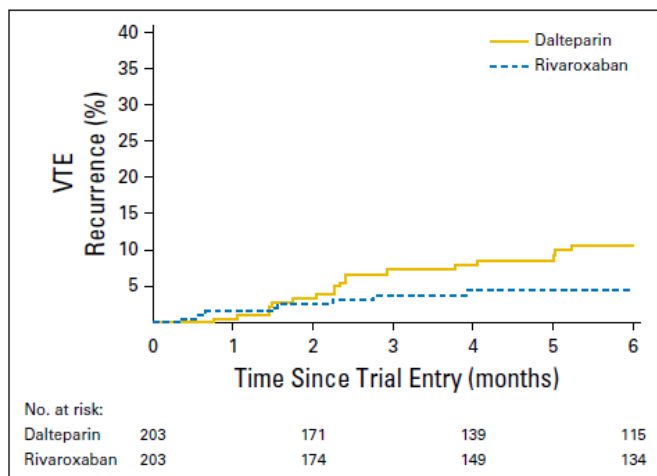


Fig 2. Time to venous thromboembolism (VTE) recurrence within 6 months.

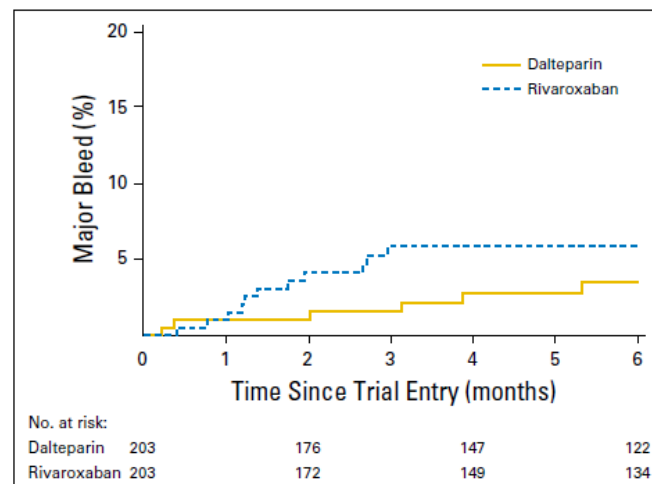


Fig 3. Time to major bleed within 6 months.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

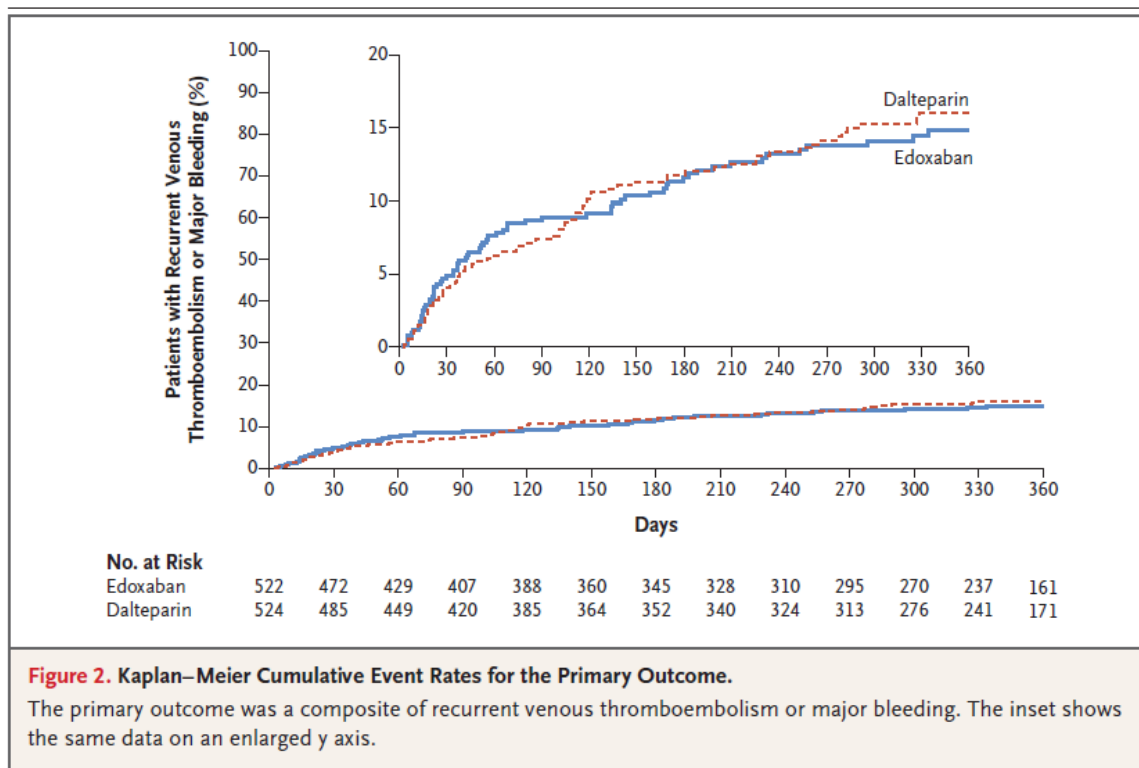
ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,
Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D.,
Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D.,
Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D.,
Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D.,
Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D.,
for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

N Engl J Med 2018;378:615-24.
DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

L'édoxaban par voie orale était non inférieur à la daltéparine sous-cutanée en ce qui concerne l'issue composite d'une thromboembolie veineuse récurrente ou d'un saignement important.



Le taux de thromboembolie veineuse récurrente était plus faible, mais le taux de saignements majeurs était plus élevé avec l'édoxaban qu'avec la daltéparine.

ORIGINAL ARTICLE

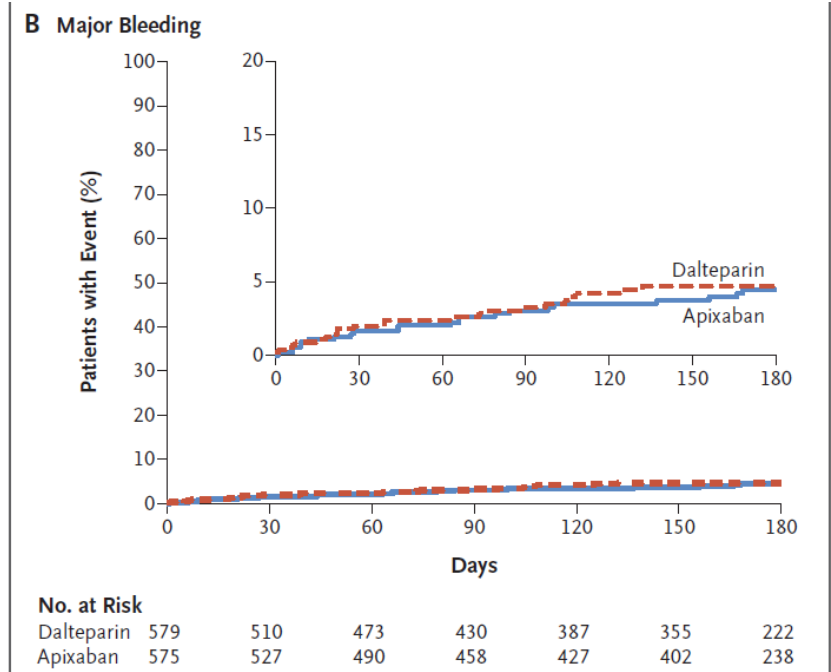
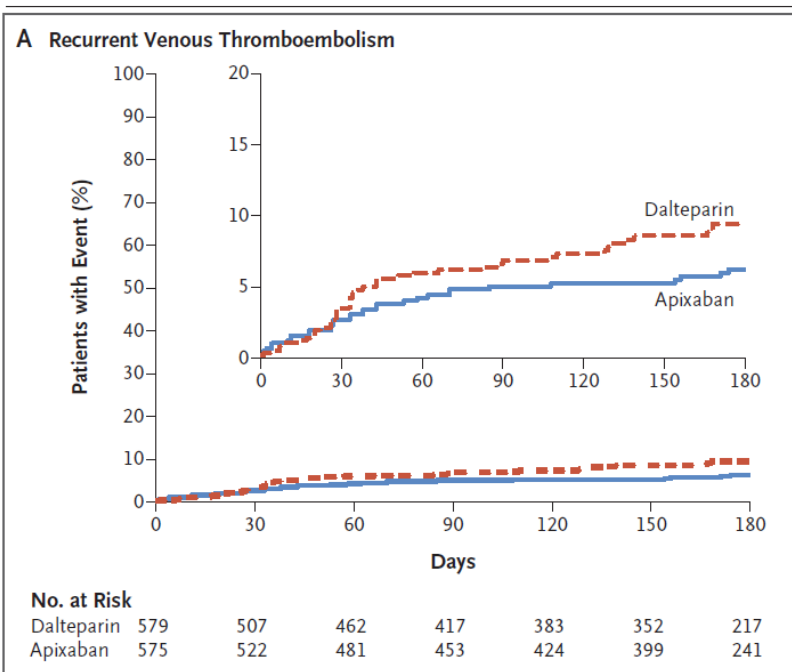
Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Giancarlo Agnelli, M.D., Cecilia Becattini, M.D., Guy Meyer, M.D.,
Andres Muñoz, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Jean M. Connors, M.D.,
Alexander Cohen, M.D., Rupert Bauersachs, M.D., Benjamin Brenner, M.D.,
Adam Torbicki, M.D., Maria R. Sueiro, M.D., Catherine Lambert, M.D.,
Gualberto Gussoni, M.D., Mauro Campanini, M.D., Andrea Fontanella, M.D.,
Giorgio Vescovo, M.D., and Melina Verso, M.D., for the Caravaggio Investigators*


Table 2. Clinical Outcomes during the Trial Period.*

Outcome	Apixaban (N = 576)	Dalteparin (N = 579)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome — no. (%)†				
Recurrent venous thromboembolism‡	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37–1.07)	<0.001 for noninferiority; 0.09 for superiority
Recurrent deep-vein thrombosis	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34–2.21)	
Recurrent pulmonary embolism	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29–1.03)	
Fatal pulmonary embolism§	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40–9.41)	
Primary safety outcome — no. (%)				
Major bleeding¶	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40–1.69)	0.60
Major gastrointestinal bleeding	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05 (0.44–2.50)	
Major nongastrointestinal bleeding	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68 (0.21–2.20)	
Secondary outcomes — no. (%)				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding	51 (8.9)	66 (11.4)	0.70 (0.45–1.07)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42 (0.88–2.30)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16 (0.77–1.75)	
Death from any cause**	135 (23.4)	153 (26.4)	0.82 (0.62–1.09)	
Event-free survival††	422 (73.3)	397 (68.6)	1.36 (1.05–1.76)	

L'apixaban oral n'est pas inférieur à la daltéparine sous-cutanée pour le traitement de la thromboembolie veineuse associée au cancer sans risque accru d'hémorragie majeure.



Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial

Robert D. McBane II^{1,2,3} | Waldemar E. Wysokinski^{1,2,3} | Jennifer G. Le-Rademacher⁴ | Tyler Zemla⁴ | Aneel Ashrani^{1,2} | Alfonso Tafur⁵ | Usha Perepu⁶ | Daniel Anderson⁷ | Krishna Gundabolu⁸ | Charles Kuzma⁹ | Juliana Perez Botero¹⁰ | Roberto A. Leon Ferre¹¹ | Stanislav Henkin¹² | Charles J. Lenz^{1,3} | Damon E. Houghton^{1,2,3}  | Prakash Vishnu¹³ | Charles L. Loprinzi¹¹

¹Vascular Medicine Division, Gonda Vascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

²Hematology Division, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

³Cardiovascular Department, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

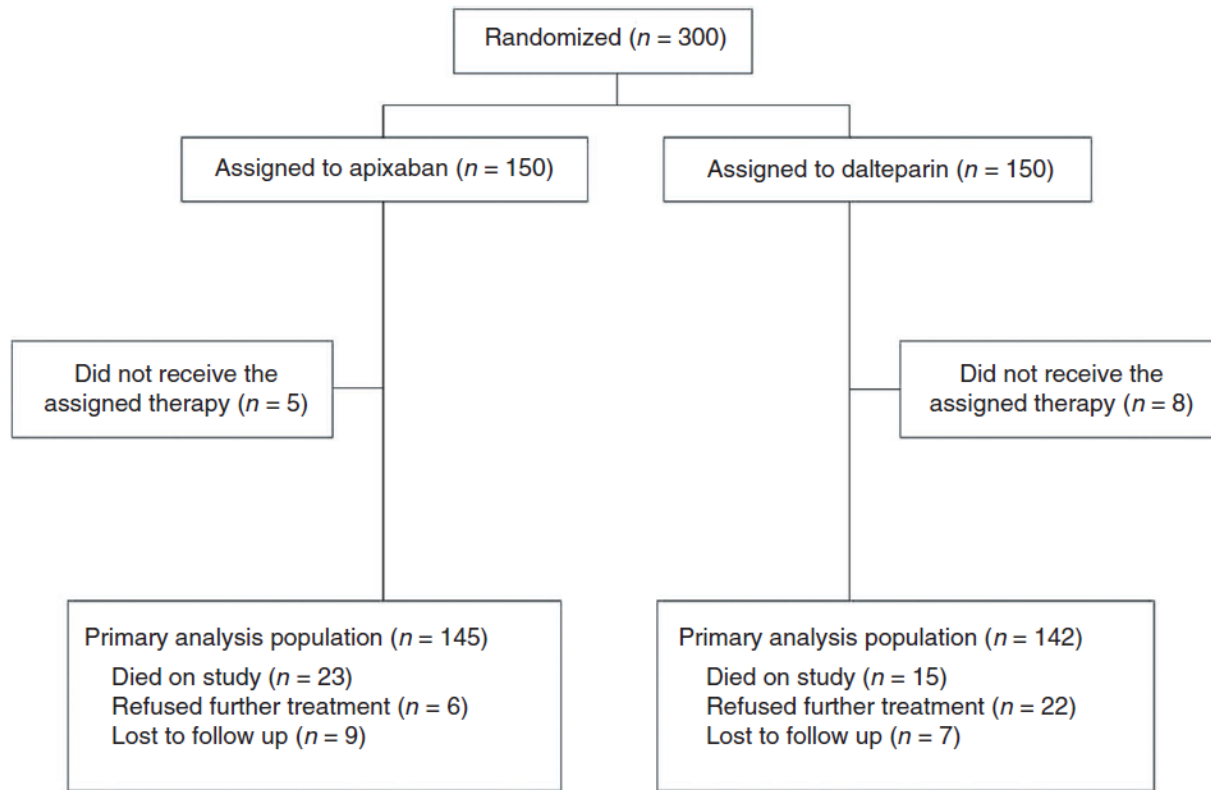


FIGURE 1 Consort diagram. The intention-to-treat analysis defined included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned treatment

	Apixaban (N = 145)	Dalteparin (N = 142)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Primary safety endpoint				
Major bleed	0 (0.0)	2 (1.4)	0.0 (0.0-)	.138
Secondary safety endpoint				
Bleeding <i>n</i> (%)				
Clinically relevant non-major bleed	9 (6.2)	7 (4.2)		
Major plus CRNMB	9 (6.2)	9 (6.3)		.8816
Secondary efficacy endpoint*				
Venous thromboembolism <i>n</i> (%)	1 (0.7%)	9 (6.3%)	0.099 (0.013-0.78)	.0281
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (0.7%)		
Lower extremity DVT	0 (0.0)	4 (2.8%)		
Upper extremity DVT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Splanchnic VT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Cerebral VT	1 (0.7%)	0 (0.0%)		
Arterial thrombosis <i>n</i> (%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)		
Mortality <i>n</i> (%)	23 (16)	15 (11)		.3078

Abbreviations: CI, confidence interval; CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; DVT, deep vein thrombosis; VT, vein thrombosis.

*Arterial thrombotic events occurred in patients suffering concurrent VTE and were thus already accounted for.

TABLE 2 Clinical outcomes during treatment period

The trial hypothesis was that apixaban was associated with a significantly lower rate of major bleeding, compared to dalteparin, in the treatment of cancer-associated acute VTE. All patients receiving at least one dose of either apixaban or dalteparin were included in the primary analysis. The study was designed as a superiority trial with 80% power at a one-sided type I error rate of 0.05 to detect a difference in major bleed rate, assuming a six-month cumulative incidence of 6% in the dalteparin arm and 1.4% in the apixaban arm (assuming time to major bleed follows an exponential distribution, these assumptions correspond to a HR of 0.22). The anticipated rates of major bleeding for

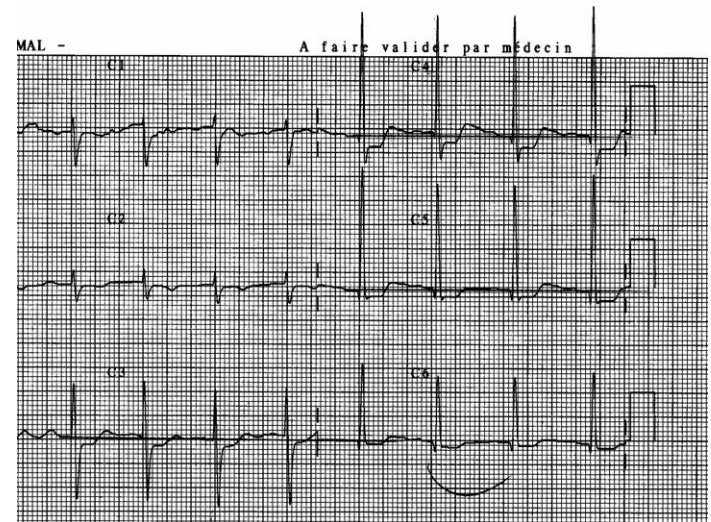
Quelle durée et quand arrêter ?

- Durée : 3 à 6 mois
 - Jusqu'au contrôle du cancer? fin de la chimiothérapie ?
- Si récurrence :
 - Cancer actif : jusqu'à résolution de la maladie
 - Si récurrence sous AVK : avoir un PTT correct, sinon HBPM
 - Si récurrence sous NACO : HBPM
 - Si récurrence sous HBPM à dose réduite : HBPM à dose pleine
- Filtre cave
 - Contre-indication aux anticoagulants
 - Récurrence sous anticoagulation bien conduite

Angor et infarctus myocardique

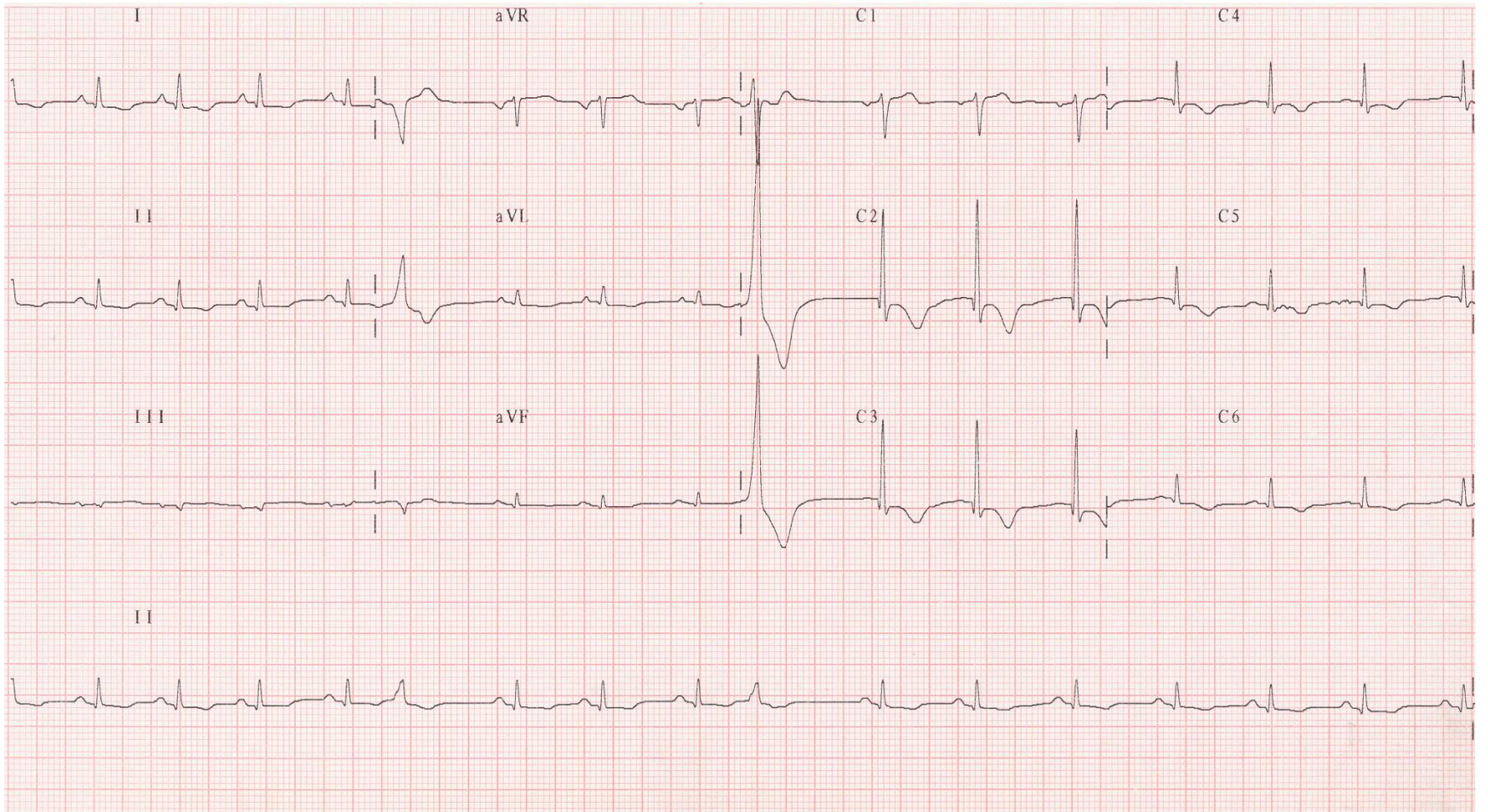
Exemples

- Patient de 74 ans atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules
- Adressé à l'USI pour chimiothérapie type SuperMIP sous monitoring vu antécédents de FA
- La nuit de J2 à 02h45: douleur rétrosternale non constrictive de type brûlure irradiant dans les deux bras, ECG: ischémie antérolatérale

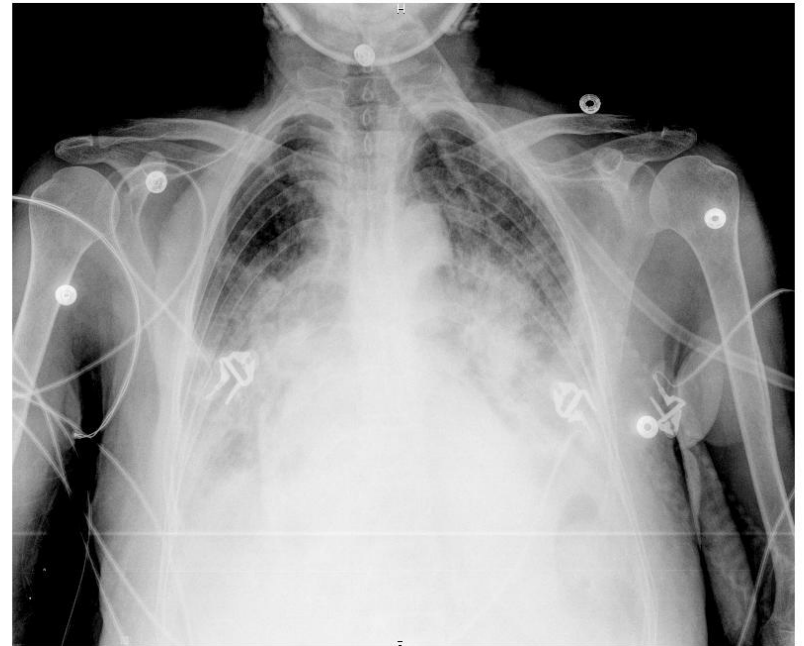




- à 14h00: bradycardie extrême avec hypotension et transpirations: haute suspicion de bloc a-v complet.
- Coronarographie (sténose à 90% circonflexe moyenne: PTCA + prothèse) + placement d'un pace-maker externe



- Enzymes :
 - Troponine : 0,278 ng/ml (N < 0,1)
 - CPK-MB : 5,8 ng/ml (N < 4,94)
- Complication : œdème pulmonaire hémodynamique



MAL -

A faire valider par médecin

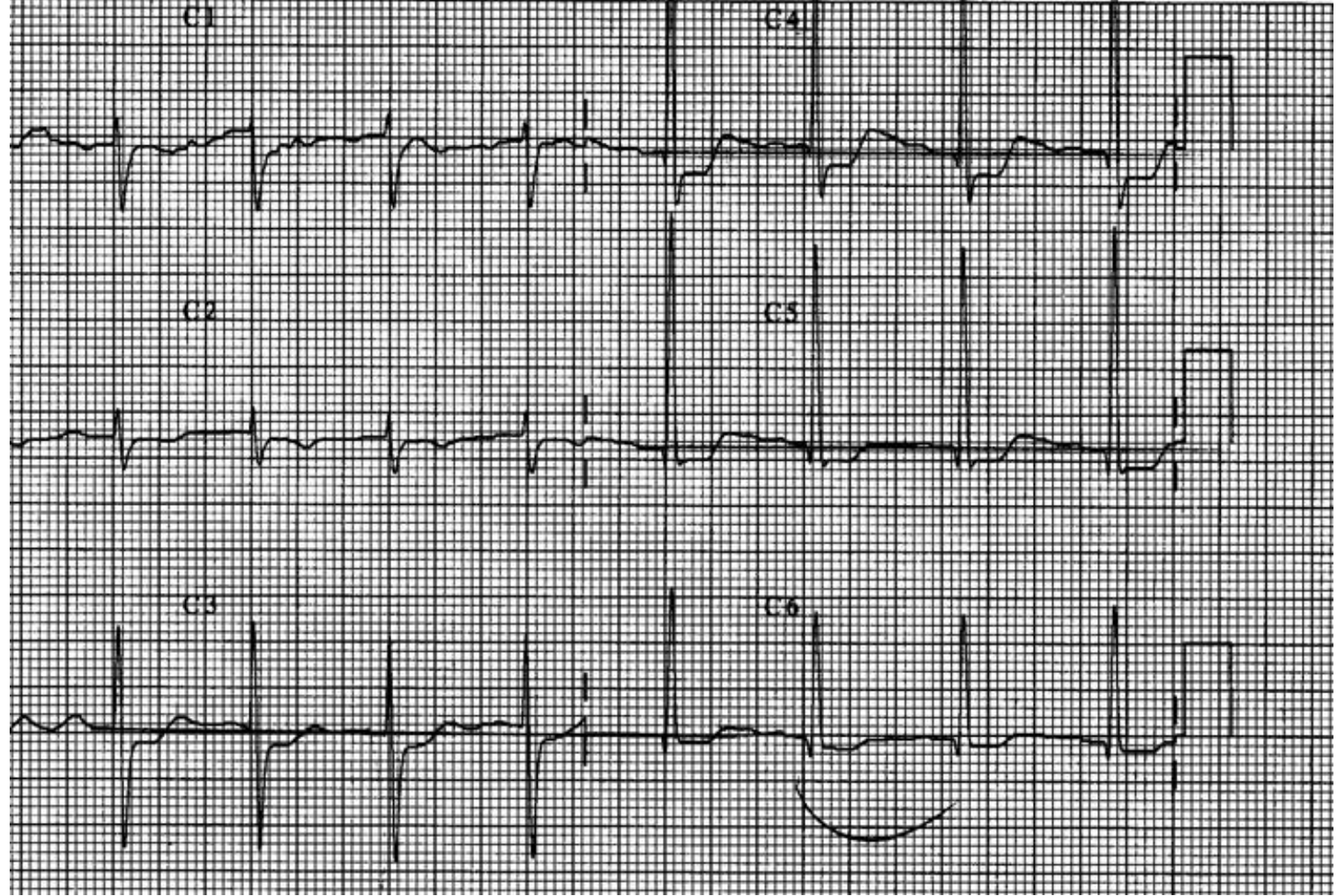


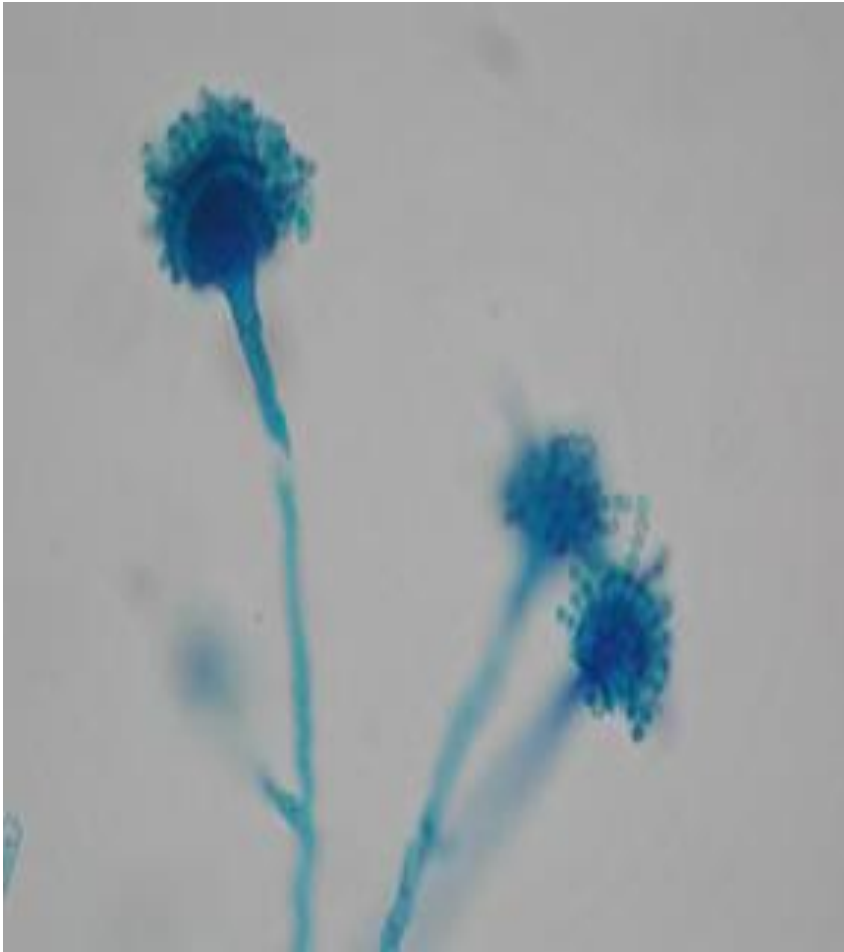
Table 1. Cardiovascular Toxicity of Anticancer Therapy^{4a,5,7,9,10,34,43,44,60}

Agent	Toxicity	Proposed Mechanisms	Age-Related Toxicity
Anthracyclines	Left ventricular dysfunction CHF Pericarditis and/or myocarditis	Generation of reactive free radicals Induction of apoptosis Changes in ATP production Mitochondrial DNA damage Downregulation of mRNA expression for sarcoplasmic reticulum calcium ATPase	Increased risk at age > 65 years Risk increases as cumulative dose increases
Fluorouracil and/or capecitabine	Angina Myocardial infarction Arrhythmia CHF Cardiogenic shock Sudden death	Vasospasm Direct myocardial toxicity Coronary artery thrombosis Development of arteritis Induction of apoptosis	Unknown
Bortezomib	Left ventricular dysfunction CHF	Induction of endoplasmic reticulum stress after proteasome inhibition	Unknown
Cyclophosphamide	CHF	Direct endothelial injury Intracapillary microemboli Coronary vasospasm	Unknown
Docetaxel and/or paclitaxel	CHF Myocardial ischemia Bradycardia	Crephor EL vehicle induction of histamine release Effects on Purkinje system and/or extracardiac autonomic control	Unknown
Cisplatin	Thrombosis	Platelet activation and aggregation Disruption of endothelial integrity Elevated von Willebrand factor leading to vasospasm	Unknown
Trastuzumab	Left ventricular dysfunction CHF	Inhibition of HER2 ATP depletion Disruption of mitochondrial integrity	Increased risk at age > 80 years
Bevacizumab	CHF Arterial thrombosis Angina Myocardial infarction Hypertension	Inhibition of VEGF Reduction in nitric oxide and prostacyclin Reduction of myocardial capillary density Cardiac fibrosis	Inconclusive

Lapatinib	Left ventricular dysfunction CHF QT prolongation	Inhibition of HER2 ATP depletion Disruption of mitochondrial integrity	Unknown
Imatinib	CHF	Inhibition of c-Abl	Unknown
Dasatinib	CHF QT prolongation	Inhibition of c-Abl Inhibition of Src	Unknown
Nilotinib	QT prolongation	Unknown	Unknown
Sunitinib	CHF Hypertension	Mitochondrial damage Inhibition of tyrosine kinase that regulates hypertensive stress in myocytes Induction of apoptosis ATP depletion Inhibition of VEGF	Unknown
Sorafenib	Myocardial ischemia Hypertension	Inhibition of VEGF Induction of apoptosis	Unknown
Erlotinib	Myocardial ischemia Myocardial infarction Thrombosis	Unknown	Unknown
Thalidomide and/or lenalidomide	Thrombosis Bradycardia	Interaction of platelets and endothelium Increased platelet aggregation and von Willebrand factor Activation of vasovagal pathway	Unknown
Arsenic trioxide	QT prolongation	Prolongation of action potential	Unknown
Histone deacetylase inhibitors	Thromboembolism QT prolongation	Unknown	Unknown
Radiotherapy	Coronary artery disease Acute pericarditis Myocarditis CHF Valvular disease Conduction disease	Generation of reactive oxygen species Endothelial damage Development of arteritis Development of cardiac fibrosis	Unknown

Aspergillose pulmonaire

Aspergillose invasive



- = pneumonie aiguë
angioinvasive nécrosante
- bronchite aiguë
ulcéronécrotique
- invasion artérielle avec
infarctus hémorragique
(signe du halo)
- nécrose locale avec
cavitation (signe du
grelot)

Facteurs de risque classiques d'aspergillose pulmonaire invasive

- **Neutropénie prolongée** (< 500 cellules/mm³ pendant >10 jours)
- Transplantation (le risque le plus élevé concerne la transplantation pulmonaire et la **greffe de CSH**)
- **Corticothérapie prolongée** (> 3 semaines) et à forte dose
- **Tumeur hématologique (le risque est plus élevé avec la leucémie)**
- **Chimiothérapie**
- SIDA avancé
- Maladie granulomateuse chronique

Tableau clinique

1. aspergillose pulmonaire invasive

- pneumopathie aiguë infectieuse résistante aux antibiotiques antibactériens
- fièvre, toux, douleurs thoraciques, dyspnée, parfois hémoptysies
- aspects radiologiques variables : opacités infiltratives (halo), condensations pneumoniques plurifocales, excavations

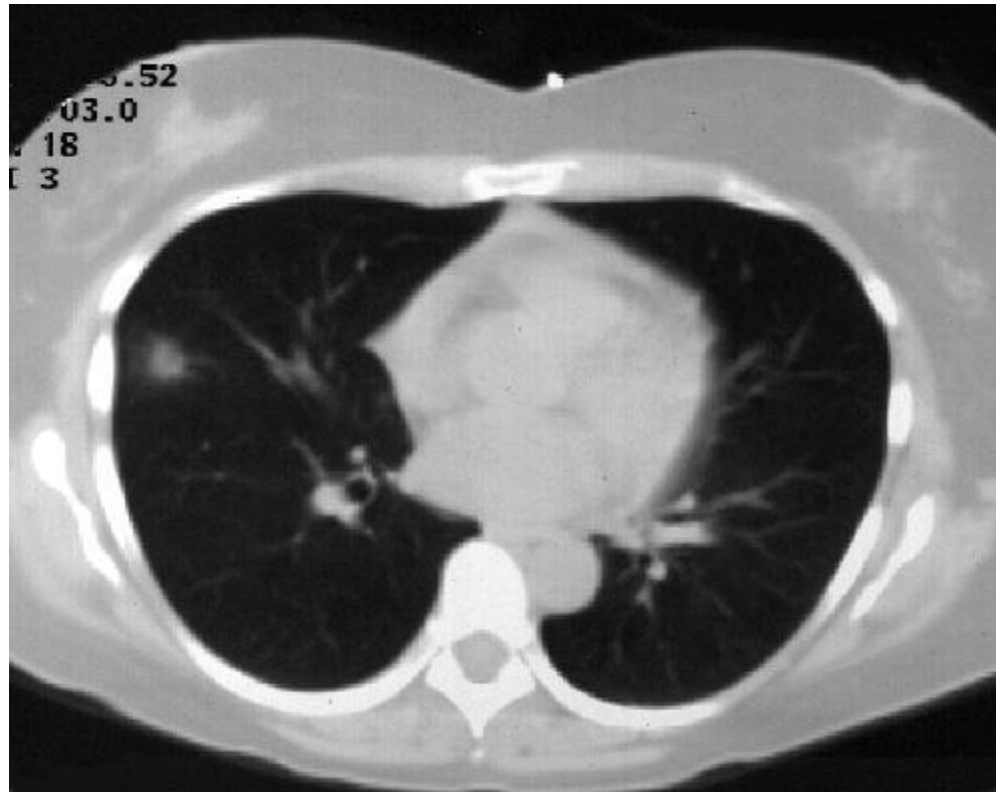
2. aspergillose sinusienne : obstruction nasale avec rhinorrhée, douleurs, hématome facial

3. aspergillose extra-respiratoire : cérébrale (zones abcédées), cutanée (pustules multifocales évoluant vers la nécrose)...

Diagnostic

1. ***données radio-cliniques*** : TDM thorax (halo hypodense autour des infiltrats, présence d'excavations = *image en grelot*)
2. ***données mycologiques*** :
 - isolement d'aspergillus dans les expectorations ou aspirations non protégées : discutable
 - lavage bronchoalvéolaire par fibroscopie bronchique : présence de filaments mycéliens à l'examen direct et/ou culture positive
 - biopsie pulmonaire : preuve indiscutable
 - antigénémie aspergillaire (galactomannane détecté par technique Elisa) : examen sensible si répété et spécifique si confirmé par un deuxième prélèvement à 24-48 h surtout dans un contexte de neutropénie

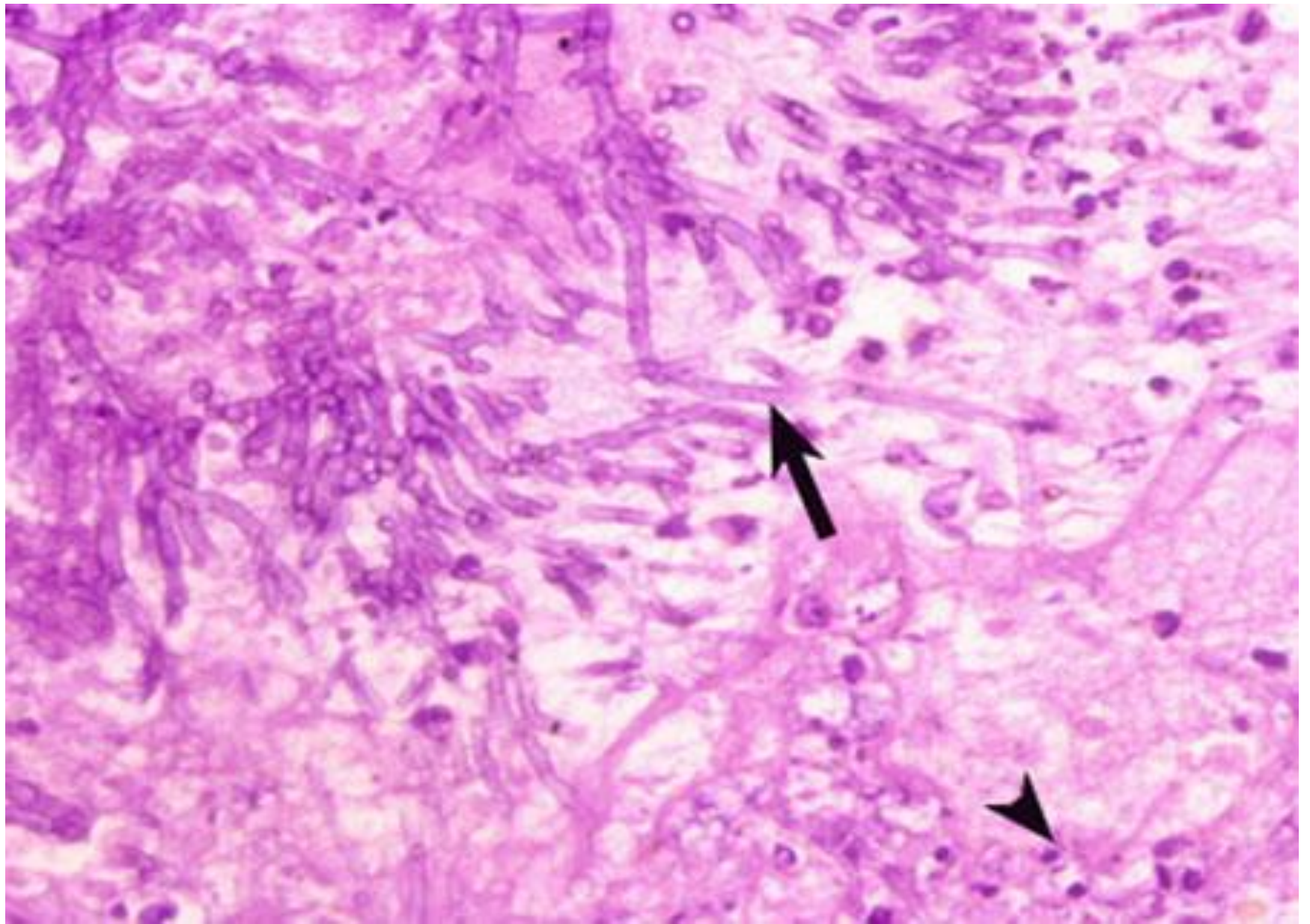
Signe du halo

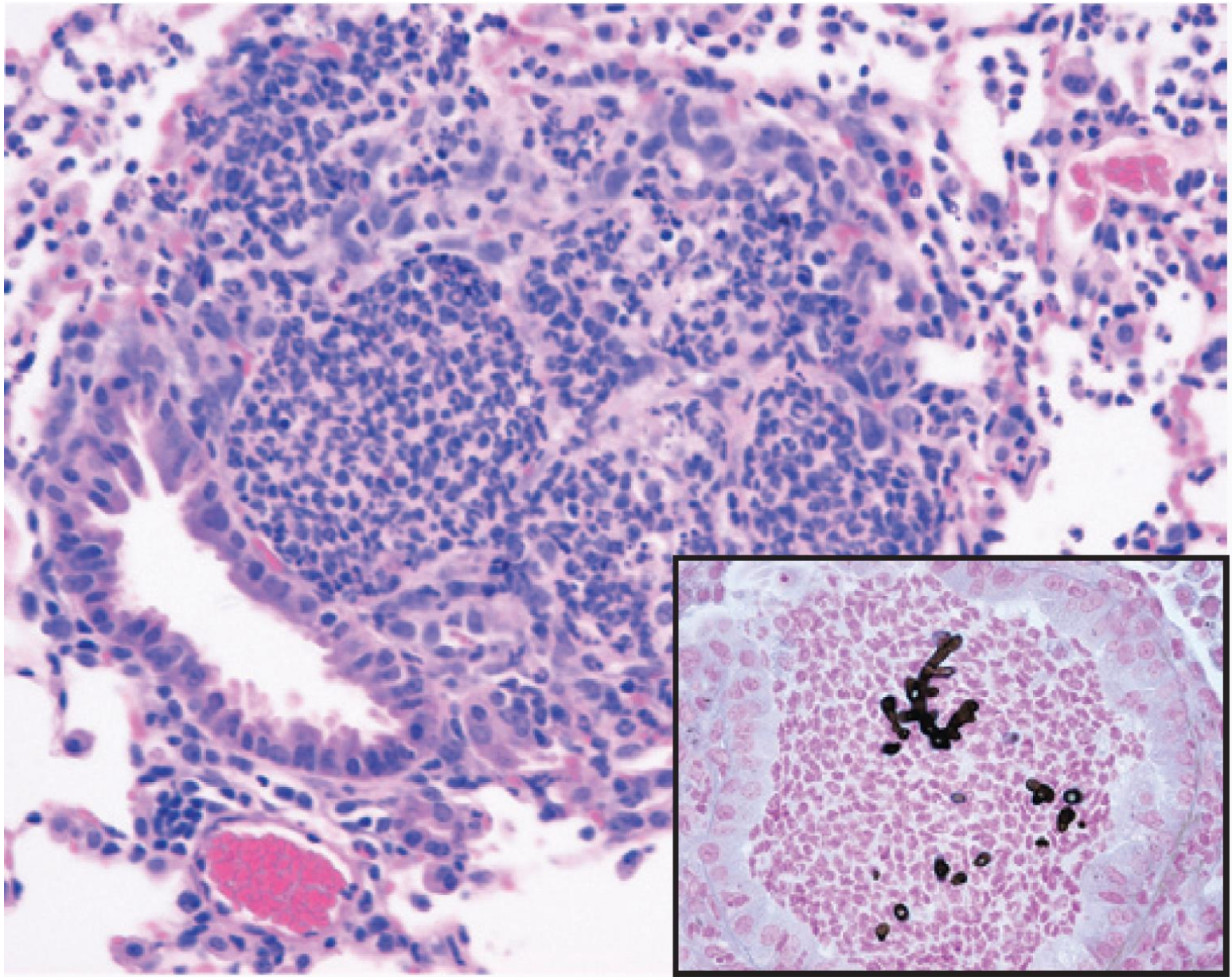




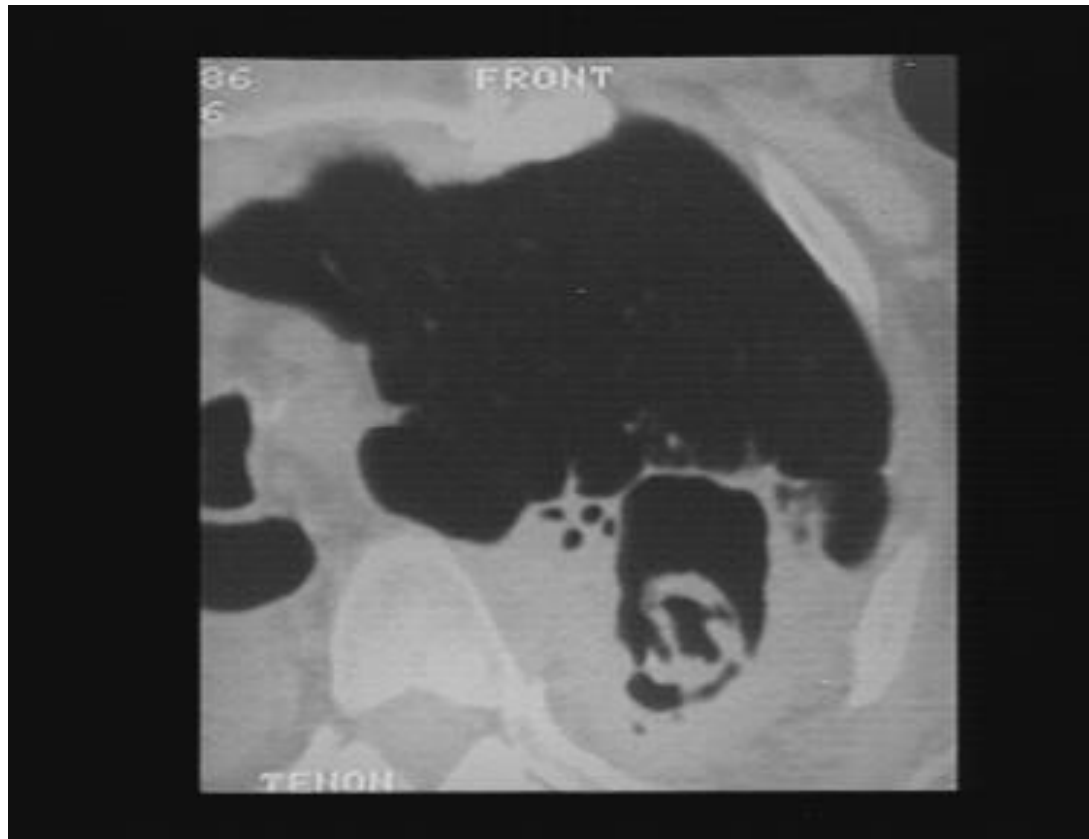


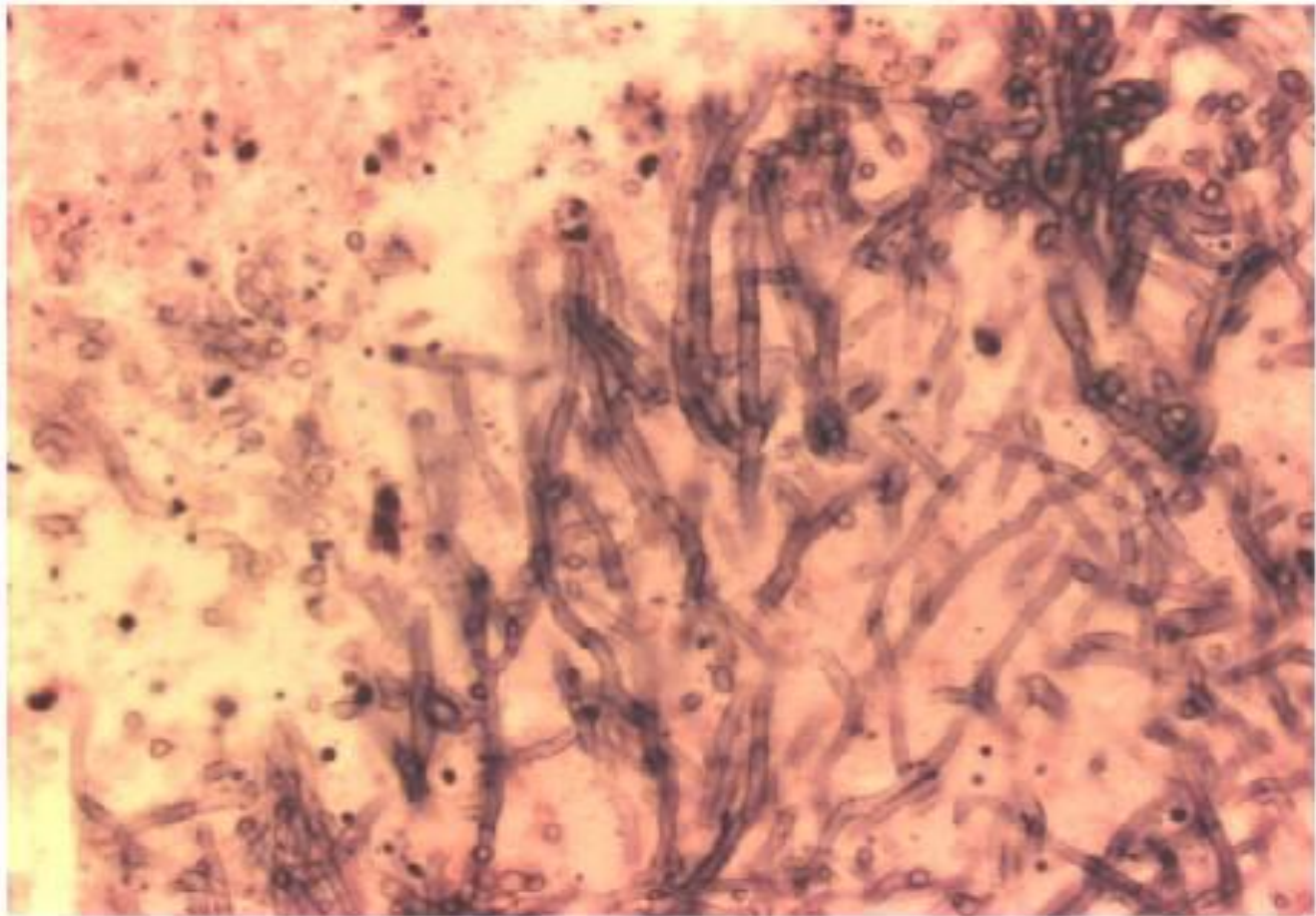






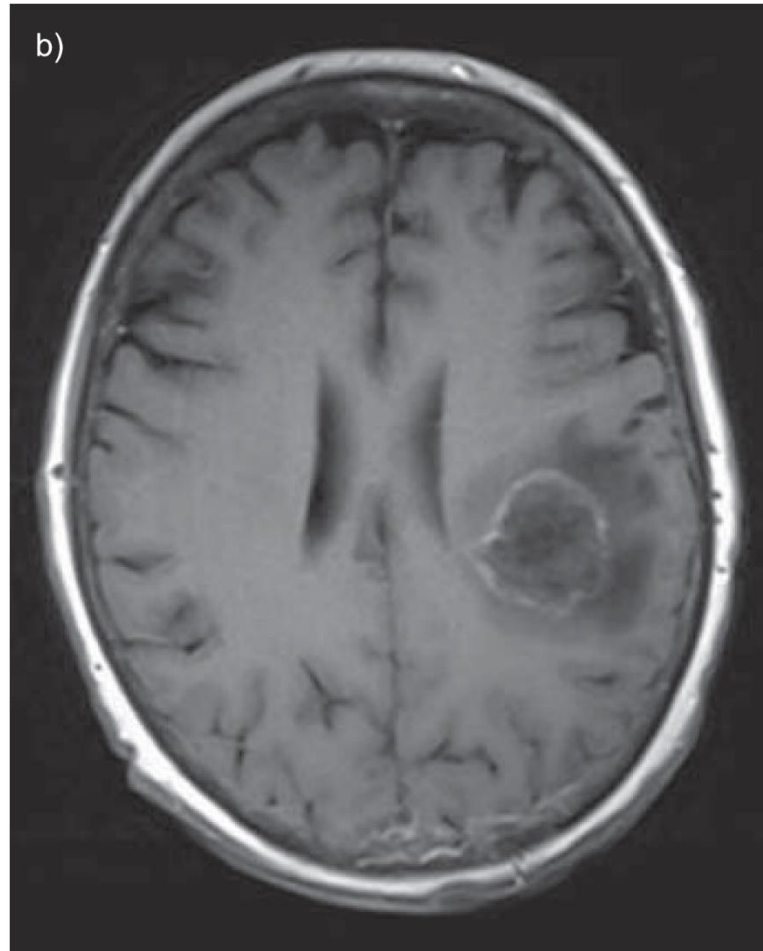
Signe du grelot





Aspergillose pulmonaire :
filaments mycéliens (Aspergillus) dans la
cavité

Aspergillose cérébrale



Prévention

en cas de suspicion de neutropénie prolongée

- environnement protégé (**chambre à flux d'air laminaire filtré**)
- pas de prophylaxie médicamenteuse primaire démontrée mais chimioprophylaxie secondaire systématique recommandée en utilisant une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté et couvrant la période d'immunodépression
- penser à l'éradication chirurgicale de foyers résiduels avant réinduction ou greffe de moelle ou de cellules souches

Traitement

en cas d'aspergillose
démontrée ou estimée
probable :

- voriconazole: iv 6 mg/kg/12 h 1er jour puis 4 mg/kg/12h ensuite ou po 400 mg /12h 1er jour puis 200 mg 2x/j
- alternatives : amphotéricine B liposomale (3 ou 5 mg/kg/jour) et caspofungine

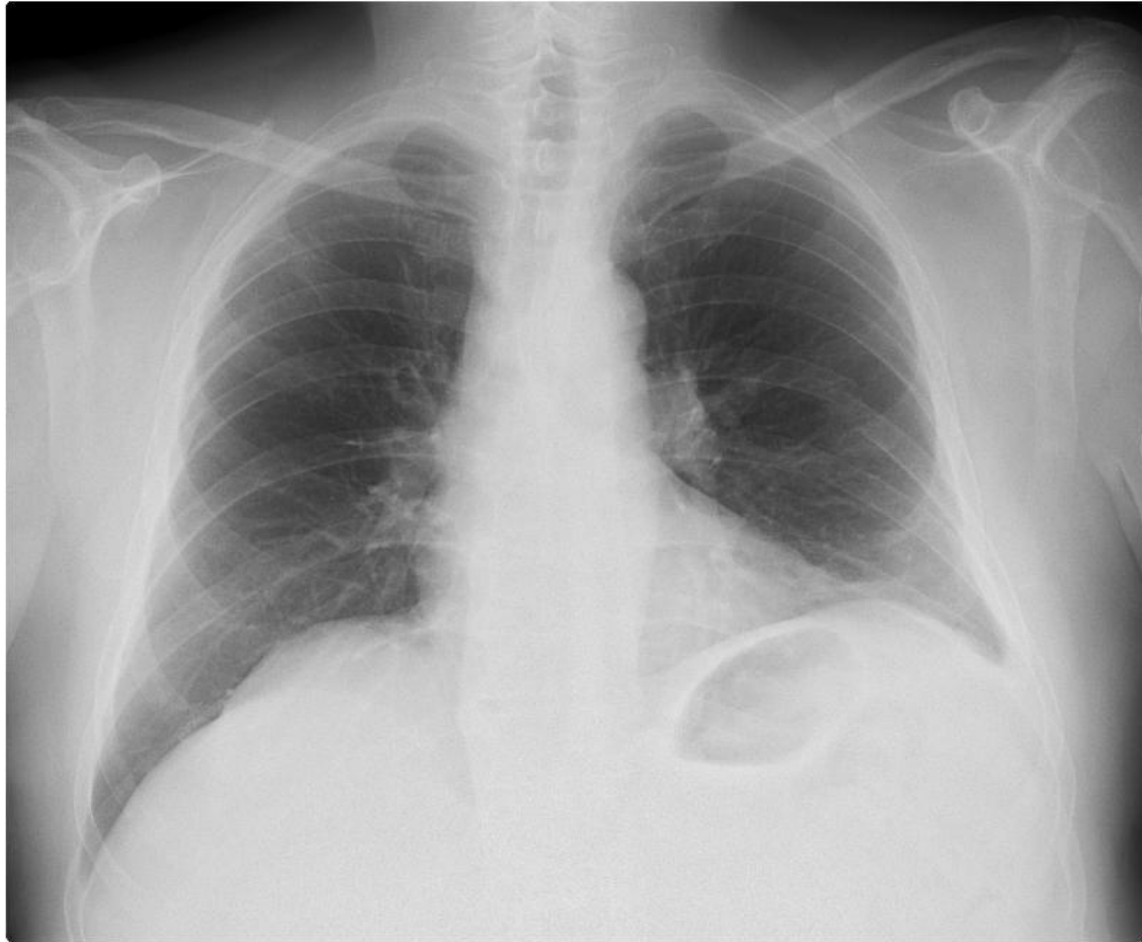
TABLE 2 Diagnostic criteria for invasive pulmonary aspergillosis

Diagnosis	Criteria
Proven	Histopathological or cytopathological examination of lung tissue showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage OR positive culture result for <i>Aspergillus</i> from a sample obtained by sterile procedure from the lung AND clinically or radiologically abnormal site consistent with infection
Probable	Host factor (table 1) AND mycological evidence (positive <i>Aspergillus</i> microscopy or culture from the sputum or BAL or positive antigen assay [#]) AND clinical criteria consistent with infection [†]
Possible	Host factor (table 1) AND clinical criteria consistent with the infection [†]

BAL: bronchoalveolar lavage. #: Positive antigen assay: galactomannan antigen detected in plasma, serum, BAL fluid or cerebrospinal fluid, or β -D-glucan detected in serum. †: Clinical criteria: new characteristic infiltrates on computed tomography imaging (dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign, air-crescent sign, or cavity), tracheobronchitis seen by bronchoscopy, or noncharacteristic new infiltrates with a specific pulmonary symptom or sign (such as pleural rub, pleural pain, haemoptysis). Adapted from [117].

Divers

Fracture costale





Pneumothorax

