

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE: 2019

N° : 146

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention : Médecine Générale

PAR

Lucas JAMBERT

Né le 30/09/1992 à Haguenau

Néoplasie révélée par un épisode thromboembolique veineux

Données du registre REMOTEV

Président de thèse : Professeur Dominique STEPHAN

Directeur de thèse : Docteur Mihaela CORDEANU

LISTE DES ENSEIGNANTS



FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019
Année universitaire 2018-2019

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Selamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2016)
DOLLFUS Helene Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

P0191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	Simb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaires ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeirre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeirre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeirre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0134	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeirre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0188		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepeirre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepeirre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeirre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeirre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepeirre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Oncolo-hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepeirre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeirre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepeirre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert PO100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole PO101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent PO102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe PO103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel PO104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas PO105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat PO106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent PO107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier PO108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno PO109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier PO111	RP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques PO112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël PO113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges PO114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick PO115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine PO180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU-SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana PO117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick PO118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry PO119	CDP	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien PO181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain PO123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François PO182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth PO124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien PO125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie PO126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo PO127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge PO128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PO196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0148	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	C5*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par Intérim Csp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017
 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017
 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	--	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0105		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies Infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0006		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0098		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Veronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUJOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEDEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoit M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0038		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOGZYC Artane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian	PO166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	PO166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marton		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03. Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0064	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.15
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAGSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 63, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68
CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Dominique Stephan, Président de thèse : Je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à cette merveilleuse spécialité qu'est la médecine vasculaire. Votre précieux savoir m'aura permis de progresser au quotidien durant ces 6 mois.

Madame le Docteur Elena-Mihaela Cordeanu, Directrice de thèse : Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir accepté de diriger ma thèse et pour votre implication dans ce travail. Un grand merci pour vos nombreux conseils.

Monsieur le Professeur Emmanuel Andres : Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma plus grande considération.

Monsieur le Professeur Luc Fornecker : Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Amer Hamadé : Je vous remercie de tout cœur d'avoir accepté de venir faire partie de mon jury de thèse, de me faire confiance en me proposant un poste chez vous et pour tout ce que vous m'avez transmis.

A **Bastien**, pour m'avoir pris sous son aile comme un frère, m'avoir transmis toutes ses connaissances et avec qui j'ai hâte de passer une année de folie.

A **Alex** qui le premier m'a laissé manier sa sonde et avec qui j'ai hâte de travailler à Haguenau.

Aux superbes chefs du 1311, **Marie, Hélène et Anne-Cécile**, pour m'avoir transmis vos connaissances et avec qui j'ai passé un très agréable semestre.

A toute l'équipe de vasculaire, **Marion, Waël, Jonathan, Blandine, Marie-Bé, Naouel, Julie, Khalil et Marjolaine**. Mention spéciale à **Marion** avec qui j'ai eu le plaisir de m'inscrire en DESC et de découvrir cette merveilleuse spécialité.

A **Nathalie**, pour m'avoir partagé tes connaissances sur les pansements, ta passion pour la compression et tous les fous rires et à toute l'**équipe de Mulhouse**, pour avoir rendu ce stage vraiment génial.

A toute l'équipe du **1311** (trop nombreux pour être cité individuellement), avec qui j'aurai passé un beau semestre et avec qui je me suis bien marré. Vous êtes une super équipe.

A l'ensemble de mes **co-internes**, **Annaëlle** avec qui j'ai fait mes premiers pas de bébé interne, **Antoine M.** qui a su sublimer la gynécologie, la super **équipe des Urgences** qui a rendu ce stage inoubliable et enfin mes co internes actuels **Antoine F., Adrien, Camille et Stéphanie** pour avoir rendu ce semestre merveilleux. Mention toute particulière à **Stéphanie** et ses excellents rouleaux de printemps que j'espère avoir encore l'occasion de manger.

A **Pierre**, d'avoir rendu merveilleuses ces années d'études et pour ce voyage inoubliable en Chine. Pour toutes ces soirées inoubliables et pourtant si vite oubliées. Pour me soutenir comme un frère.

A **Gégé**, le meilleur des voisins, merci pour ton éternelle bonne humeur, ta joie de vivre, d'être toujours présent quand il le faut. J'espère qu'un jour tu seras le vigile de mon quartier.

A **Konkon**, qui a aussi rendu ces années d'études fortes en émotion et m'a fait passer un stage très instructif à l'INSERM. J'ai hâte d'être invité à ton mariage.

Aux colocataires toulousains, **Candice et Manu**, pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble et pour m'avoir soutenu tout au long de la préparation de cette thèse.

A tout le groupe des meilleurs, **Florian, JP, Martin, Julien, Lionel, Thomas, Geoffrey, Aurélien, Fred, Yo, Mike, Alain, Lisa, Charlotte, Annabelle, Sarah, Momo, Julie, Camille** et tous les autres trop nombreux pour être cités individuellement, pour m'avoir toujours soutenu et supporté malgré mes nombreuses absences. Pour toutes ces soirées hors du temps, qui sont toujours un peu plus folles. J'ai hâte de pouvoir passer du temps avec vous.

A la famille Harter, **Marie-Thérèse, Jean-Luc, Pierre et Aurore, Hélène et bien sûr Iona** pour me soutenir, nos belles balades et votre présence toujours agréable.

A **Gaby et Pascale** pour votre soutien depuis toujours.

A tous les membres de la famille, **mes papys Louis et Gérard, Marie-Line et Jean-Louis, Mireille et Michel, Lily et Dominique et tous les autres**, pour m'accompagner et pour votre soutien depuis toujours.

A mes cousines adorées, **Manon et Éline**, pour égayer les fêtes de famille, pour tous les beaux moments passés ensemble et tous ceux à venir.

A **Maman et Papa**, que je ne pourrai jamais assez remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour tout le soutien que vous m'apportez depuis toujours et de m'avoir supporté pendant toutes ces périodes de stress. J'espère que j'étais quand même plus sage que le petit frère **Jerry**.

A **Dud**, mon amour, pour ta joie de vivre, ton humour inégalable, ton soutien durant ces mois stressants, tes délicieux petits plats et tout l'amour que tu m'apportes. La vie avec toi est un vrai bonheur au quotidien et on ne s'ennuie jamais.

A tous ceux qui ne sont plus là, partis trop tôt et qui, je l'espère, seraient fiers de moi aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
SERMENT D'HIPPOCRATE	14
REMERCIEMENTS	15
TABLE DES MATIERES	19
TABLE DES FIGURES	21
TABLE DES TABLEAUX	21
LISTE DES ABREVIATIONS	22
AVANT-PROPOS	24
I. INTRODUCTION	25
I.1. Interrelation thrombose et cancer	25
I.1.1. Considérations générales	25
I.1.2. Epidémiologie	26
I.1.3. Physiopathologie	27
I.2. Cancer occulte révélé par un épisode de MTEV	34
I.2.1. Épidémiologie	34
I.2.2. Évaluation du risque de cancer après un épisode thromboembolique veineux	35
I.3. MTEV compliquant un cancer actif connu	38
I.3.1. Épidémiologie	38
I.3.2. Évaluation du risque thrombotique au cours d'un cancer actif	38
I.4. Traitement spécifique de la MTEV lié au cancer	40
I.4.1. HBPM – traitement de référence : recommandations actuelles	40
I.4.2. AOD, une alternative aux HBPM ?.....	43
I.5. Présentation du registre REMOTEV	44
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
III. MATERIEL ET METHODES	46
III.1. Plan expérimental	46
III.2. Sélection des patients	46
III.2.1. Critères d'éligibilité.....	47
III.2.2. Diagnostic de MTEV	47
III.3. Variables recueillies à l'inclusion	48
III.4. Traitement anticoagulant	50
III.4.1. Les anticoagulants oraux directs.....	51
III.4.2. Les anti-vitamines K.....	51
III.4.3 Le traitement par HBPM	52
III.5. Bilan étiologique de la MTEV	52
III.6. Diagnostic de cancer	53
III.7. Suivi et critères majeurs d'évaluation	53
III.8. Analyse statistique	54
IV. RESULTATS	56
IV.1. Description de la population étudiée	56
IV.1.1. Caractéristiques démographiques	56
IV.1.2. Caractéristiques de l'épisode index	59
IV.1.3. Traitement anticoagulant administré	59
IV.2. Résultats du bilan néoplasique	61
IV.2.1. PSA.....	61
IV.2.2. Mammographie.....	62
IV.2.3. Recherche de saignement digestif occulte.....	62
IV.2.4. Échographie abdomino-pelvienne	62
IV.2.5. Angioscanner thoracique initial.....	63
IV.2.6. TAP TDM.....	63
IV.2.7. Coloscopie.....	63
IV.2.8. TEP-TDM.....	64

IV.2.9. Recherche d'une mutation de JAK2	64
IV.2.10. Médullogramme	64
IV.2.11. Imagerie cérébrale	64
IV.2.12. Électrophorèse des protéines plasmatiques avec immuno-fixation	65
IV.3. Cancers révélés : incidence, type, extension, délai de découverte	65
IV.4. Complications survenues au cours du suivi (récidive, hémorragie, décès).....	67
IV.4.1. Description des événements	67
IV.4.2. Facteurs associés au risque de survenue d'une complication	68
IV.5. Cancer révélé et complications à 12 mois	69
V. DISCUSSION.....	71
Justification de l'étude.....	71
Interrelation entre MTEV et cancer : incidence et facteurs associés	72
Rentabilité du dépistage néoplasique en cas de MTEV	74
Pronostic à 1 an des patients porteurs d'un cancer révélé par la MTEV	78
Points forts et limites.....	79
Perspectives	79
VI. CONCLUSION	80
VII. REFERENCES	83
VIII.ANNEXES	93
VIII.1. Annexe 1. Caractéristiques des patients décédés au cours du suivi	93
VIII.2. Annexe 2. Caractéristiques patients ayant présentés une récurrence thromboembolique veineuse au cours du suivi	96
VIII.3. Annexe 3. Caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie majeure au cours du suivi.....	98
VIII.4. Annexe 4. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer révélé par la MTEV.....	100
VIII.5. Annexe 5. Coût des différents examens réalisés dans le dépistage néoplasique.....	102

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Récapitulatif de la triade de Virchow et des différents mécanismes imputables au cancer.	28
Figure 2. Activation de la coagulation lors de processus tumoraux selon Cihan Ay <i>et al.</i>	32
Figure 3. Score prédictif de cancer de l'équipe de Buenos Aires [44].....	36
Figure 4. Score de RIETE[45].....	36
Figure 5. Score de Khorana [56]	39
Figure 6. Résumé de l'utilisation des AOD dans le cancer selon Ay <i>et al.</i> [81].....	44
Figure 7. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans l'étude	57
Figure 8. Type de cancers révélés	66
Figure 9. Délai de suspicion et délai de confirmation des diagnostics de cancer	66
Figure 10. Courbes Kaplan Meier représentant les décès (A), les récurrences (B), les hémorragies majeures (C), le critère composite réunissant décès, récurrences et hémorragies majeures (D).....	68
Figure 11. Courbes Kaplan Meier illustrant (A) la survie des patients avec ou sans cancer révélé par la MTEV, (B) la survie sans récurrence des patients avec ou sans cancer révélé par la MTEV, (C) la survie sans hémorragie majeure des patients avec ou sans cancer révélé par la MTEV, (D) la survie sans événement des patients avec ou sans cancer révélé par la MTEV.	70

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Données démographiques à l'inclusion.....	58
Tableau 2. Caractéristiques de l'événement index.....	60
Tableau 3. Rentabilité des différents examens complémentaires	61
Tableau 4. Analyse uni- et multivariée des facteurs associés à la découverte d'un cancer à l'occasion d'un épisode de MTEV	67
Tableau 5. Analyse uni- et multi-variée des facteurs associées aux complications à 1 an	69

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AOD: anticoagulant(s) oral(aux) direct(s)

AVK : anti-vitamine(s) K

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CP : cellule pro-coagulante

DDI : drug-drug interaction

EP : embolie pulmonaire

EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques

ETEV : événement thrombo-embolique veineux

FT : facteur tissulaire

HR : Hazard ratio

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IC : intervalle de confiance

INR : International Normalised Ratio

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

MI : membres inférieurs

MP : micro-particules

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

NET : neutrophil extra-cellular trap

NFS : numération formule sanguine

NHC : Nouvel Hôpital Civil

PSA : prostate specific antigen

PICC : cathéter central à insertion périphérique

sPESI: score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) simplifié

RAGE: receptor for advanced glycation end-products

RCP : résumé des caractéristiques du produit

TAP-TDM: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TDM : tomodensitométrie

TEP-TDM : tomographie par émissions de positons

TFPI: tissue factor pathway inhibitor

TVP: thrombose veineuse profonde

TVS: thrombose veineuse superficielle

VEGF: vascular endothelial growth factor

AVANT-PROPOS

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupant embolie pulmonaire (EP) thrombose veineuse profonde (TVP) est une pathologie grave et fréquente. Il a été démontré depuis plusieurs siècles, une association entre la MTEV et le cancer, la MTEV pouvant être révélatrice de cancer ou la complication d'un cancer évolutif connu.

A l'heure actuelle, la méthode diagnostique de recherche d'un cancer lors d'un épisode de MTEV ne fait pas consensus. Deux stratégies sont actuellement débattues. La première consiste à réaliser un bilan minimal se basant principalement sur la présence de points d'appels cliniques ou biologiques afin de ne pas entraîner un sur-risque iatrogénique. La seconde stratégie est en faveur d'une recherche exhaustive de cancer avec la réalisation d'examens complémentaires systématiques, coûteux, souvent irradiants et entraînant une majoration du risque iatrogénique. La plupart des études ne montre pas d'amélioration de la durée de vie en cas de dépistage exhaustif malgré une certaine précocité du diagnostic.

Face aux contradictions sur l'exhaustivité du bilan étiologique à réaliser lors d'un épisode de MTEV et face aux enjeux que représente le diagnostic d'un cancer à une phase précoce, cette étude s'est intéressée à l'incidence des cancers occultes dans une population de MTEV non sélectionnés, les facteurs associés à la découverte d'un cancer occulte à l'occasion d'un épisode thromboembolique veineux (ETEVE), la rentabilité des examens complémentaires réalisés à visée étiologique lors d'un épisode de MTEV et le pronostic à court terme (1 an) des patients associant cancer et thrombose.

I. INTRODUCTION

I.1. Interrelation thrombose et cancer

I.1.1. Considérations générales

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), incluant les thromboses veineuses profondes (TVP), superficielles (TVS) et l'embolie pulmonaire (EP), est une pathologie fréquente avec une incidence globale annuelle estimée à 183 cas pour 100 000 personnes augmentant avec l'âge et ce indépendamment du sexe [1]. C'est une pathologie grave avec un taux de mortalité estimé à 22,9 décès pour 100 000 patients la plaçant au 3eme rang des décès d'origine cardio-vasculaire [2].

La thrombose veineuse profonde se définit par l'apparition d'un thrombus obstruant un tronç veineux profond. L'embolie pulmonaire est définie comme l'obstruction par un thrombus d'une ou des artères pulmonaires.

De par son incidence élevée et sa gravité, la MTEV constitue un enjeu de santé publique, autant sur le plan de la prévention que sur le plan curatif.

La physiopathologie des thromboses veineuses a été décrite historiquement par la triade de Virchow [3] qui combine une stase veineuse, une lésion vasculaire pariétale et un état d'hypercoagulabilité. Il en découle que différentes étiologies et différents mécanismes peuvent être à l'origine d'une MTEV.

Plusieurs facteurs de risque de MTEV ont été identifiés, dont les plus importants sont : l'immobilisation, la chirurgie récente, la thrombophilie, la grossesse et le post partum, diverses pathologies dont notamment le cancer [4].

La MTEV peut donc être classée en 2 catégories : provoquée par un facteur de risque, transitoire ou permanent, ou non provoquée. Cette classification est importante et influe sur la

durée du traitement et la nature du bilan étiologique à réaliser lors d'un épisode thromboembolique veineux (ETEVE).

Le traitement de la MTEVE fait appel à la classe médicamenteuse des anticoagulants (regroupant les différentes héparines, les AVK et les AOD). Les indications des classes d'anticoagulant diffèrent selon l'étiologie de la MTEVE. Par exemple, lorsque la MTEVE survient dans un contexte de cancer, à l'heure actuelle, seul le traitement par héparine est recommandé en première intention. Des études sont en cours de réalisation pour évaluer le traitement par AOD dans le cancer [5].

I.1.2. Epidémiologie

Historiquement, l'association entre MTEVE et cancer a été décrite pour la première fois en 1823 par un médecin français, Jean Baptiste Bouillaud, et analysée ensuite en 1865 par un autre médecin français, Armand Trousseau [6], qui s'est auto-diagnostiqué un cancer de l'estomac suite à la survenue d'une thrombose veineuse superficielle du membre supérieur.

Aujourd'hui il est clairement établi qu'il existe une association forte entre la MTEVE et le cancer. Le taux global d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer (incluant tous les types de cancer) est évalué à 13,9 cas pour 1000 patients par an [7]. Il existe cependant une différence de risques selon les types de cancer [8] :

- Le risque est majoré pour les cancers pancréatiques, cérébraux, pulmonaires, ovariens et les hémopathies
- Le risque est plus faible dans les cancers du sein et de la prostate

Une étude réalisée en 2004 a montré qu'après un premier événement thromboembolique veineux non provoqué, le risque de découverte d'un cancer occulte s'élève à environ 10% [9].

Devant cette forte association entre ces deux pathologies graves, il est intéressant de s'interroger sur la nécessité de la réalisation d'un bilan étiologique précis après un épisode de MTEV, ce d'autant plus devant un épisode non provoqué.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation formelle sur la nature du bilan étiologique à réaliser en première intention lors d'une MTEV non provoquée.

En pratique courante plusieurs stratégies sont adoptées allant d'un bilan étiologique restreint à une recherche exhaustive de cancer.

L'enjeu est de déterminer quel bilan étiologique optimal est à réaliser afin d'éviter la généralisation d'un bilan exhaustif coûteux et source d'anxiété pour les patients mais également afin de ne pas méconnaître un cancer à un stade précoce pour permettre une prise en charge adaptée.

La rentabilité des différents examens diagnostic utiles pour la recherche de cancer est à évaluer.

La mise en évidence d'un profil de patients à haut risque de cancer permettrait également d'orienter le bilan étiologique à réaliser en première intention.

I.1.3. Physiopathologie

L'association entre MTEV et cancer est complexe et dépendante de plusieurs mécanismes. Le sur-risque de MTEV en cas de cancer dépend de mécanismes directement liés au cancer, de mécanismes indirectement liés au cancer et des traitements utilisés contre le cancer.

I.1.3.1. Triade de Virchow

Le lien entre cancer et MTEV peut être expliqué par plusieurs mécanismes intervenant sur les facteurs de la triade de Virchow (**Figure 1**) [10] :

- La stase veineuse : le cancer peut entraîner une compression vasculaire et faire ainsi obstacle au retour veineux. Une altération de l'état général peut également entraîner un alitement.

- Une lésion pariétale : elle peut être expliquée par la présence de cathéters restant souvent en place de façon prolongée ou bien par l’envahissement direct de la paroi vasculaire par le processus tumoral.
- L’hypercoagulabilité : le cancer entraîne un état d’hypercoagulabilité par sur-expression du facteur tissulaire à la surface des cellules tumorales ou par synthèse de facteur pro coagulant (notamment par la voie du facteur X). Certaines chimiothérapies sont également à risque de MTEV.

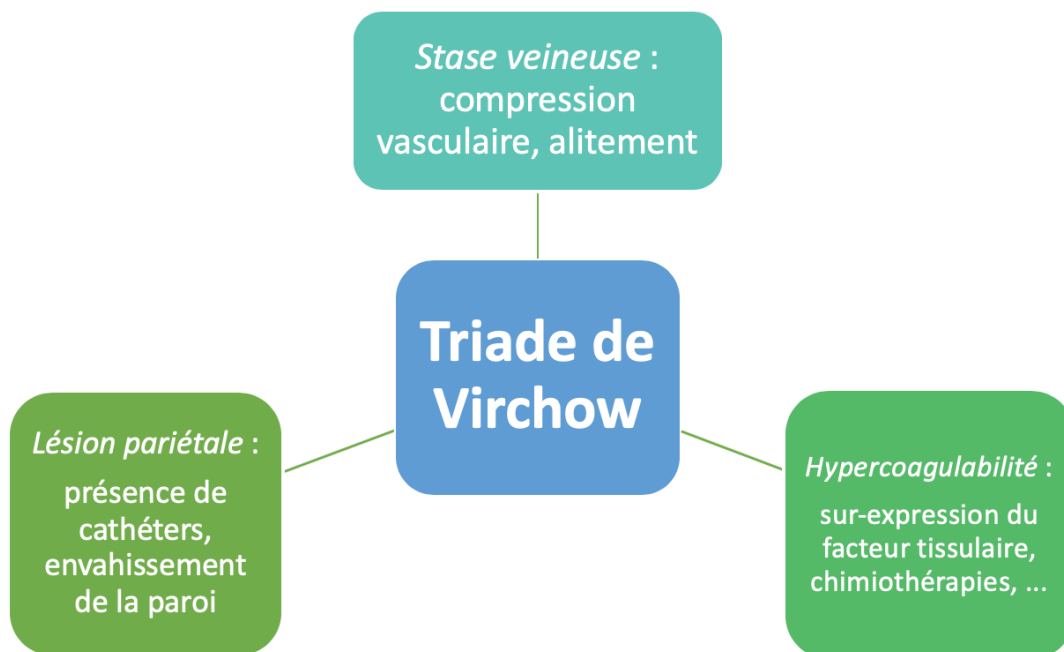


Figure 1. Récapitulatif de la triade de Virchow et des différents mécanismes imputables au cancer.

L’association thrombose et cancer s’explique par la combinaison de facteurs généraux et de facteurs spécifiques à la pathologie tumorale, autant sur le plan clinique que moléculaire [11].

I.1.3.2. Facteurs généraux

Les principaux facteurs généraux influençant la survenue d’une MTEV au cours d’un cancer sont l’âge, l’immobilisation, un antécédent de MTEV, l’obésité, les infections, une

insuffisance respiratoire ou rénale, et une altération des paramètres biologiques de la numération formule sanguine [11].

L'association d'une mutation du facteur V Leiden à un cancer entraîne un sur risque de thrombose veineuse [12].

I.1.3.3. Facteurs spécifiques au cancer

Parmi les facteurs spécifiques liés au cancer, on distinguera les facteurs cliniques, les facteurs biologiques et moléculaires et les facteurs liés au traitement.

Facteurs cliniques

La localisation primitive du cancer a un rôle important sur le risque de MTEV lié au cancer. En effet, comme présenté plus haut, selon le type de cancer, il a été montré un risque plus ou moins important de développer un ETEV. Les études épidémiologiques [13] ont montré que les cancers cérébraux, pancréatiques, gastriques, ovariens, pulmonaires et les hémopathies présentent le plus haut taux d'ETEVS, à l'inverse des cancers du sein et de la prostate qui présentent des taux inférieurs.

Le stade du cancer est également un facteur de risque de MTEV [13] : en effet il y a un risque plus important de thrombose dans les cancers à un stade avancé ou métastatique.

Facteurs biologiques et moléculaires

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le terrain d'hypercoagulabilité induit par le cancer avec la mise en jeu de différents acteurs : des protéines pro-coagulantes, des microparticules, les facteurs de la coagulation et des protéines impliquées dans la fibrinolyse (**Figure 2**).

Tout d'abord, parmi les protéines pro-coagulantes, la plus importante est la sur expression du facteur tissulaire (FT) par les cellules cancéreuses. Le facteur tissulaire est une protéine qui joue un rôle dans l'hémostase physiologique et pathologique. Cette protéine n'est, à l'état basal, pas en contact direct avec le flux sanguin circulant. Lors d'une brèche vasculaire, le facteur tissulaire va être en contact direct avec le sang. Par le biais d'une liaison avec le facteur VII activé, le complexe entraîne l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation pour aboutir à la formation de thrombine (*via* l'activation du facteur X) et permettre de stopper la brèche vasculaire [14]. Les cellules cancéreuses ont le potentiel de sur exprimer ce facteur tissulaire et de l'exposer directement au contact du flux sanguin. Il a été montré que les niveaux de FT sont corrélés aux niveaux histologiques des cancers notamment dans les gliomes et les tumeurs pancréatiques [15,16].

Par ailleurs, un autre acteur a été mis en évidence dans la genèse de la thrombose associée au cancer : la cellule cancéreuse pro-coagulante (CP). Elle va jouer un rôle via l'activation directe du facteur X. Le CP n'a été retrouvé que dans les tissus tumoraux et n'est pas retrouvé dans les tissus sains [17].

Enfin l'héparanase est une protéase impliquée dans la matrice extra cellulaire qui est directement impliqué dans le phénomène métastatique et l'angiogenèse. Elle va également jouer un rôle dans la sur-expression du facteur tissulaire et va interagir avec l'inhibiteur du facteur tissulaire pour entraîner une augmentation de l'activité pro-coagulante dans le cancer [18].

Un autre acteur a été mis en évidence dans la participation à la thrombo-genèse du cancer, ce sont les microparticules (MP) [19]. Ces MP sont de petites vésicules présentes en quantité importante dans plusieurs types de cancer et qui vont jouer un rôle pro-coagulant *via* leur liaison à d'autres cellules comme les plaquettes ou *via* l'activation du facteur tissulaire. Un taux élevé de ces MP a été mis en avant dans de nombreux cancers, leur liaison aux plaquettes

a été montré *via* des récepteurs de type P-selectin et permet de favoriser l'activation plaquettaire et entraîner un terrain d'hypercoagulabilité [20].

Une étude a mis en évidence la présence ectopique du facteur VII dans un certain nombre de cancers, avec de plus la propriété de pouvoir être activé par les cellules cancéreuses et entraîner ainsi la voie d'activation de la coagulation [21].

Une étude a montré des taux plus élevés de facteur VIII circulant dans différents types de cancers [22]. Il a été montré qu'un taux élevé circulant de facteur VIII était un facteur de risque significatif de MTEV [23].

De plus, les cellules tumorales vont sur-exprimer des phospholipides à charge négative à leur surface qui vont jouer un rôle dans la coagulation à travers l'activation des facteurs VII, VIII, IX, X et former le complexe pro thrombinase [24].

Enfin il a été démontré dans le cancer du pancréas, des taux élevés des inhibiteurs spécifiques de la plasmine, enzyme utile à la dégradation de la fibrine, participant au maintien d'un état thrombotique [25].

L'état d'hypercoagulabilité du cancer est également médié par l'activation des cellules circulantes du sang et notamment les plaquettes [26]. Les plaquettes sont activées soit par liaison directe avec les cellules tumorales soit par la sécrétion de molécules activatrices des plaquettes par les cellules tumorales. Leur activation entraîne leur adhésion et leur agrégation. La protéine P-selectin, joue un rôle important dans la formation de liaison entre les plaquettes et les cellules tumorales et a un rôle dans le développement de la tumeur et dans le processus métastatique [27].

Au cours des états cancéreux, les cellules tumorales vont également activer les leucocytes. Ces leucocytes activés vont jouer un rôle dans la thrombo-genèse notamment en sécrétant des facteurs pro-coagulant [28]. Un autre mécanisme important de la thrombose a lieu *via* les polynucléaires neutrophiles et leur capacité de créer en condition physiologique des filets de défense appelés NET (neutrophil extracellular trap). Les NETs sont principalement composés d'ADN, d'histone et de protéines spécifiques. Leur capacité pro-coagulante peut être expliquée par la présence de nombreuses charges négatives sur les molécules d'ADN et sur les histones entraînant une forte activation des plaquettes [29].

Les cellules néoplasiques, via la sécrétion de facteur angiogénique de type VEGF (vascular endothelial growth factor), vont augmenter la perméabilité vasculaire aux alentours de la tumeur et permettre ainsi une augmentation du contact entre les facteurs de la coagulation intra vasculaire et le facteur tissulaire et les phospholipides surexprimés à la surface de ces cellules tumorales et par ce biais entraîner un état d'hypercoagulabilité vasculaire.

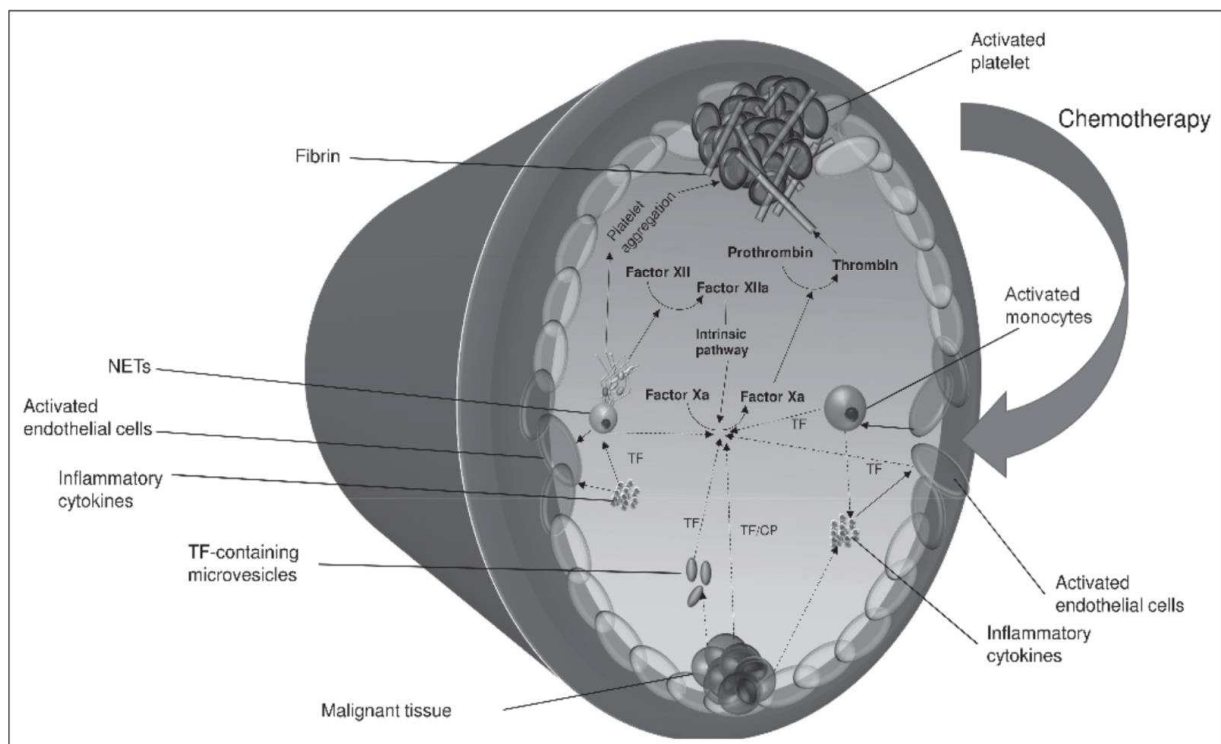


Figure 2. Activation de la coagulation lors de processus tumoraux selon Cihan Ay *et al.*

Facteurs liés au traitement

L'utilisation de chimiothérapie et d'hormonothérapie va dans certains cas entraîner une augmentation du risque de MTEV notamment dans le premier mois suivant l'instauration de la chimiothérapie [30].

Parmi les hormonothérapies, l'utilisation de Tamoxifène dans le traitement du cancer du sein entraîne un sur risque de MTEV et ce pendant toute la durée du traitement, motivant une sélection appropriée des patientes nécessitant un tel traitement [31].

Le traitement par cisplatine entraîne un sur risque d'ETEVE [32], une des principales explications est liée à l'atteinte endothéliale et à la majoration de l'activité pro coagulante par le biais du facteur tissulaire et d'autres protéines pro coagulantes.

Une étude a montré un déficit acquis en protéine C lors de l'utilisation concomitante de cyclophosphamide, methotrexate et du 5-fluoro-uracil chez des patients victimes de cancer du sein [33]. Le taux de protéine C se normalisait chez la majorité des patients à l'arrêt du traitement.

Une autre grande cause de thrombose associée au traitement est l'utilisation fréquente de cathéters chez les patients atteints de cancer. La présence de cathéters est impliquée dans les différentes parties de la triade de Virchow [34] : la pose du cathéter entraîne une lésion directe de la paroi du vaisseau, la présence d'un cathéter dans la lumière du vaisseau engendre une stase sanguine et enfin, est à l'origine de l'activation de phénomène inflammatoire et pro-coagulant dans la lumière du vaisseau. La survenue d'un ETEVE a lieu préférentiellement dans les 100 premiers jours suivant l'insertion du cathéter [35]. Le risque n'est pas équivalent selon le cathéter utilisé. Une méta-analyse [36] a montré que l'utilisation de PICC line (cathéter central par insertion périphérique) présente le plus grand risque de survenue d'une TVP du

membre supérieur, et ce risque est d'autant plus important que la taille du PICC line utilisé est grande [37].

Ainsi, un grand nombre d'acteurs et de mécanismes différents participent à l'association entre MTEV et cancer. Ces mécanismes complexes et variés sont aujourd'hui encore à l'étude et peuvent représenter des cibles thérapeutiques potentielles pour le futur.

I.2. Cancer occulte révélé par un épisode de MTEV

I.2.1. Épidémiologie

Récemment, l'étude française EPIGETBO [38], réalisée entre 2013 et 2015 en France, a cherché à préciser le lien entre épisode de MTEV non provoquée et découverte d'un cancer occulte. Cette étude a montré une incidence de 5% environ de diagnostic de cancer occulte à un an de l'épisode thrombo-embolique, avec la moitié des cancers diagnostiqués lors de l'angioscanner thoracique initial.

Le risque de découverte d'un cancer est particulièrement élevé pendant les 6 premiers mois faisant suite au diagnostic d'une MTEV non provoquée. Un cancer est diagnostiqué 1,3 fois plus fréquemment chez des patients ayant eu un épisode de MTEV non provoqué que dans une population ayant les mêmes caractéristiques sans événement thrombo embolique [39].

L'étude de Richard H. White *et al.* [40] a recherché parmi plus de 500 000 patients atteints de cancer le nombre de diagnostic de MTEV l'année précédant le diagnostic de cancer. Cette étude a montré que le nombre d'épisodes de MTEV non provoquée précédant le diagnostic d'un cancer était important avec une incidence majorée dans plusieurs cancers notamment les leucémies, les lymphomes non Hodgkinien, les cancers pancréatiques, de l'estomac, ovariens, rénaux et pulmonaires. Il a aussi été montré qu'un épisode de MTEV était corrélé à la

présence de métastases lors du diagnostic de cancer. Enfin, dans cette étude, tous les épisodes de MTEV sont survenus dans les 4 mois précédant le diagnostic de cancer.

I.2.2. Évaluation du risque de cancer après un épisode thromboembolique veineux

Devant ce lien évident entre les deux pathologies, il est important de déterminer quel bilan étiologique réaliser lors du diagnostic d'une MTEV non provoquée. De plus, il a été montré que les cancers diagnostiqués à la phase aiguë d'une MTEV ou dans l'année suivante, sont de moins bon pronostic et de stade souvent avancé [41].

Pour optimiser la rentabilité de ce bilan étiologique, il est également intéressant de mettre en évidence des profils de patients à haut risque de cancer.

Une étude a notamment démontré le sur-risque de cancer chez les patients atteints de thrombose veineuse profonde bilatérale [42].

Plusieurs équipes ont essayé de mettre aux points des critères ou des scores pour permettre une meilleure approche diagnostique des patients les plus à risque de cancer.

Une équipe de Buenos Aires a pu, en se basant sur les antécédents de MTEV, les comorbidités, l'âge, le score de Charlson [43] (qui est un score de comorbidités permettant de prédire le taux de survie, principalement utilisé dans les services de réanimation) l'antécédent récent ou non de chirurgie et le taux d'albumine sanguine [44], mettre au point un score (**Figure 3**) permettant de quantifier le risque de survenue de cancer dans l'année suivant un épisode de MTEV. En effet cette étude a montré que les patients ayant un antécédent de MTEV, sans chirurgie récente et présentant plusieurs comorbidités, ont un risque plus élevé de se voir diagnostiquer un cancer après un épisode de MTEV non provoqué. Le risque de développer un cancer varie de 2% avec un score à 0 jusqu'à un risque de plus de 90% si le score est à 5.

	Cancer	Death or cancer
Previous episode of VTE	3	3
No recent surgery	1	1
Charlson score ≥ 2	1	1
Age ≥ 70 years		1
Albumin ≤ 2.5 mg/dl		2

Figure 3. Score prédictif de cancer de l'équipe de Buenos Aires [44]

Parmi les différents autres scores existants, un des plus connus est le score de RIETE [45] qui, à l'aide de plusieurs paramètres (**Figure 4**), va classer les patients après un épisode de MTEV non provoquée en deux catégories de risques : les patients à faible risque de cancer et les patients à haut risque.

Item	Point
Homme	+ 1
Age > 70 ans	+ 2
Pathologie pulmonaire chronique	+ 1
Anémie	+ 2
Plaquettes > 350 giga/L	+ 1
Evènement post-thrombotique	- 2
Antécédent de MTEV	- 1

Score ≥ 3 = haut risque

Figure 4. Score de RIETE[45]

L'étude SOME a montré que l'âge, un antécédent de MTEV provoqué et l'antécédent de tabagisme ou un tabagisme actif sont des marqueurs permettant d'identifier les patients à haut risque de cancer [46].

Cependant, une méta-analyse a montré que les scores RIETE et SOME n'ont qu'une efficacité limitée pour stratifier les patients à risque de cancer et leur utilisation clinique reste à définir [47]. Dans cette méta-analyse, lors d'une analyse multi variée, seul l'âge supérieur à 60 ans présentait un risque statistiquement significatif de cancer.

La stratégie de diagnostic de cancer occulte après une MTEV est aujourd'hui débattue. Par exemple, une équipe n'a pas montré de bénéfice significatif à la réalisation d'un TEP-TDM versus un examen radiologique accompagné d'un bilan biologique standard dans le diagnostic de cancer occulte suite à un épisode de MTEV non provoquée [48].

A l'inverse une autre étude montre qu'un bilan radiographique complet avec une tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne permet une augmentation significative de diagnostic de cancer occulte face à un bilan standard [49].

Les recommandations NICE 2012 [50], réalisées à partir de données de l'Evidence Based Medicine et par un comité indépendant, proposent de réaliser un examen clinique complet, avec recueil des antécédents, écoute attentive de l'histoire du patient et d'éléments suspects de néoplasie, la réalisation d'une radiographie du thorax, d'un bilan biologique complet et d'analyses urinaires chez tous les patients. Chez les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 40 ans, après un premier épisode de MTEV non provoquée, il est également recommandé de pratiquer un scanner abdomino-pelvien de même que la réalisation de mammographies chez les femmes.

Enfin, en 2018 une équipe française n'a pas montré d'avantage en terme de survie après un diagnostic de cancer effectué par un bilan exhaustif *versus* un bilan standard sur un suivi de 2 ans après un épisode de MTEV [51].

Face à ces contradictions, l'enjeu est de déterminer le bilan étiologique optimal à réaliser dans le cadre d'une MTEV.

I.3. MTEV compliquant un cancer actif connu

I.3.1. Épidémiologie

La MTEV est également une complication fréquente chez les patients atteints d'un cancer et marque un tournant dans l'histoire du cancer et notamment sur son pronostic.

Les patients atteints de cancer ont deux fois plus de risque de MTEV que la population générale [52]. Ce risque varie notamment selon le type de cancers. Il est également majoré dans les cancers au stade métastatique. Enfin le risque de survenue d'un événement thrombo-embolique est le plus important au cours des premiers mois suivant le diagnostic de cancer [53]. La MTEV est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer [54].

L'apparition d'un épisode de MTEV au cours d'un cancer est un marqueur de mauvais pronostic. En effet, les patients ayant un cancer se compliquant de MTEV ont un taux de mortalité 2,2 fois supérieur au patient atteint de cancer sans complication thrombo-embolique. De plus il a été montré, que les patients sous chimiothérapies et ayant une MTEV ont un risque de décès 47 fois supérieur à celui de la population générale [55] !

I.3.2. Évaluation du risque thrombotique au cours d'un cancer actif

Similairement aux scores développés pour prédire le risque de survenue d'un cancer chez les patients atteints de MTEV, plusieurs facteurs prédictifs et scores ont été développés afin de déterminer le risque de survenue d'un ETEV chez les patients présentant un cancer.

Initialement, c'est le score de Khorana [56] qui en 2008, a objectivé 5 facteurs prédictifs de MTEV chez les patients atteints de cancer et initiant une chimiothérapie (**Figure 5**). Parmi ces cinq facteurs, on recense le site du cancer, le taux de plaquettes avant l'initiation de la chimiothérapie, le taux d'hémoglobine ou la nécessité d'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques, le taux de leucocytes, et la présence d'un IMC supérieure ou égal à 35

kg/m². Ce score permet de définir trois catégories de patients : ceux à risque faible (score 0), intermédiaire (score 1-2) et à haut risque (score > 2).

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

Figure 5. Score de Khorana [56]

Le score Protecht [57] est un score dérivé du score de Khorana et dans lequel l'utilisation de chimiothérapie de type cisplatine, carboplatine ou gemcitabine a été ajouté pour prédire le risque de survenue d'EDEV.

Une autre étude a montré que le marqueur biologique spécifique sP-selectin est un marqueur de risque indépendant de survenue d'un EDEV chez les patients présentant un cancer [58] avec des risques 2,6 fois plus important chez les patients présentant un taux élevé *versus* ceux ayant un taux faible de sP-selectin. En complément, une autre étude de Nick Van Es. *et al.* a elle aussi montré que le taux P-selectin était un marqueur intéressant de récurrence d'EDEV chez les patients présentant un cancer et un épisode de MDEV, alors que le taux de D-dimères n'était pas significativement corrélé au risque de récurrence [59].

Un score spécifique pour le myélome multiple, le IMPEDE VTE Score [60] a été développé récemment afin de permettre une prise en charge optimale et notamment concernant l'anticoagulation préventive chez les patients à haut risque de thrombose.

Cependant, avec ces principaux scores également, une récente analyse a montré une faible précision de la stratification du risque de survenue d'événement thrombo-embolique avec une précision décroissant rapidement dans le temps notamment et des seuils de significativité trop haut [61].

Beck-Razi *et al.* ont étudié le dépistage systématique des TVP chez les patients atteints de cancer, hospitalisés et asymptomatiques. 34% des patients présentaient une TVP asymptomatique. Le nombre de métastases était le principal facteur de risque de découverte d'une TVP [62].

I.4. Traitement spécifique de la MTEV lié au cancer

I.4.1. HBPM – traitement de référence : recommandations actuelles

Traitement curatif

Aujourd'hui le traitement de première intention recommandé en cas de MTEV associée au cancer repose sur les HBPM. En effet il a été montré une diminution significative du risque de récurrence de MTEV lors de l'utilisation des HBPM versus un traitement par AVK [63].

L'étude CLOT va dans le même sens en montrant qu'un traitement par dalteparin pendant 6 mois permettaient une diminution significative du nombre de récurrence de MTEV *versus* un traitement par AVK [64].

Malgré l'indication actuelle des HBPM dans le traitement de la MTEV lié au cancer, seuls 50% environ des patients bénéficient d'une thérapeutique adéquate [65]. Ceci peut s'expliquer notamment par l'un des principaux inconvénients des HBPM qui est la nécessité d'injection quotidienne.

De ce fait, plusieurs études sont en cours pour déterminer si les formes orales d'anticoagulant présentent un intérêt dans le cancer actif.

Une récente étude montre qu'après 3 mois d'anticoagulation efficace par HBPM, un relais par AVK est envisageable sans augmentation significative du risque de récurrence de MTEV [66] avec cependant la nécessité d'une surveillance biologique du taux d'INR.

Traitement préventif

Le traitement prophylactique de la MTEV chez les patients atteints de cancer repose également sur les HBPM. Ce traitement est principalement recommandé chez les patients hospitalisés présentant une réduction de mobilité et en cas de chirurgie, mais il n'est pas recommandé chez les patients ambulatoires [67].

Afin de déterminer le risque de survenue d'une MTEV lors d'un cancer, un score spécifique, le score de Khorana [68] a été mis au point.

Il a été montré que ce score ainsi que les autres scores existant comme Vienna, PROTECHT ou CONKO ne permettent pas de prédire avec précision le risque de MTEV chez les patients à faible risque [61,69].

Pour la prévention de la MTEV dans le cancer, une récente étude a comparé l'utilisation d'Apixaban à dose préventive (2,5 mg deux fois par jour) chez des patients à haut risque d'événement thrombo embolique veineux (Khorana > 2) lors de l'initiation d'une chimiothérapie versus placebo et a permis de montrer une diminution significative de MTEV sur un suivi de 6 mois [70].

A l'inverse l'utilisation de Rivaroxaban à dose préventive (10 mg une fois par jour) dans une même catégorie de patients n'a pas montré de diminution significative d'événements thrombo embolique lors du suivi de 6 mois [71].

Les dernières méta-analyse montre une non-infériorité des AOD à des posologies prophylactiques *versus* HBPM dans le traitement préventif de la MTEV chez les patients atteints de cancer mais avec un risque majoré d'hémorragie notamment chez les patients présentant des cancers urologiques motivant une sélection appropriée de patients [72].

Rôle anti-tumoral des HBPM

En 1994, une étude a montré que l'utilisation d'HBPM dans le cancer pulmonaire a entraîné une amélioration significative de la survie des patients [73]. Par la suite en 2005, une autre étude a montré une amélioration de la survie chez des patients atteints de cancer avancé ou métastatique et bénéficiant d'une cure de 6 semaines d'HBPM versus placebo alors même que ces patients étaient indemnes de MTEV [74] !

Ces études suggèrent un effet anti tumoral des HBPM. Cet effet peut s'expliquer par différents mécanismes, dépendants et indépendants de l'activité anticoagulante des HBPM [75]. Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* une inhibition des récepteurs RAGE (receptor for advanced glycation end-products) par les HBPM dans des cellules de fibrosarcome humain [76]. Ces récepteurs sont impliqués dans le phénomène de prolifération tumorale et dans le phénomène métastatique. Parmi les autres mécanismes évoqués, il y a celui de la stimulation du TFPI (tissue factor pathway inhibitor) qui inhibe les signaux de prolifération cellulaire et de néo-angiogenèse tumorale liés au FT ou par l'inhibition du VEGF, autre facteur clé de la néo-angiogenèse tumorale [77].

Cependant, les dernières études réalisées, et notamment l'étude RASTEN [78] n'a pas réussi à démontrer d'impact sur la survie de patients atteints de cancers pulmonaire et bénéficiant d'une cure d'HBPM. L'hypothèse initiale de cette étude était que certains patients ne sont pas répondeurs au traitement par HBPM. Or, à l'aide de dosage biologique spécifique, ils n'ont pas réussi à trouver de bénéfice clinique chez les patients considérés comme répondeur au traitement. Une autre étude va dans le même sens en n'ayant trouvé aucun bénéfice en terme de survie et de survenue de métastases lors de l'utilisation de Tinzaparine chez des patients présentant des cancers pulmonaire à des stades peu avancés [79].

Face à ces contradictions, d'autres études sont nécessaires pour affirmer ou infirmer l'effet anti tumoral des HBPM.

I.4.2. AOD, une alternative aux HBPM ?

A l'heure actuelle seul le traitement par HBPM est recommandé dans le cancer. Face aux inconvénients des HBPM, il a été mis en évidence que beaucoup de patients ne bénéficiaient pas de ce traitement. Les AVK ne sont pas le traitement de choix dans la MTEV lié au cancer. Une alternative efficace, serait de pouvoir proposer un traitement par AOD qui ne nécessite pas d'injections ni de surveillance biologique régulière.

Les AOD semblent également efficace dans le traitement de la MTEV associée au cancer [80]. L'étude HOSUKAI-VTE [66] a montré une non infériorité d'un AOD, l'edoxaban, dans le traitement et la prévention secondaire de récurrence de MTEV associée au cancer, après 3 mois de traitement initial par une HBPM, versus un traitement par AVK (warfarine). Il a également été observé une diminution significative des événements hémorragiques lors du traitement par AOD versus AVK.

En 2016, Suryanarayan *et al.* a montré qu'une utilisation des AOD pouvait être envisagée mais seulement dans certains cas. En effet, les AOD ne devaient pas être utilisés en cas de risque élevé de saignement, en cas de néoplasie d'origine gastro-intestinale ou urologique devant le risque élevé de saignement et en cas d'interactions médicamenteuses notamment avec les chimiothérapies.

Ces données ont été à nouveau mis en avant en 2019, avec la possibilité d'utiliser les AOD à la place des HBPM dans le cancer en l'absence de risque important de saignement, d'interactions médicamenteuses et au cas par cas dans les cancers à haut risque (**Figure 6**) [81].

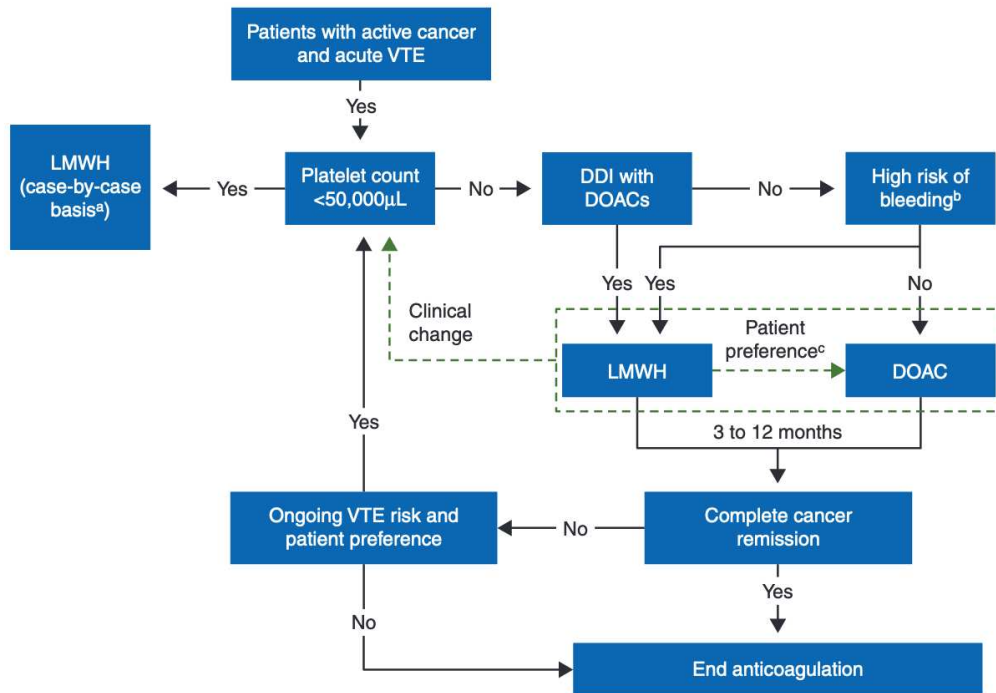


Figure 6. Résumé de l'utilisation des AOD dans le cancer selon Ay *et al.* [81]

DDI : drug-drug interaction, DOAC : AOD, LMWH : HBPM

Enfin, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2019 sur l'embolie pulmonaire, autorisent la prescription de deux AOD (le rivaroxaban et l'edoxaban) dans le traitement de la thrombose associée au cancer dès la phase aiguë de l'épisode thromboembolique et ceci pour les cancers non-digestifs ou urologiques [82].

1.5. Présentation du registre REMOTEV

Le registre REMOTEV (Registre Monocentrique Observationnel prospectif pour le suivi des patients atteints de maladie Thrombo-Embolique Veineuse) est un registre mono centrique, observationnel, prospectif, créé par l'équipe strasbourgeoise du service d'Hypertension et Maladies Vasculaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (CHU).

Ce registre inclut, depuis octobre 2013, tous les patients hospitalisés dans le service pour un motif de MTEV, que ce soit une EP et/ou une TVP. Un recueil exhaustif de données est

enregistré lors de l'hospitalisation initiale avec les principaux antécédents des patients, la présence ou non d'un cancer au moment du diagnostic, les caractéristiques de l'événement thromboembolique aigu, les différents examens complémentaires pratiqués dans le cadre du bilan étiologique ainsi que la découverte d'un éventuel cancer.

A la sortie d'hospitalisation des patients, un suivi est réalisé par appel téléphonique à 1 mois, 3 mois, 6 mois et à un an. Lors du suivi téléphonique sont recensées les complications hémorragiques, de récurrence de MTEV ou le décès.

Au mois de mai 2019 pas moins de 1650 patients sont enregistrés dans le registre, ce qui en fait une base de données considérable. Ce registre reflète une prise en charge quotidienne de la MTEV dans un service spécialisé.

Ce registre a permis de démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Rivaroxaban pour le traitement de la MTEV [83].

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer, en conditions réelles de prescription, sur une période de 12 mois, l'incidence des cancers révélés par un épisode thromboembolique veineux dans une population non sélectionnée de patients victimes de MTEV, provenant du registre REMOTEV.

Les objectifs secondaires ont été d'évaluer :

- les facteurs de risque associés à la présence d'un cancer occulte au moment du diagnostic de MTEV
- la rentabilité des examens complémentaires à visée étiologique
- l'incidence des complications à 1 an chez les patients porteurs d'une néoplasie révélée par la MTEV

III. MATERIEL ET METHODES

III.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, prospective avec un recueil des événements de type « diagnostic de cancer », « hémorragie majeure », « récurrence thrombo-embolique veineuse » ou « décès » sur une période de 12 mois suivant le diagnostic initial de MTEV, pour laquelle les patients étaient hospitalisés dans le service Hypertension de Maladies Vasculaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) sur la période du 23 octobre 2013 au 28 juillet 2018. Les différents examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan étiologique de MTEV ont été analysés afin de déterminer la rentabilité diagnostique de chacun d'entre eux.

III.2. Sélection des patients

Les patients inclus dans cette étude sont représentés par tous ceux ayant été hospitalisés dans le service d'Hypertension et maladies vasculaires du Nouvel Hôpital Civil (NHC) de Strasbourg pour lesquels un diagnostic de maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) a été retenu à l'admission et qui ont accepté de participer au registre REMOTEV, sur la période s'étalant du 23 octobre 2013 au 28 juillet 2018 et ayant un suivi complet de 12 mois.

Selon les exigences préconisées par le Comité d'Ethique des HUS, les patients étaient informés de la nature de l'étude et leur non-opposition à la participation à l'étude était recueillie et consignée dans le dossier patient. Les données étaient enregistrées dans un formulaire informatisé et anonymisé.

III.2.1. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion :

- Patients ayant exprimé leur non-opposition à la participation au registre REMOTEV
- Patients présentant un diagnostic de maladie thrombo-embolique veineuse établi par un examen d'imagerie validé : angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire pour l'embolie pulmonaire, échographie doppler veineuse des membres inférieurs pour la thrombose veineuse profonde. De plus, cet examen devait avoir été réalisé au plus tard dans les 15 jours précédant l'inclusion
- Suivi complet sur 12 mois après l'épisode de MTEV (ou jusqu'au décès)

Critères d'exclusion :

- Patients présentant un antécédent de cancer considéré comme guéri ou en rémission au moment du diagnostic de MTEV
- Patients présentant un cancer actif connu au moment du diagnostic de MTEV

III.2.2. Diagnostic de MTEV

La confirmation des diagnostics de TVP et/ou d'EP à l'inclusion, a été réalisée à l'aide de tests diagnostiques validés. La nature de l'événement index a été notifiée dans le registre.

Concernant les TVP, elles ont été confirmées au cours d'une échographie doppler veineuse des membres inférieurs avec une exploration exhaustive du réseau veineux s'étendant des veines jambières de façon bilatérale jusqu'à la veine cave inférieure. L'EP a été confirmée grâce à un angioscanner thoracique spiralé ou à l'aide d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.

Les patients présentant une EP ont bénéficié de la recherche d'une TVP associée. A l'inverse, chez les patients présentant une TVP, l'EP n'a été recherchée qu'en cas de signes cliniques et/ou électrocardiographiques évocateurs.

III.3. Variables recueillies à l'inclusion

Le recueil des données à l'inclusion était réalisé au moment de l'admission dans le service Hypertension et maladies vasculaires. La qualité du recueil des données était systématiquement vérifiée afin de déceler des erreurs de saisie.

Les variables suivantes étaient recueillies à la phase aiguë :

- Données démographiques :
 - L'âge, la date de naissance
 - Le sexe,
 - Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC)
- Les antécédents principaux et/ou les comorbidités :
 - L'existence d'un cancer actif connu au moment du diagnostic
 - Pathologie cardio vasculaire : Hypertension artérielle, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT), une pathologie anévrismale, les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire
 - Pathologie métabolique : Dyslipidémie, diabète, dysthyroïdie,
 - Pathologie pulmonaire : Bronchopneumopathie chronique obstructive, hypertension pulmonaire
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Troubles cognitifs, pathologie psychiatrique
- Les renseignements cliniques :
 - La symptomatologie ayant conduit au diagnostic de l'événement aigu
 - Le type d'événement thrombo-embolique

- En cas d'EP, la sévérité de l'épisode était cotée selon les recommandations ESC 2008/2014
- Le score PESI simplifié (score sPESI)
- Le caractère provoqué ou non de l'événement index
- Les antécédents de MTEV (personnels et familiaux)
- Les renseignements biologiques :
 - Le taux de D-dimères
 - Les biomarqueurs cardiaques : troponine et BNP
 - Le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé selon le MDRD et selon le Cockcroft
- Les données pharmacologiques :
 - L'existence d'un traitement anti thrombotique à l'admission
 - Le traitement initial réalisé (anticoagulation, thrombolyse, thrombo-aspiration, pose d'un filtre cave)
 - Le traitement de relais
- Les données d'imagerie :
 - L'angioscanner thoracique d'admission et/ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion
 - L'échographie doppler veineuse des membres inférieurs
 - Une échographie cardiaque trans-thoracique d'admission (ETT < 6 jours)

Caractère provoqué/non provoqué de l'événement

Selon la présence ou non d'un facteur déclenchant, le caractère provoqué ou non provoqué des événements a été retenu. Les facteurs permettant d'étiqueter un événement comme provoqué étaient les suivants : chirurgie récente (< 3 mois), immobilisation prolongée (plus

de 3 jours), voyages récent (plus de 6 heures, < 1 mois), cancer actif connu, grossesse, ou post-partum récent (< 3 mois), traitement avec œstrogènes (contraception ou traitement hormonal substitutif) [84].

Sévérité de l'EP

Les patients hospitalisés pour une EP étaient classés en fonction des critères de gravité décrits par les recommandations de l'ESC 2008 et ultérieurement 2014 [85]. Pour cela, chaque patient bénéficiait d'un calcul du score sPESI à l'admission, d'un dosage de la troponine et du BNP ainsi que de la recherche d'une dilatation du ventricule droit (soit à l'angioscanner soit par l'échographie transthoracique). Les patients étaient ensuite répertoriés en 4 catégories : EP de bas risque (sPESI=0, négativité des biomarqueurs et absence de dilatation des cavités droites), EP de risque intermédiaire bas (sPESI \geq 1 ou positivité d'au moins un biomarqueur ou dilatation des cavités droite), EP de risque intermédiaire haut (sPESI \geq 1, positivité des biomarqueurs cardiaques et dilatation des cavités droites), EP de haut risque (instabilité hémodynamique avec état de choc).

Cancer actif connu

Un cancer actif a été défini comme un cancer en cours de traitement (ou de bilan) ou dont le dernier traitement datait de moins de 6 mois ou comme un cancer avec présence de localisations secondaires sans traitement délivré dont l'existence était déjà connue au moment du diagnostic de MTEV.

III.4. Traitement anticoagulant

Le traitement anticoagulant mis en place chez les patients inclus dans le registre REMOTEV répondait aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2008

actualisées en 2014. Les patients recevaient alors soit un nouvel anticoagulant oral direct de type rivaroxaban (seule molécule ayant un prix de remboursement en France jusqu'en janvier 2016) ou apixaban (à compter de janvier 2016), soit un AVK (fluindione, warfarine) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) de type enoxaparine ou tinzaparine.

III.4.1. Les anticoagulants oraux directs

La prescription d'un AOD était réalisée en l'absence de contre-indications et en respectant les précautions d'emplois figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différentes molécules. Les principales contre-indications sont représentées par une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min calculée selon la formule de « Cockcroft et Gault » et par une insuffisance hépatique. Pour le Rivaroxaban, une phase d'attaque avec 15 mg deux fois par jour est réalisée pendant 21 jours, puis un entretien par 20 mg par jour est poursuivi. Pour l'Apixaban, la phase d'attaque comprend 10 mg deux fois par jours pendant 7 jours, puis un entretien par 5 mg deux fois par jour.

A partir de 2016 et suite aux recommandations de l'ACCP de 2016 [86], les patients sous AOD et ayant présenté un ETEV non provoqué ou récidivant, après un traitement curatif initial d'une durée de 3 à 6 mois, pouvaient bénéficier d'une réduction de dose de l'Apixaban à 2,5 mg deux fois par jour au long cours, ou pour le Rivaroxaban, à partir de septembre 2017, d'une posologie quotidienne de 10 mg.

III.4.2. Les anti-vitamines K

Les AVK étaient initiés en même temps que l'héparine à dose curative. La cible thérapeutique est mesurée à l'aide de l'International Normalised Ratio (INR) dont la cible se situe entre 2 et 3 sauf cas particuliers (par exemple : présence d'une valve mécanique). Le traitement par

AVK était poursuivi seul lorsque deux INR successifs réalisés à 24 heures d'intervalle étaient dans les cibles thérapeutiques. La posologie des AVK était déterminée par l'INR.

III.4.3 Le traitement par HBPM

Chez les patients présentant un cancer ou suspect d'un cancer, un traitement par HBPM était initié. Deux molécules étaient utilisées préférentiellement : la tinzaparine à la posologie de 175 UI/kg/j qui a l'avantage de ne nécessiter qu'une injection quotidienne, ou l'énoxaparine à la posologie de 100 UI/kg/12 heures.

Le traitement était poursuivi pour une durée minimale de 6 mois puis réévalué en fonction du statut néoplasique des patients.

III.5. Bilan étiologique de la MTEV

Différents examens ont été réalisés, principalement chez les patients présentant un épisode de MTEV non provoqué, afin de dépister un cancer occulte sous-jacent. Parmi les examens réalisés en première intention dans les deux sexes, on retrouvait l'angioscanner thoracique d'admission (de diagnostic de l'embolie pulmonaire), un bilan biologique standard comprenant une numération formule sanguine (NFS), la recherche d'un saignement digestif occulte selon la méthode du dépistage de masse [87], la réalisation d'une échographie abdomino-pelvienne, une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), une radiographie thoracique, l'analyse du sédiment urinaire. De plus, des examens sexe-dépendants étaient également réalisés : dosage du PSA chez les hommes et mammographie [88] et chez les femmes.

Des examens de deuxième intention ont été réalisés sur point d'appel ou en cas de positivité d'un examen de première intention : une TDM TAP, une imagerie cérébrale, une coloscopie en cas de présence de sang occulte dans les selles, une TEP-TDM, une IRM spécialisée

d'organe, un myélogramme en cas de pic monoclonal évocateur d'une pathologie néoplasique à l'EPP ou d'anomalie spécifique à la NFS.

Ces différents examens ont été réalisés au cours de l'hospitalisation ou en ambulatoire, après l'hospitalisation en condition réelles de prescription et selon la décision du praticien prenant en charge le patient.

III.6. Diagnostic de cancer

Le diagnostic de cancer a été retenu après la réalisation d'un examen anatomo-pathologique lors de l'hospitalisation initiale, en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation ultérieure dans les 12 mois suivant le diagnostic de MTEV.

Lorsque l'examen anatomo-pathologique n'était pas réalisé (décès avant la réalisation de l'examen, refus de l'examen), le diagnostic a été retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques évocateurs de cancer.

Cancer actif révélé

Un cancer actif révélé a été défini comme un cancer découvert de manière concomitante ou après (au cours des 12 mois suivants) le diagnostic de MTEV.

III.7. Suivi et critères majeurs d'évaluation

Tous les patients inclus dans le registre REMOTEV ont bénéficié d'un suivi à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois. Ce suivi s'effectue sous forme d'entretien téléphonique ou en consultation externe avec des praticiens du service. Le suivi a permis de recenser différents types d'événements dont notamment les décès, les récurrences d'épisodes thrombo-emboliques veineux et les hémorragies majeures.

En cas de décès, les informations étaient collectées via le médecin traitant ou par le biais de la famille du défunt.

Le décès était attribué à une récurrence d'embolie pulmonaire lorsque les autres causes de décès avaient été éliminées et qu'une EP ne pouvait pas être exclue. Plusieurs autres principales causes de décès étaient recensées : les causes cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mort subite), les causes hémorragiques, le cancer, et les autres causes.

Les hémorragies étaient classées selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [89] qui regroupe sous le terme d'hémorragie majeure : une hémorragie ayant conduit au décès, une hémorragie symptomatique entraînant un retentissement important (intracrânienne, intramédullaire, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique ou intra musculaire compliquée d'un syndrome des loges) et enfin une hémorragie entraînant une déglobulisation significative, c'est-à-dire une perte de 2 points d'hémoglobine et/ou la nécessité d'une transfusion d'au moins deux culots globulaires érythrocytaires. Le reste des hémorragies a été classé dans les hémorragies non majeures cliniquement significatives.

La récurrence de MTEV était définie par la survenue d'un nouvel ETEV survenue dans les 12 mois suivant le diagnostic initial que le patient soit encore sous anticoagulation curative ou après l'arrêt du traitement. Les TVS n'ont pas été considérées comme une récurrence dans cette étude.

III.8. Analyse statistique

Ce travail est une étude observationnelle et de ce fait aucun calcul de puissance n'a été effectué. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle. L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque

variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk. Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du χ^2 soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés. Pour chaque variable, le rapport de côtes et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés. L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5% que l'hypothèse nulle soit rejetée, soit une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

L'estimation de l'incidence a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur du $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages "Rcmdr", "rms", "ggplot2", "lazyeval". (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>)

IV. RESULTATS

IV.1. Description de la population étudiée

IV.1.1. Caractéristiques démographiques

Du 23 octobre 2013, date de la mise en route du registre REMOTEV, au 28 juillet 2018, 1416 patients ont été éligibles à l'inclusion dans le registre de MTEV, REMOTEV. Parmi eux, 53 patients ont refusé de participer au registre, 3 patients sont décédés avant d'avoir pu donner leur accord et 4 patients ont vu leur diagnostic de MTEV infirmés lors d'une relecture des examens complémentaires, portant le total de patient inclus à 1356 sur la période étudiée.

Lors de la période de suivi de 12 mois réalisée dans cette étude, 16 patients ont retiré leur consentement à la participation au registre et 74 patients ont été perdus de vue portant le nombre total de patients ayant eu un suivi à 12 mois (ou décédé dans l'année) à 1266. Sur ces patients, 126 présentaient un diagnostic de cancer actif à l'inclusion et ont été exclus de l'étude, de même que 147 autres patients présentant un antécédent de cancer guéri ou en rémission. Au final, 993 patients, avec un suivi de 12 mois, ont été inclus dans l'étude (**Figure 7**).

L'âge médian de la cohorte était de 67 (50-78) ans et 53 % de l'effectif était de sexe féminin. Parmi ces 993 patients, 53 (5,3%) patients ont eu un diagnostic de cancer dans l'année suivant l'inclusion dans le registre et 940 patients étaient indemnes de cancer à l'issue de l'année du suivi.

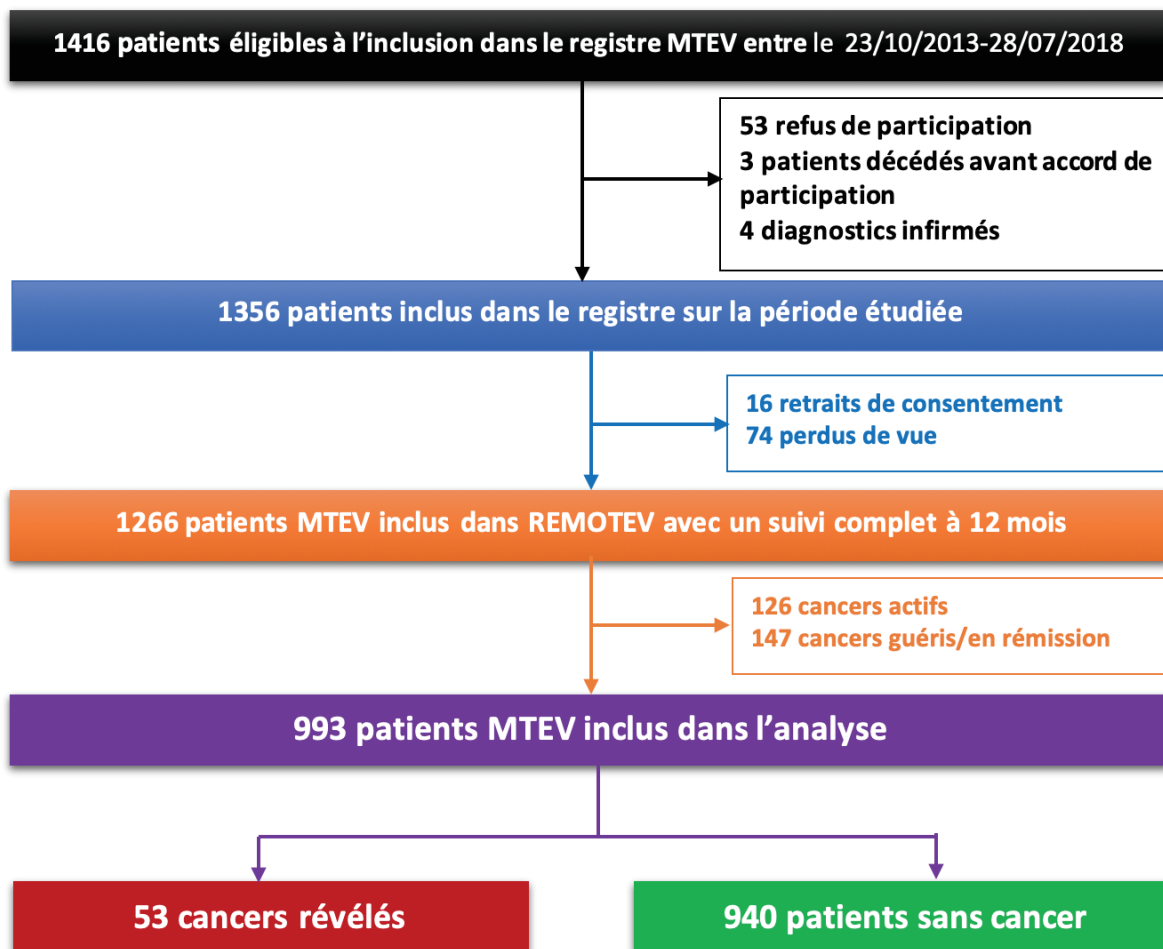


Figure 7. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans l'étude MTEV : maladie thromboembolique veineuse

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion ont été analysées selon la découverte ou non d'un cancer au décours de l'épisode thromboembolique veineux. Ainsi, les patients porteurs d'un cancer occulte étaient plus âgés, avaient plus souvent une maladie rénale chronique et étaient moins souvent activement fumeur (**Tableau 1**).

Les facteurs de risque cardiovasculaire n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes. Les facteurs de risque thromboemboliques veineux étaient également distribués de manière similaire.

Tableau 1. Données démographiques à l'inclusion

	Total	Cancer révélé	Absence de cancer	p
	N=993	N=53	N=940	
	M(IQR)/N(%)	M(IQR)/N(%)	M(IQR)/N(%)	
Caractéristiques démographiques				
Age	67 (50-78)	73 (66-82)	66 (49-78)	0,00119
Age>65ans	519 (52,3)	41 (77,4)	478 (50,9)	0,0003
Sexe féminin	528 (53,2)	27 (50,9)	501 (53,3)	0,84
IMC (N=911)	27 (24-31)	27 (24,5-30)	27 (23-31)	0,66
Facteurs de risque cardiovasculaire				
HTA	486 (48,9)	27 (50,9)	459 (48,8)	0,87
Tabac actif ou sevré (N = 965)	403 (41,8)	21 (40,4)	382 (41,8)	0,95
actif	158 (16,4)	2 (3,8)	156 (17,1)	0,024
Diabète	146 (14,7)	6 (11,3)	140 (14,9)	0,60
Dyslipidémie	298 (30)	16 (30,2)	282 (30)	1
Obésité (N=911)	313 (33,3)	15 (29,4)	298 (33,5)	0,65
Hérédité	45 (4,5)	1 (1,9)	44 (4,7)	0,50
Comorbidités				
Cardiopathie ischémique	44 (4,4)	2 (3,8)	42 (4,5)	1
AVC/AIT	61 (6,1)	4 (7,5)	57 (6,1)	0,56
AOMI	29 (2,9)	2 (3,8)	27 (2,9)	0,66
BPCO	52 (5,2)	3 (5,7)	49 (5,2)	0,75
Fibrillation atriale/flutter	59 (5,9)	3 (5,7)	56 (5,9)	1
Maladie rénale chronique	513 (51,7)	38 (71,7)	475 (50,5)	0,003
60≤DFGe MDRD<90ml/min/1,73m2	347 (34,9)	27 (50,9)	320 (34)	0,018
30≤DFGe MDRD<60ml/min/1,73m2	138 (13,9)	10 (18,9)	128 (13,6)	0,38
15≤DFGe MDRD<30ml/min/1,73m2	23 (2,3)	1 (1,9)	22 (2,3)	1
DFGe MDRD<15ml/min/1,73m2	5 (0,5)	0	5 (5,3)	1
Troubles cognitifs	105 (10,6)	3 (5,7)	102 (10,9)	0,35
Troubles psychiatriques	132 (13,3)	5 (9,4)	127 (13,5)	0,53
Facteurs de risque de MTEV				
Fracture/chirurgie orthopédique	35 (3,5)	1 (1,9)	34 (3,6)	1
Chirurgie avec anesthésie >30 min	78 (7,9)	1 (1,9)	78 (8,2)	0,11
ATCDs MTEV	319 (32,1)	20 (37,7)	299 (31,8)	0,45
Hospitalisation récente pour insuffisance cardiaque/respiratoire<3 mois	12 (1,2)	1 (1,9)	11 (1,2)	0,48
IDM<3 mois	7 (0,7)	0	7 (7,4)	1
Lésion de la moelle épinière	1 (1)	0	1 (1)	1
Thrombophilie	49 (4,9)	1 (1,9)	48 (5,1)	0,51
Paralysie séquellaire	6 (0,6)	0	6 (0,6)	1
KT central/picc-line	2 (0,2)	0	2 (0,2)	1
THS/contraception orale/FIV	82 (8,2)	1 (1,9)	81 (8,6)	0,11
Grossesse	5 (0,5)	0	5 (0,5)	1
Traitement antithrombotique à l'admission				
Antiagrégant plaquettaire	179 (18)	10 (18,9)	169 (17,9)	1
Anticoagulant	64 (6,4)	7 (13,2)	57 (6,1)	0,07

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ATCDs : antécédents ; AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; FA : fibrillation atriale ; FDRCV : facteur(s) de risque cardiovasculaire ; FIV : fertilisation in vitro ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; IMC : indice de masse corporelle ; IQR : intervalle inter-quartile ; KT : cathéter ; M : médiane ; MDRD : Modification of diet in renal disease ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre. SV : supraventriculaire ; TA : tachycardie atriale ; THS : traitement hormonal substitutif.

IV.1.2. Caractéristiques de l'épisode index

La majorité des patients (87,4%) présentaient une embolie pulmonaire (EP) et seuls 12,6% présentaient une TVP isolée. Le caractère provoqué ou non-provoqué de l'épisode thromboembolique n'était pas différent entre les deux groupes. De plus, il n'existait pas de différence sur le dosage plasmatique des D-dimères. La gravité de l'embolie pulmonaire était similaire dans les deux groupes. On notait une tendance quant à la présence d'une TVP des membres inférieurs associée à une TVP de localisation atypique chez les patients cancéreux. La durée de l'hospitalisation était significativement plus longue en présence d'un cancer révélé par la MTEV (**Tableau 2**).

IV.1.3. Traitement anticoagulant administré

Les AOD étaient moins souvent prescrits chez les patients cancéreux au profit des HBPM (**Tableau 2**).

Tableau 2. Caractéristiques de l'événement index

	Total	Cancer révélé	Absence de cancer	p
	N=993	N=53	N=940	
	M(IQR)/N(%)	M(IQR)/N(%)	M(IQR)/N(%)	
Événement index				
EP	868 (87,4)	46 (86,8)	822 (87,4)	1
EP seule	276 (27,8)	10 (18,9)	266 (28,3)	0,18
EP+TVP	592 (59,6)	36 (67,9)	556 (59,1)	0,26
TVP isolée	125 (12,6)	7 (13,2)	118 (12,6)	1
D-dimères (N=764)	3280 (1800-7570)	3200 (2085-7770)	3280 (1800-7562)	0,99
Provoqué	340 (35,1)	11 (33,3)	329 (35,2)	0,97
Gravité EP ESC (N=959)				
Bas risque	433 (49,9)	21 (45,7)	412 (50,1)	0,55
Risque Intermédiaire bas	166 (19,1)	14 (30,4)	152 (18,5)	
Risque Intermédiaire haut	246 (28,3)	10 (21,7)	236 (28,7)	
Haut risque	23 (2,7)	1 (2,2)	22 (2,7)	
sPESI>0	398 (45,9)	28 (60,9)	370 (45)	0,051
Troponine>0,04ug/l (N=848)	300 (35,4)	16 (35,6)	284 (35,4)	1
BNP>100 (N=842)	316 (37,5)	20 (45,5)	296 (37,1)	0,33
Dilatation VD (N=811)	256 (31,6)	10 (22,7)	246 (32,1)	0,25
Extension de la TVP				
TVP MI et/ou atypique	717 (72,2)	43 (81,1)	674 (71,7)	0,18
TVP MI + localisation atypique	22 (2,2)	3 (5,7)	19 (2)	0,08
TVP MI	683 (68,8)	42 (79,2)	641 (68,2)	0,12
proximale	444 (65)	23 (54,8)	421 (65,7)	0,15
bilatérale	105 (81,1)	8 (19)	97 (34,2)	0,46
TVP localisation atypique	56 (5,6)	4 (7,5)	52 (5,5)	0,53
Traitement				
Thrombo-lyse/aspiration/ectomie	25 (2,5)	1 (1,9)	24 (2,6)	0,75
AOD	783 (78,9)	19 (35,8)	764 (81,4)	<0,0001
Anticoagulation standard				
AVK	124 (12,5)	4 (7,5)	120 (12,8)	0,39
HBPM/Fonda/calciarine	82 (8,3)	30 (56,6)	52 (5,5)	<0,0001
Filtre cave	13 (1,3)	1 (1,9)	12 (1,3)	0,51
Durée d'hospitalisation	6 (4-8)	8 (6-13)	6 (4-8)	<0,0001

AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : antivitamine K ; BNP : peptide natriuretic de type B ; ds : déviation standard ; EP : embolie pulmonaire ; ESC : Société Européenne de Cardiologie ; Fonda : fondaparinux ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; IQR : intervalle inter-quartile ; M : médiane ; MI : membres inférieurs ; N : nombre ; sPESI : index de sévérité de l'embolie pulmonaire simplifié ; TVP : thrombose veineuse profonde ; VD : ventricule droit

IV.2. Résultats du bilan néoplasique

Le bilan étiologique à visée néoplasique n'était pas standardisé et laissé au choix du prescripteur. Au moins un examen visant à dépister une néoplasie sous-jacente a été réalisé chez 836 patients (84,1%). Plus spécifiquement, les examens réalisés sont listés dans le **tableau 3** ainsi que leur rentabilité diagnostique.

Tableau 3. Rentabilité des différents examens complémentaires

Type d'examen	Examens réalisés	Examens négatifs	Examens positifs	Cancers diagnostiqués	Cancers diagnostiqués/ Examens positifs	Cancers diagnostiqués/ Examens réalisés
Angio TDM thoracique d'admission	627	0	NA	16	NA	2,55%
Examens de 1^{ère} intention						
Échographie abdomino-pelvienne	700	686	14	6	42,8%	0,86%
Radiographie thoracique	726	725	1	0	0	0
PSA	372	322	50	5	10%	1,34%
EPP-IF	591	564	27	4	14,8%	0,67%
GAIAC	492	354	138	2	1,4%	0,41%
Mammographies	190	188	2	2	100%	1,05%
Examens de 2^{ème} intention						
Coloscopie	77	73	4	2	50%	2,59%
Imagerie cérébrale	119	118	1	1	100%	0,84%
TAP TDM	171	148	23	10	43,5%	5,85%
TEP TDM	14	7	7	7	100%	50,00%
Médullogramme	6	1	5	5	100%	83,33%
JAK2	76	70	6	6	100%	7,89%

EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques – immuno-fixation ; NA : donnée manquante ; PSA : antigène prostatique ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien(ne) ; TDM : tomodensitométrie ; TEP : tomographe par émission de positons.

IV.2.1. PSA

Dans notre étude, 372 dosages de PSA ont été réalisés. Parmi eux, 322 sont revenus négatifs, soit inférieurs au seuil de 4 ng/mL conformément aux normes émises par la Société d'urologie en 2013 [90]. Cinquante patients avaient un dosage de PSA positif, pour un total de 5 cancers

(soit 9,43 % de l'ensemble des cancers occultes diagnostiqués) de la prostate diagnostiqués soit 1,34 % des dosages réalisés. Parmi ces 5 patients, 3 patients présentaient des métastases au moment du diagnostic et un patient sur les 5 est décédé dans l'année du suivi. Les quatre autres patients n'ont pas présenté de complication notable durant l'année du suivi.

IV.2.2. Mammographie

Au total, 190 mammographies ont été réalisées pour lesquelles 188 sont revenues normales et 2 sont revenues positives soit 1,05 % de l'ensemble des mammographies réalisées. Les deux patientes ayant eu une mammographie pathologique ont eu un diagnostic de cancer du sein. Parmi les 2 cancers du sein diagnostiqués, 1 était déjà au stade métastatique. Aucune des patientes n'a eu de complication notable durant l'année de suivi.

IV.2.3. Recherche de saignement digestif occulte

Sur les 492 patients ayant eu une recherche de sang occulte dans les selles, 354 étaient négatives et 138 positives. Sur les 138 tests positifs, 2 patients ont eu un diagnostic de cancer du côlon soit 0,41 % de l'ensemble des tests réalisés. Sur les 2 patients, 1 présentait des métastases et l'autre a refusé toute investigation supplémentaire. Au cours du suivi, un des deux patients a présenté une hémorragie ayant nécessité des transfusions.

IV.2.4. Échographie abdomino-pelvienne

Dans notre cohorte, 700 échographies abdomino-pelvienne ont été réalisées. Parmi elles, 686 n'ont pas mis en évidence d'anomalie notable, 14 ont trouvé des anomalies suspectes pour un total de 6 cancers diagnostiqués soit 0,86 % de l'ensemble des examens réalisés. Parmi les 6 cancers dans lesquels l'échographie abdomino-pelvienne a participé au diagnostic, on retrouve 3 cancers vésicaux, 1 cancer ovarien, 1 cancer rénal et 1 cancer pancréatique. Parmi

ces 6 cancers, 2 présentaient des métastases au moment du diagnostic, 1 patient é présenté une hémorragie, 1 patient a présenté une récurrence de MTEV et est décédé dans l'année, les 4 autres n'ont pas présenté de complication notable.

IV.2.5. Angioscanner thoracique initial

Le diagnostic initial d'embolie pulmonaire était majoritairement réalisé à l'aide d'un angioscanner thoracique. Parmi ces angioscanners d'admission, 16 d'entre eux ont été impliqués dans le diagnostic d'un cancer soit 30% de l'ensemble des cancers révélés dans notre étude.

IV.2.6. TAP TDM

Parmi les 171 scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisés, 148 ne montraient pas d'anomalie suspecte. Sur les 23 patients ayant des anomalies, 10 ont eu un diagnostic de cancer soit 5,85% de l'ensemble des TDM-TAP réalisées. Sur ces 10 cancers on retrouve 2 cancers pancréatiques, 2 hémopathies, 1 cancer pulmonaire, 1 cancer ovarien, 1 cancer vésical, 1 cancer hépatique, 1 cancer neuro-endocrine et 1 cancer à primitif indéterminé. Parmi ces 10 cancers, 7 présentaient des métastases au diagnostic. 4 patients sur les 10 sont décédés au cours du suivi, 1 patient a présenté une hémorragie et 1 patient a présenté une récurrence de MTEV. Sur les 10 patients, 4 n'ont pas eu de complication au cours du suivi.

IV.2.7. Coloscopie

Sur la population étudiée, 77 coloscopies ont été réalisées. Parmi elles, 73 n'ont pas montré d'anomalie notable, 4 ont montré des anomalies suspectes pour un total de 2 cancers du côlon diagnostiqués soit 2,59 % de l'ensemble des coloscopies réalisées. Ces 2 patients avaient également une recherche de sang occulte dans les selles positives.

IV.2.8. TEP-TDM

Quatorze TEP-TDM ont été réalisées dans notre étude, parmi lesquels 7 étaient négatifs et 7 positifs. Sur les 7 positifs, 7 cancers ont été diagnostiqués soit 50 % de l'ensemble des examens pratiqués. Sur les 7 cancers diagnostiqués, on trouve 4 cancers du poumon et 3 cancers pancréatiques. Cinq patients présentaient des métastases au moment du diagnostic. Parmi les 7 cancers diagnostiqués, 1 patient a présenté une hémorragie, 3 sont décédés et 3 n'ont eu aucune complication.

IV.2.9. Recherche d'une mutation de JAK2

Dans notre population, 76 patients ont bénéficié d'une recherche de la mutation JAK2. Parmi ces 76 analyses, 70 étaient négatives et 6 positives pour un diagnostic de 6 hémopathies soit 7,89 % de l'ensemble des examens réalisés. Sur ces 6 patients, 1 patient a présenté une récurrence au cours du suivi, 1 patient a présenté une hémorragie et est décédé au cours du suivi et 4 patients n'ont pas eu de complication.

IV.2.10. Médullogramme

Un total de 6 médullogrammes ont été réalisés dont 5 étaient positifs pour 5 hémopathies diagnostiquées soit 83,33 % de l'ensemble des médullogrammes réalisés. Parmi ces 5 hémopathies diagnostiquées, un patient a présenté une récurrence et les 4 autres n'ont pas eu de complication notable durant le suivi.

IV.2.11. Imagerie cérébrale

Durant l'étude, 119 patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. Parmi ces 119 examens, 1 a montré des signes de cancer pour un diagnostic de glioblastome soit 0,84 % de l'ensemble

des imageries cérébrales réalisées. Ce patient a présenté une hémorragie et est décédé au cours du suivi.

IV.2.12. Électrophorèse des protéines plasmatiques avec immuno-fixation

Un total de 591 électrophorèses des protéines plasmatiques avec immuno-fixation a été réalisé dont 27 ayant montré un pic monoclonal. Pour quatre d'entre eux un diagnostic d'hémopathie a été porté.

IV.3. Cancers révélés : incidence, type, extension, délai de découverte

Cinquante-trois cancers (5,3%) ont été diagnostiqués sur les 993 patients inclus. Les principaux cancers diagnostiqués étaient les cancers de la sphère digestive (23%), des voies urinaires (23%), pulmonaires (19%) et des hémopathies (19%). Vingt-sept (51%) étaient d'emblée métastatiques au moment de la découverte (**Figure 8**).

La découverte de cancer était associée à un âge plus élevé avec 77% des patients atteints de cancers ayant un âge supérieur à 65 ans et une maladie rénale chronique avec 72% des patients néoplasiques ayant un DFGe MDRD<90ml/min/1,73m². La durée d'hospitalisation était significativement plus longue en cas de MTEV associée au cancer.

Un tiers des cancers (30,2%) étaient suspecté sur le scanner initial permettant le diagnostic de MTEV. La médiane des délais jusqu'au premier examen complémentaire relevant une suspicion néoplasique était de 2 jours (IQR 1-6,25). Pour 5 patients, il n'a pas été réalisé d'examen anatomo-pathologique. Pour les 48 patients restants, la médiane des délais diagnostiques par confirmation anatomo-pathologique était de 29 jours (IQR 8,5-95,5) (**Figure 9**).

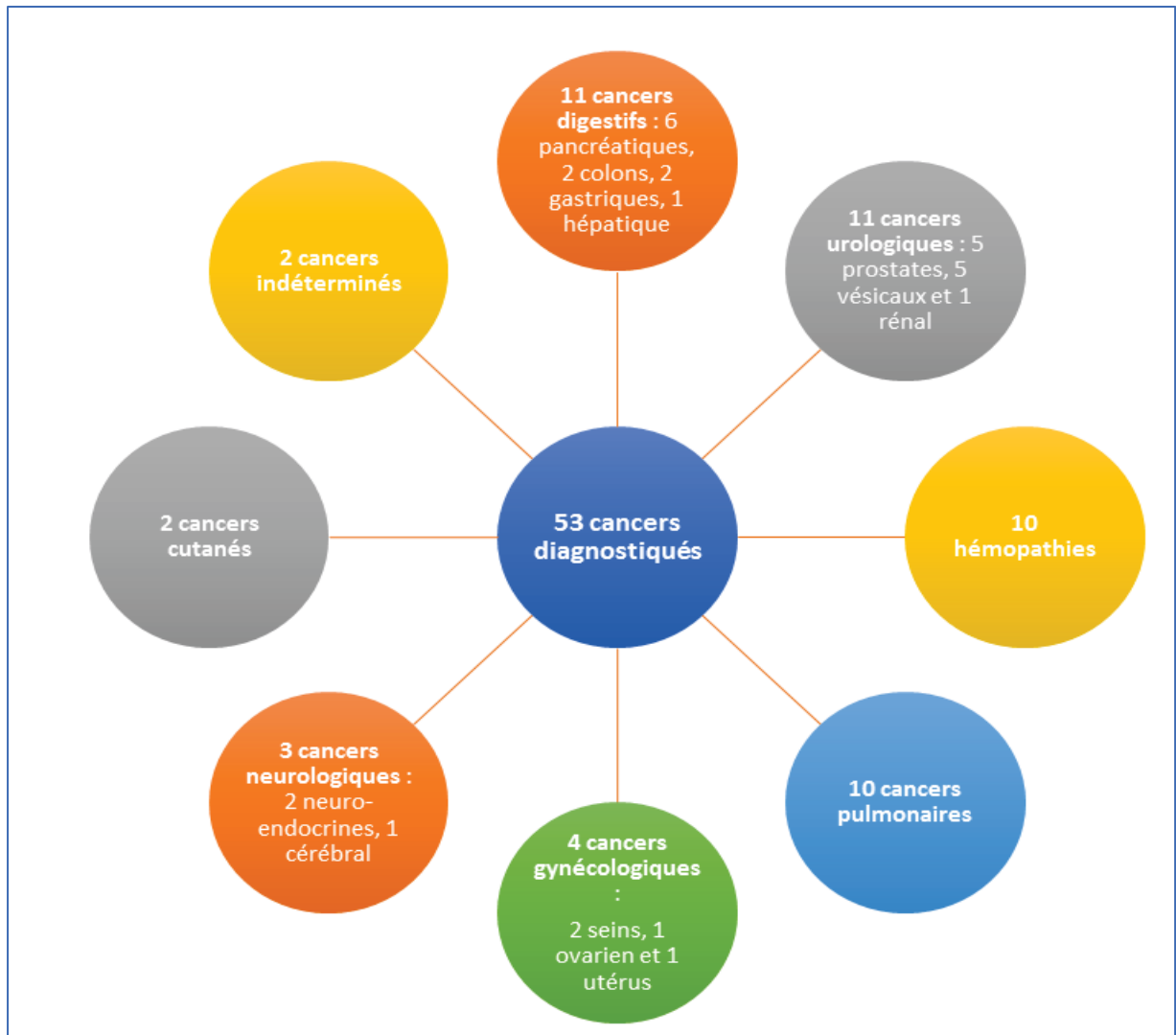


Figure 8. Type de cancers révélés

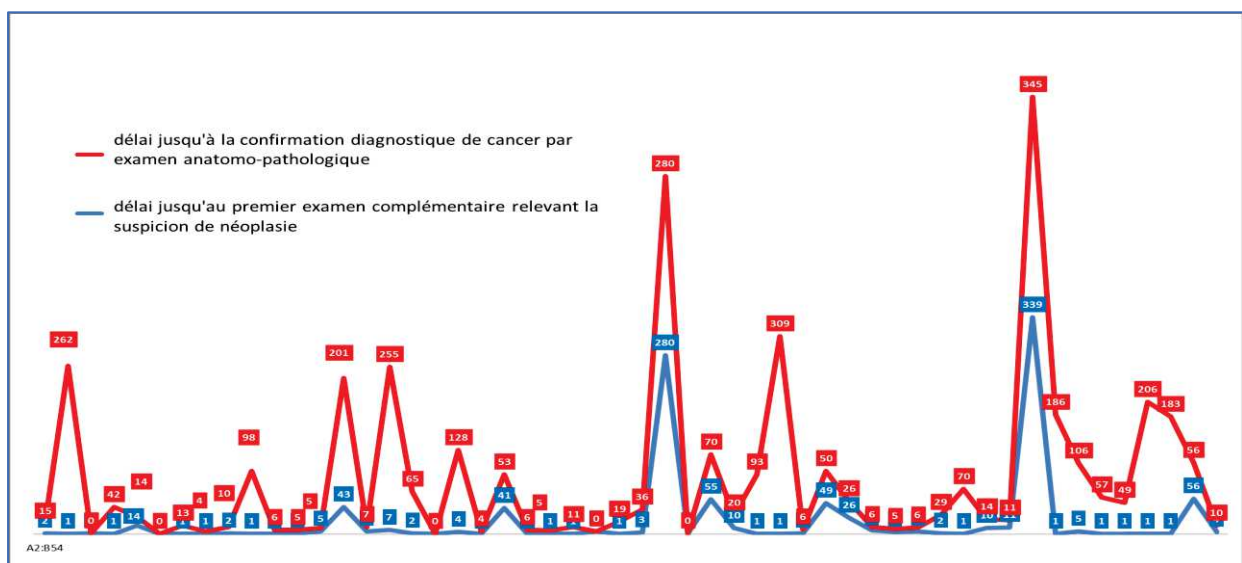


Figure 9. Délai de suspicion et délai de confirmation des diagnostics de cancer

L'analyse des facteurs de risque de cancer occulte dans un contexte de MTEV retient comme facteurs prédisposants : l'âge, la localisation concomitante d'une thrombose veineuse profonde aux membres inférieurs et dans un site inhabituel (**Tableau 4**).

Tableau 4. Analyse uni- et multi-variée des facteurs associés à la découverte d'un cancer à l'occasion d'un épisode de MTEV

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
Age>65 ans	3,47	1,83-7,17	0,0003	2,58	1,26-5,72	0,0132
Tabagisme actif	0,19	0,03-0,63	0,024	0,33	0,05-1,19	0,150
Maladie rénale chronique	2,48	1,37-4,70	0,003	1,59	0,83-3,18	0,17
Anticoagulant en cours	2,11	0,61-5,55	0,07	2,09	0,58-5,81	0,19
TVP MI et de localisation atypique concomitante	2,91	0,66-8,89	0,08	4,48	1,00-15,3	0,0280

HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; MI : membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde.

IV.4. Complications survenues au cours du suivi (récidive, hémorragie, décès)

IV.4.1. Description des événements

Sur notre population de 993 patients victimes de MTEV, on dénombrait 136 patients ayant présenté au moins un événement du critère composite réunissant récidive thromboembolique, hémorragie majeure et décès : 20 dans le groupe des patients cancéreux (38%) et 126 dans le groupe des patients indemnes de cancer (13,4%). Quarante et un patients avaient présenté au moins une récidive thromboembolique au cours du suivi : 3 dans le groupe des patients cancéreux (5,7%) et 38 dans le groupe des patients indemnes de cancer (4%). Quarante et un patients avaient présenté au moins une hémorragie majeure : 6 dans le groupe des patients cancéreux (11,3%) et 35 dans le groupe des patients indemnes de cancer (3,7%) (**Figure 10**).

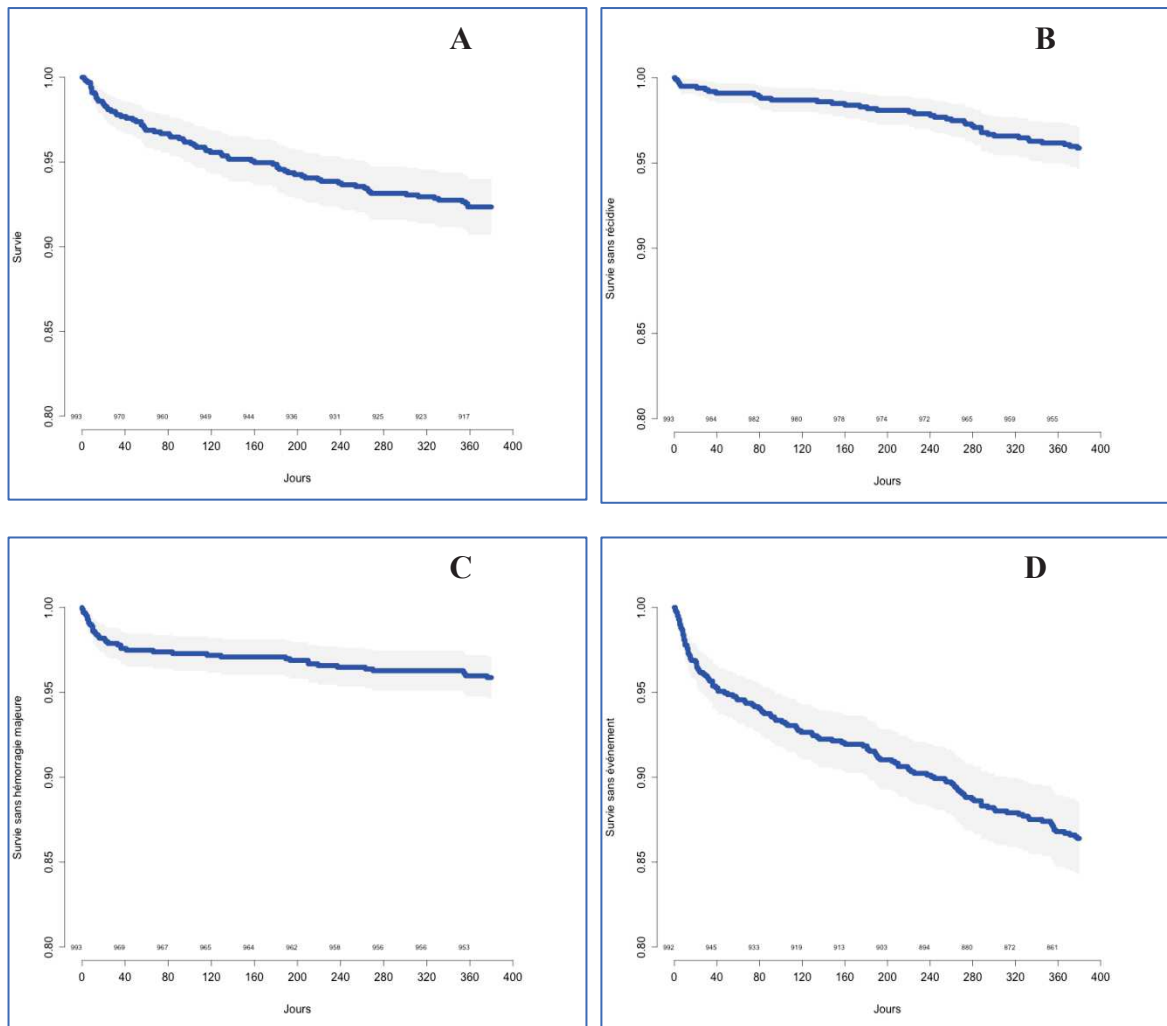


Figure 10. Courbes Kaplan Meier représentant les décès (A), les récives (B), les hémorragies majeures (C), le critère composite réunissant décès, récives et hémorragies majeures (D).

IV.4.2. Facteurs associés au risque de survenue d'une complication

En analyse multivariée, les facteurs suivants étaient associés au risque de complication (survenue d'un événement du critère composite réunissant récive thromboembolique, hémorragie majeure et décès) à 1 an : la cardiopathie ischémique, la maladie rénale chronique, la BPCO, le cancer actifs et les troubles cognitifs. Deux facteurs s'avéraient protecteurs : l'obésité et le traitement anticoagulant par AOD (**Tableau 5**).

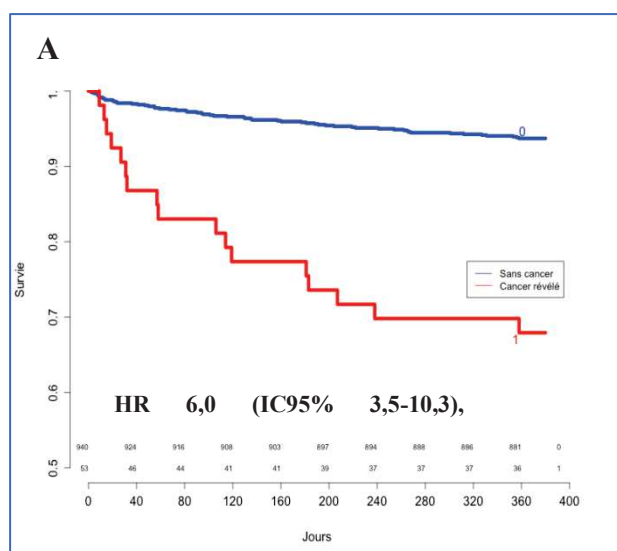
Tableau 5. Analyse uni- et multi-variée des facteurs associées aux complications à 1 an

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	95%IC	p	HR	95%IC	p
Age>65 ans	2,15	1,47-3,19	0,00011			
Obésité	0,52	0,31-0,82	0,0065	0,50	0,29-0,83	0,008
ATCD personnel de MTEV	0,75	0,49-1,11	0,17			
HTA	1,61	1,11-2,33	0,0107			
Cardiopathie ischémique	4,83	2,53-9,02	<0,0001	3,01	1,37-6,47	0,004
AOMI	2,93	1,24-6,42	0,0089			
Maladie rénale chronique	2,46	1,68-3,67	<0,0001	1,90	1,15-3,19	0,013
BPCO	3,01	1,58-5,51	0,00048	3,16	1,47-6,57	0,002
Cancer révélé	4,26	2,33-7,61	<0,0001	4,33	2,08-8,94	<0,0001
Troubles cognitifs	3,27	2,03-5,16	<0,0001	2,49	1,34-4,54	0,003
EP non à bas risque	2,05	1,42-2,97	0,00012			
sPESI	2,29	1,56-3,41	<0,0001			
AOD à la sortie	0,35	0,24-0,52	<0,0001	0,47	0,29-0,77	0,002

AOD : anticoagulant oral direct ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ATCD : antécédent(s) ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; EP : embolie pulmonaire ; HTA : hypertension artérielle ; IC : intervalle de confiance ; sPESI : simplified pulmonary embolism severity index.

IV.5. Cancer révélé et complications à 12 mois

Par rapport aux patients indemnes de cancer, les patients porteurs d'une néoplasie révélée par la MTEV avaient un sur-risque de présenter un événement du critère composite réunissant récurrence-hémorragie majeure-décès (HR 3,87 (IC95% 2,4-6,2), $p < 0,0001$), de décès ([HR 6,0, IC95% (3,5-10,3)], $p < 0,0001$) et d'hémorragie majeure ([HR 3,2 (IC95% 1,36-7,69), $p = 0,0078$) au cours de l'année suivant l'épisode index. Il n'existait pas de sur-risque de récurrence thromboembolique veineuse (HR 1,4 (IC95% 0,43-4,59), $p = 0,56$) (**Figure 11**).



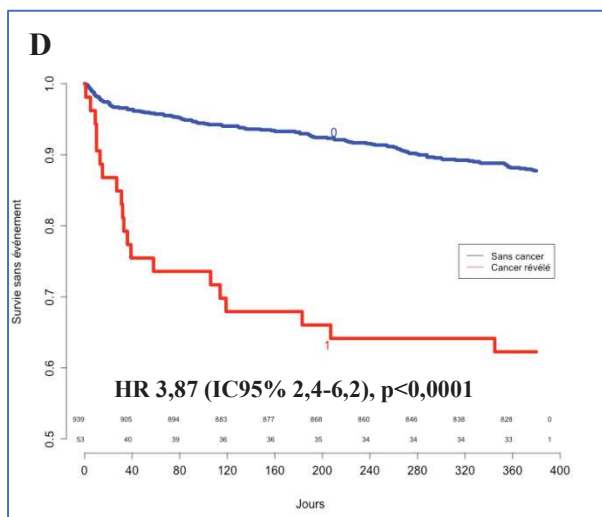
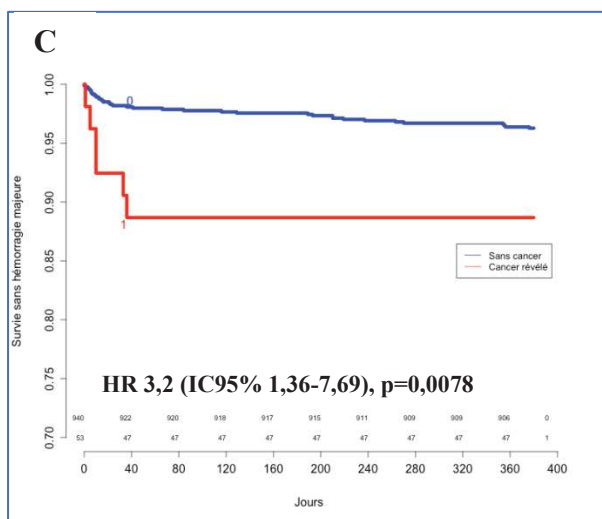
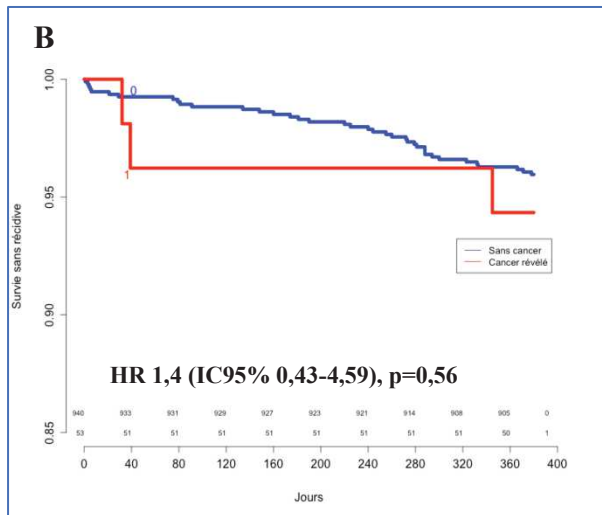


Figure 11. Courbes Kaplan Meier illustrant (A) la survie, (B) la survie sans récurrence, (C) la survie sans hémorragie majeure, (D) la survie sans événement des patients avec ou sans cancer révélé par la MTEV.

HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance

V. DISCUSSION

Justification de l'étude

L'interrelation entre MTEV et cancer a été démontrée de longue date [91]. En plus d'une complication d'un cancer actif, la MTEV apparaît comme étant un élément révélateur de cancer chez certains patients. Chez les sujets atteints de cancer, la MTEV est une complication grave et représente notamment la deuxième cause de décès des patients néoplasiques [92,93].

La rentabilité du bilan étiologique à la recherche d'un cancer occulte lors d'un épisode de MTEV est encore débattue à l'heure actuelle. Deux stratégies s'opposent : la première consistant en la réalisation d'un bilan minimal avec un interrogatoire ciblé, un examen clinique, et, éventuellement, le rappel des dépistages de masse et le recours à des examens complémentaires uniquement en cas de point d'appel ; la deuxième est plus invasive et préconise d'effectuer un bilan complémentaire complet avec la réalisation d'examens complémentaires irradiants, parfois invasifs, coûteux, pour essayer de maximiser les chances de diagnostiquer précocement un cancer occulte associée à la MTEV.

Selon Khan *et al.* [94], l'avenir du dépistage du cancer repose sur la mise en évidence de patients à haut risque, par le biais de l'instauration de score clinique et biologique, ainsi que sur l'avènement de nouveaux marqueurs tumoraux pouvant être utilisés à visée diagnostique.

Cette étude s'est proposé d'évaluer l'incidence des cancers révélés par un épisode thrombo-embolique veineux en conditions réelles de prescription, dans une population de MTEV non sélectionnée, appartenant au registre REMOTEV et dont le bilan étiologique était laissé au choix du prescripteur. De plus, elle a évalué la rentabilité diagnostique des différents examens réalisés en soins courants visant à dépister un cancer, afin d'essayer de trouver les plus

pertinents lors de la réalisation du bilan étiologique au décours d'un ETEV. Enfin, le pronostic des patients cancéreux versus non-cancéreux, 1 an après l'épisode thromboembolique a été évalué via un critère composite réunissant récurrence – hémorragie majeure et décès.

Interrelation entre MTEV et cancer : incidence et facteurs associés

L'incidence des cancers révélés par la MTEV dans notre étude était de 5,3% et correspond aux incidences retrouvées dans les autres études récentes [48,95,96].

Dans notre étude, les patients ayant un diagnostic de cancer révélé par la MTEV avaient un risque significativement majoré de complications (critère composite réunissant récurrence, hémorragie majeure et décès) (38% versus 13% soit un HR 3,87 (IC95% 2,4-6,2 ; $p < 0,0001$) Enfin, les cancers diagnostiqués après un ETEV étaient le plus souvent à des stades avancés et métastatiques (51%). Un tiers des cancers (30,2%) étaient suspectés sur le scanner initial qui avait permis le diagnostic de MTEV. Ceci est reflété par l'analyse des délais diagnostiques qui montrait une médiane des délais jusqu'au premier examen complémentaire relevant une suspicion néoplasique de 2 jours (IQR 1-6,25) et de 29 jours (IQR 8,5-95,5) jusqu'à la confirmation anatomo-pathologique.

Les seuls facteurs de risque statistiquement significatifs, associés à la découverte d'un cancer occulte dans les 12 mois, mis en évidence dans cette étude étaient l'âge et principalement l'âge supérieur à 65 ans et la présence d'une TVP des membres inférieurs et de siège atypique de manière concomitante. Ce résultat est en adéquation avec l'étude récente de 2017 de Van Es *et al.* qui retrouvait l'âge comme principal facteur de risque de néoplasie associée à la MTEV [97].

De plus, le cancer est un facteur de risque de thrombose de localisation inhabituelle. La corrélation statistiquement significative entre cancer révélé et la survenue concomitante d'une TVP des membres inférieurs et de localisation inhabituelle retrouvée dans notre étude, pourrait être en lien avec la présence de cathéters, l'utilisation de chimiothérapie, une inflammation locale secondaire au cancer et au caractère thrombogène du cancer [98].

L'absence d'association entre le tabagisme actif et la découverte d'un cancer pourrait être expliquée par le faible nombre de fumeurs actifs (2 patients) dans la population de patients ayant eu un diagnostic de cancer.

Dans ce travail, l'événement index était représenté majoritairement par une embolie pulmonaire (87,4 %) et seule une minorité des patients (12,6 %) présentaient une TVP isolée. Cette présentation est en accord avec le profil des patients inclus dans le registre REMOTEV qui concerne uniquement les formes de MTEV nécessitant une hospitalisation. En effet, selon Erdmann *et al.*, la localisation de la MTEV n'est pas corrélée au risque de cancer occulte sous-jacent [99].

Dans cette étude, nous ne retrouvons pas d'association entre la gravité de l'événement index et le risque de cancer sous-jacent. Cependant nous avons observé que l'association entre le score sPESI et la découverte d'un cancer était à la limite de la significativité statistique ($p=0,051$). Bien que le cancer actif fasse partie des items du score sPESI, un cancer occulte au diagnostic d'embolie pulmonaire ne se traduisait pas par une modification du score sPESI et son évaluation était donc indépendante du cancer révélé. Cette corrélation pourrait alors être expliquée, au moins partiellement, par l'âge plus élevé des patients néoplasiques, l'âge étant un des items constitutifs du score sPESI.

Rentabilité du dépistage néoplasique en cas de MTEV

La nature des cancers découverts était très variée et suivait la distribution des cancers par ordre de fréquence dans la population générale et non pas par leur potentiel thrombogène. De ce fait, il est difficile d'orienter les recherches vers un type de cancer de prédilection, en l'absence de point d'appel clinique. Une distribution similaire des cancers était observée dans les études CATCH, Hokusai-Cancer et SELECT D [100–102].

L'analyse de la rentabilité diagnostique des différents examens complémentaires visant le dépistage néoplasique est difficile car l'ensemble des examens n'a pas été réalisé chez tous les patients et le choix des explorations était laissé à la latitude du prescripteur prenant en charge le patient. Compte-tenu des recommandations actuelles préconisant un bilan restreint, les disparités de recours aux différents examens complémentaires rendent l'interprétation de leur valeur diagnostique difficile. De manière générale, cette étude a montré une rentabilité très inégale entre les différents examens réalisés.

En effet, la réalisation d'une **radiographie thoracique** n'a montré aucun bénéfice, son apport diagnostique dans le dépistage néoplasique semblant extrêmement faible

La **recherche de sang occulte dans les selles**, était revenue positive dans 28% des cas et a permis de diagnostiquer 2 cancers du côlon pour 492 examens réalisés soit 1,4% des GAIAC positifs. Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux obtenus lors du dépistage de masse dans la région d'Alsace où la valeur prédictive positive s'élevait à 5,6 % [103]. Le grand nombre de faux positifs peut être expliqué par l'utilisation des anticoagulants, entraînant des micro-saignements, parfois sur des lésions préexistantes. Ceci explique le grand nombre de polypes avec des lésions dysplasiques de bas ou haut grade mis en évidence, dont le saignement est

très probablement favorisé par le traitement anticoagulant et le potentiel de conversion néoplasique reste à évaluer.

Les deux patients ayant eu un diagnostic de cancer du côlon suite à la présence de sang occulte dans les selles étaient âgés de 78 ans et 86 ans et ainsi ne correspondait plus aux critères du dépistage de masse organisé en France [87]. La rentabilité du GAIAC dans notre étude était inférieure à celle montrée par Duvillard *et al.* qui retrouvait, dans une cohorte de 491 patients victimes de MTEV, 15,3% de GAIAC positifs dont 10,5% de cancers sur la totalité des gäiacs positifs [104]. Il. Face à la rentabilité médiocre de ce test, il semble licite de s'interroger sur la population à cibler et l'intérêt du dépistage des lésions dysplasiques

Sur les 198 **mammographies** réalisées, 2 cancers du sein ont été diagnostiqués soit 1 examen positif sur 100 réalisés. Cette valeur est supérieure au taux de détection du dépistage de masse ADEMAS réalisé en Alsace en 2011 où le taux de détection allait de 0,47 % à 0,62 % selon la technique utilisée [105]. Les deux patientes ayant eu un diagnostic de cancer du sein étaient âgées de 75 et 85 ans et ne rentraient plus dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein recommandé pour les patientes âgées de 50 à 74 ans [88]. Cependant, devant un taux de détection presque deux fois supérieur à celui réalisé dans le cadre du dépistage de masse, cet examen peut présenter un intérêt dans le bilan étiologique d'un ETEV.

Le dosage du **PSA** a permis de diagnostiquer 5 cancers de la prostate sur 372 dosages effectués soit 1,34 cancers diagnostiqués sur 100 dosages réalisés. La part importante de découverte de cancers de la prostate dans notre étude (5 cancers sur 53 soit 9%) malgré le caractère peu thrombogène de ce cancer, peut s'expliquer par l'incidence élevée du cancer de

la prostate dans la population générale, celui-ci étant le premier cancer masculin par ordre de fréquence [106].

Par ailleurs, il est connu que le dosage du PSA avec une norme fixée à 4 ng/mL présente une valeur prédictive positive de 30 % seulement [107] ce qui va entraîner la réalisation d'examens supplémentaires coûteux et souvent invasifs avec un risque majoré de iatrogénie. Duvillard *et al.* retrouvaient dans une population victime de MTEV, 16,7% de PSA anormaux et 10% de cancers sur les tests positifs [104].

Concernant **l'échographie abdomino-pelvienne**, elle a permis de participer directement au diagnostic de 6 cancers dans notre étude, soit 0,86 cancer diagnostiqué sur 100 échographies réalisées. Cet examen a une bonne accessibilité, sans événement indésirable, mais un coût non négligeable et une performance diagnostique opérateur et patient-dépendante ; son utilisation devrait être réservée aux patients ayant des points d'appels cliniques.

L'**angioscanner thoracique** d'admission a été impliqué directement dans le diagnostic de 16 cancers sur les 53 cancers révélés (soit 30 % de l'ensemble des cancers) sur 627 examens réalisés, soit 2,55 cancers diagnostiqués sur 100 examens réalisés. Ce taux de détection important en fait un examen intéressant à privilégier autant que possible à la scintigraphie pulmonaire pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Sur les 171 **scanners (thoraco)-abdomino-pelviens**, 10 d'entre eux ont conduit au diagnostic de cancer soit 5,85 cancers diagnostiqués pour 100 examens réalisés. Cet examen apparait comme étant le plus rentable dans le diagnostic de cancer occulte avec cependant une irradiation et un coût importants.

La réalisation d'une **imagerie cérébrale** a permis un diagnostic d'un cancer sur 119 examens pratiqués soit 0,84 cancer diagnostiqué pour 100 examens réalisés. Cependant cet examen a été réalisé dans le cadre de l'apparition de troubles neurologiques spécifiques et son utilisation ne doit pas être généralisée pour le bilan étiologique néoplasique.

D'autres examens réalisés en deuxième intention, comme le **TEP TDM**, la **coloscopie**, le **médullogramme**, la recherche de **mutation JAK2**, ont des meilleurs rendements dans le diagnostic de cancers mais ce sont des examens de seconde intention, dont l'indication a été retenue sur des anomalies notées aux examens de première intention.

Pour résumer, l'incidence d'un cancer révélé par un ETEV est faible et la réalisation systématique d'un bilan étiologique exhaustif ne semble pas rentable dans le dépistage d'une néoplasie occulte après un ETEV. Lors d'une suspicion d'embolie pulmonaire, l'angioscanner thoracique est à privilégier autant que possible et semble efficace dans la mise en évidence de néoplasies. La réalisation d'une radiographie thoracique systématique est à bannir. Le dosage du PSA doit être réalisé dans une population ciblée, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans. L'échographie abdomino-pelvienne doit être réalisée sur point d'appel. L'extension de la recherche de sang occulte dans les selles et de la mammographie au-delà du calendrier prévu par le dépistage de masse chez les patients victimes de MTEV, pourrait se discuter. Le scanner (thoraco)-abdomino-pelvien peut s'avérer être un examen complémentaire judicieux dans le dépistage d'une néoplasie sous-jacente.

De plus, la réalisation d'examens complémentaires de seconde intention entraîne un surcoût important et un risque iatrogénique important ce qui va également entraîner une augmentation du coût de la prise en charge pour une rentabilité diagnostic modeste (Annexe V).

Enfin, la multiplication d'examens complémentaires entraîne une anxiété importante chez les patients. En effet, les patients atteints de MTEV aiguë présentent déjà un niveau d'anxiété élevé [108]. La répétition d'examens complémentaires peut entraîner un éveil psychologique dans lequel les patients vont amplifier et interpréter négativement chaque sensation ou modifications corporelles et entraîner une hypervigilance anxieuse [109].

Pronostic à 1 an des patients porteurs d'un cancer révélé par la MTEV

Notre étude a montré un sur-risque de mortalité chez les patients ayant un cancer avec un hazard ratio (HR) à 6,0 (IC95% 3,5 – 10,3) $p < 0,0001$ ainsi qu'un sur-risque d'hémorragie majeure avec un HR 3,2 (IC95% 1,36-7,69), $p = 0,0078$, ce qui est concordant avec les résultats du registre COMMAND VTE. En effet, Sakamoto *et al.* ont montré que les patients associant MTEV et cancer actif, comparativement aux patients victimes de MTEV et indemnes de cancer, avaient une mortalité plus élevée (73% versus 14,6%, $p < 0,001$) et un risque d'hémorragie majeure accru (26,6% versus 9,3%, $p < 0,001$) à 5 ans [110].

Contrairement aux données de la littérature, dans notre étude, il n'a pas été noté de sur-risque de récurrence thromboembolique. Ceci peut être expliqué par la mise en route d'un traitement anticoagulant par HBPM de manière quasi-systématique chez les patients néoplasiques et la persistance sous traitement. En effet, en France, l'auto-administration des HBPM ne concerne qu'une minorité des patients et, par conséquent, l'observance des HBPM est nettement supérieure à celles d'autres pays. Mahé *et al.* ont montré une adhérence au traitement par HBPM chez les patients victimes d'une thrombose associée au cancer de 52,8% qui était comparable aux taux d'adhérence dans les études CARMEN (59%) et TROPIQUE (55,3%) [111–114]. Un suivi sur une durée plus longue devrait être réalisé afin de déterminer le sur-risque de récurrence.

Points forts et limites

Notre étude comporte des **points forts** :

- le nombre important de patients inclus
- le taux faible de perdus de vue et de refus de participation réduisant le biais de sélection
- l'exclusion des patients aux antécédents de cancer guéri ou en rémission
- le recueil prospectif des événements
- la réalisation d'une analyse des pratiques concernant le bilan de dépistage néoplasique
- le suivi sur une période étendue de 12 mois

Certaines **limites** de notre étude méritent d'être évoquées :

- Le caractère exclusivement hospitalier de la cohorte analysée
- L'absence de confirmation anatomopathologique du diagnostic de cancer pour 5 patients
- La variabilité du bilan étiologique réalisé, laissé au choix du prescripteur
- Les difficultés de recueil des résultats de certains examens complémentaires réalisés en ambulatoire notamment les frottis cervico-utérins qui n'ont pas été analysés dans cette étude

Perspectives

Cette étude a montré, à la lumière d'une faible incidence des cancers révélés par la MTEV, que la réalisation systématique d'un bilan étiologique exhaustif était peu rentable. En complément de l'interrogatoire et l'examen clinique, les deux examens complémentaires semblant apporter un bénéfice diagnostique intéressant étaient l'angioscanner thoracique d'admission et le scanner (thoraco)-abdomino-pelvien de deuxième intention. Compte tenu de la négativité de l'étude SOME, n'ayant pas montré d'intérêt supplémentaire du scanner abdomino-pelvien, mais dans laquelle l'angioscanner thoracique n'était pas systématique, la mise au point d'une étude contrôlée randomisée avec réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien initial lors du diagnostic d'EP pourrait être proposée dans une population sélectionnée et notamment chez les patients de plus de 65 ans.

VI. CONCLUSION

L'interrelation entre maladie thromboembolique veineuse et cancer est bien caractérisée : la MTEV pouvant compliquer l'évolution d'un cancer connu ou révéler un cancer occulte. La survenue concomitante des deux pathologies comporte un impact pronostique majeur, la MTEV étant la 2^{ème} cause de mortalité des patients cancéreux.

La recherche d'un cancer occulte lors d'un épisode thromboembolique veineux est controversée et semble plus rentable en cas de MTEV non provoquée. L'étendue du bilan étiologique néoplasique n'est pas consensuelle : deux théories s'opposent, la première est en faveur d'un bilan étiologique minimal s'appuyant essentiellement sur les antécédents et l'examen clinique avec la réalisation d'examens complémentaires en cas de point d'appel ; et la deuxième est plus invasive avec la réalisation d'un bilan étiologique exhaustif. Selon les données les plus récentes de la littérature, un bilan étiologique exhaustif permettrait de diagnostiquer plus de cancers, plus tôt, sans impact sur la durée ou la qualité de vie et au prix d'examens invasifs coûteux et à risque de complications.

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer l'incidence des cancers révélés par un ETEV dans une population victime de MTEV sans antécédent néoplasique, appartenant au registre REMOTEV. Cette population a bénéficié d'un bilan étiologique en soins courants comprenant en plus de l'anamnèse, l'examen clinique et le rappel des dépistages de masse (recherche d'un saignement digestif occulte, dosage du PSA, mammographie), une échographie abdomino-pelvienne et une électrophorèse des protéines plasmatiques. Selon le point d'appel clinique ou paraclinique, l'exploration pouvait être complétée par d'autres examens (scanner/IRM cérébral(e), scanner abdomino-pelvien, PET-scan etc). La rentabilité des différents examens complémentaires utilisés dans la détection des cancers a été évaluée ainsi que les facteurs de risque de cancer occulte. Enfin, un suivi des complications (récidive thromboembolique, hémorragie majeure, événement cardiovasculaire majeur ou décès) à 1 an a été colligé.

Au total, 993 patients, victimes de MTEV (88% d'embolie pulmonaire), sans antécédent néoplasique connu, ont été inclus dans REMOTEV sur une période de 5 ans et ont bénéficié d'un suivi d'un an. L'incidence des cancers révélés par la MTEV était de 5,3%. Les principaux cancers diagnostiqués étaient les cancers de la sphère digestive (23%), des voies urinaires (23%), pulmonaires (19%) et des hémopathies (19%). En analyse multivariée, l'âge supérieur à 65 ans, et la survenue concomitante d'une TVP des membres inférieurs et de localisation atypique étaient corrélés à la présence d'un cancer occulte au diagnostic de MTEV. Les examens complémentaires les plus rentables dans la découverte d'un cancer occulte étaient le scanner thoracique initial (pour le diagnostic d'embolie pulmonaire) et le scanner abdomino-pelvien réalisé souvent en seconde intention. L'apport de l'échographie abdomino-pelvienne était limité. *A contrario*, la réalisation d'une radiographie thoracique n'a montré aucune utilité. Le dosage du PSA et la recherche du sang dans les selles présentaient de nombreux faux positifs entraînant une sur-consommation d'examens invasifs ayant un coût élevé et un risque iatrogénique plus important. Par rapport aux patients indemnes de cancer, les patients porteurs d'une néoplasie révélée par la MTEV avaient un sur-risque de décès [HR 6,0 (IC95% 3,5-10,3), $p < 0,0001$] et d'hémorragie majeure [HR 3,2 (IC95% 1,36-7,69), $p = 0,0078$] au cours de l'année suivant l'épisode index.

Bien que la présence d'un cancer occulte associé à un épisode de MTEV soit rare, la gravité de l'association thrombose et cancer incite à développer une méthodologie diagnostique rigoureuse notamment dans les sous-populations à risque. Il apparaît judicieux de réaliser un bilan orienté par la présence de points d'appel clinique. Un bilan étiologique minimal regroupant interrogatoire, examen clinique, biologie standard et le rappel des dépistages de masse voire leur extension hors calendrier recommandé semble comporter la meilleure balance bénéfice/risque.

VU

Strasbourg, le 29/07/19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Dominique STEPHAN



VU et approuvé

Strasbourg, le 06 AOUT 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA

Pour le Doyen,
L'Assesseur
Pr Bernard GOICHOT



VII. REFERENCES

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis* 2016;41:3-14.
2. Olie V, Chin F, Peretti CD. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. /data/revues/03980499/v38i5/S0398049913002254/ [Internet] 2013 [cité 2019 mai 30]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/842813>
3. Kushner A, West DO, Pillarisetty LS. Virchow Triad [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
4. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016;42:808-20.
5. Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2015;135:777-81.
6. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin. Med. Insights Oncol.* 2014;8:129-37.
7. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2013;49:1404-13.
8. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;
9. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004;2:884-9.
10. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat. Res.* 2009;148:31-41.
11. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat. Res.* 2019;179:11-36.
12. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter E-M, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J. Thromb. Haemost. JTH* 2015;13:17-22.
13. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009;22:9-23.

14. Butenas S. Tissue Factor Structure and Function. *Scientifica* [Internet] 2012;2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820524/>
15. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 1995;82:1101-4.
16. Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, Takeshima H, Nishi T, Ushio Y. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer* 1996;77:1877-83.
17. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannotti P, Fossati G, et al. Cancer procoagulant in human tumor cells: evidence from melanoma patients. *Cancer Res.* 1986;46:6471-4.
18. Nadir Y, Brenner B. Heparanase procoagulant activity in cancer progression. *Thromb. Res.* 2016;140 Suppl 1:S44-48.
19. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood* 2013;122:1873-80.
20. Tilley RE, Holscher T, Belani R, Nieva J, Mackman N. Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients. *Thromb. Res.* 2008;122:604-9.
21. Koizume S, Jin M-S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Piao J-H, et al. Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res.* 2006;66:9453-60.
22. Dogan M, Demirkazik A, Konuk N, Yalcin B, Buyukcelik A, Utkan G, et al. The effect of venous thromboembolism on survival of cancer patients and its relationship with serum levels of factor VIII and vascular endothelial growth factor: a prospectivematched-paired study. *Int. J. Biol. Markers* 2006;21:206-10.
23. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29:2176-81.
24. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci. Rep.* [Internet] 2013;33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763425/>
25. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1992;69:2884-7.
26. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin. Oncol.* 2014;41:302-10.
27. Chen M, Geng J-G. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2006;54:75-84.

28. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Vignoli A, Licini M, Balicco M, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2000;96:4261-6.
29. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107:15880-5.
30. Debbie Jiang MD, Alfred Ian Lee MD. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat. Res.* 2019;179:87-101.
31. Onitilo AA, Doi SAR, Engel JM, Glurich I, Johnson J, Berg R. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: A population-based experience. *Thromb. Res.* 2012;130:27-31.
32. Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, Jabbar AA. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy - a cohort study. *BMC Cancer* 2017;17:57.
33. Feffer SE, Carmosino LS, Fox RL. Acquired protein C deficiency in patients with breast cancer receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Cancer* 1989;63:1303-7.
34. Rajasekhar A, Streiff MB. Etiology and Management of Upper-Extremity Catheter-Related Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat. Res.* 2019;179:117-37.
35. Lee AYY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:1404-8.
36. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* 2013;382:311-25.
37. Chopra V, Fallouh N, McGuirk H, Salata B, Healy C, Kabaeva Z, et al. Patterns, risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults: A nested case-control study. *Thromb. Res.* 2015;135:829-34.
38. Delluc A, Ianotto J-C, Tromeur C, De Moreuil C, Couturaud F, Lacut K, et al. Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: Results from the EPIGETBO study. *Thromb. Res.* 2018;164:79-84.
39. Meyer G, Belmont L. [Cancer and venous thromboembolism]. *Rev. Mal. Respir.* 2011;28:443-52.
40. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in the Year Before the Diagnosis of Cancer in 528 693 Adults. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:1782-7.

41. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1846-50.
42. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet Lond. Engl.* 1997;350:1448-9.
43. Netgen. Score de comorbidité (CHARLSON) [Internet]. *Rev. Médicale Suisse* [cité 2019 juin 17]; Available from: <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-PRONOSTIQUES/PRONOSTIC-GENERAL/Score-de-comorbidite-CHARLSON>
44. Ferreyro BL, Angriman F, Giunta D, Posadas-Martínez ML, Vazquez F, De Quirós FGB, et al. Predictive score for estimating cancer after venous thromboembolism: a cohort study. *BMC Cancer* 2013;13:352.
45. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Praena-Fernandez JM, Font C, Falga C, et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. *PLoS ONE* [Internet] 2018;13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860754/>
46. Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Zarychanski R, Tagalakis V, et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2016;127:2035-7.
47. Kraaijpoel N, van Es N, Raskob GE, Büller HR, Carrier M, Zhang G, et al. Risk Scores for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism: A Post Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Study. *Thromb. Haemost.* 2018;118:1270-8.
48. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:193-9.
49. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Intern. Med.* 2008;149:323-33.
50. Recommendations | Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing | Guidance | NICE [Internet]. [cité 2019 juin 24]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/chapter/Recommendations#investigations-for-cancer-2>
51. Robin P, Otten HM, Delluc A, van Es N, Carrier M, Salaün P-Y, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2018;171:92-6.
52. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.* 2006;119:60-8.
53. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.

54. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;
55. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2007;5:632-4.
56. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
57. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern. Emerg. Med.* 2012;7:291-2.
58. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008;112:2703-8.
59. van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb. Res.* 2018;163:41-6.
60. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am. J. Hematol.* 2019;
61. Di Nisio M, van Es N, Rotunno L, Anzoletti N, Falcone L, De Tursi M, et al. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2019;48:125-33.
62. Beck-Razi N, Kuzmin A, Koren D, Sarig G, Brenner B, Haim N, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in advanced cancer patients: the value of venous sonography. *J. Clin. Ultrasound JCU* 2010;38:232-7.
63. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006;119:1062-72.
64. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:146-53.
65. Mahé I, Chidiac J. Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : non-respect des recommandations de traitement. /data/revues/00074551/v101i3/S0007455115301235/[Internet] 2015 [cité 2019 juin 10]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/963179>

66. Stepien K, Nowak K, Zalewski J, Pac A, Undas A. Extended treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins in cancer patients following venous thromboembolism. A pilot study. *Vascul. Pharmacol.* 2019;106567.
67. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:2189-204.
68. Khorana Risk Score for Venous Thromboembolism in Cancer Patients [Internet]. MDCalc [cité 2019 juin 11]; Available from: <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients>
69. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494-501.
70. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:711-9.
71. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:720-8.
72. Farge D, Frere C. Recent advances in the treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients: role of the direct oral anticoagulants and their unique challenges. *F1000Research* [Internet] 2019;8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600867/>
73. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. « Petites Cellules » Group. *Cancer* 1994;74:38-45.
74. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten H-M, Lensing AWA, Prins MH, Piovella F, et al. The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:2130-5.
75. Franchini M, Mannucci PM. Low-molecular-weight heparins and cancer: focus on antitumoral effect. *Ann. Med.* 2015;47:116-21.
76. Takeuchi A, Yamamoto Y, Munesue S, Harashima A, Watanabe T, Yonekura H, et al. Low molecular weight heparin suppresses receptor for advanced glycation end products-mediated expression of malignant phenotype in human fibrosarcoma cells. *Cancer Sci.* 2013;104:740-9.
77. Bochenek J, Püsküllüoğlu M, Krzemieniecki K. The antineoplastic effect of low-molecular-weight heparins – a literature review. *Contemp. Oncol.* 2013;17:6-13.

78. Gezelius E, Bendahl PO, Gonçalves de Oliveira K, Ek L, Bergman B, Sundberg J, et al. Low-molecular-weight heparin adherence and effects on survival within a randomised phase III lung cancer trial (RASTEN). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2019;118:82-90.
79. Antitumor Effect of Low Molecular Weight Heparin in Localised Lung Cancer A Phase III Clinical Trial | European Respiratory Society [Internet]. [cité 2019 août 12];Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2018/08/09/13993003.01220-2018>
80. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb. Res.* 2015;136:582-9.
81. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2019;
82. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2019;
83. Gaertner S, Cordeanu E-M, Nouri S, Faller A-M, Frantz A-S, Mirea C, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. *Int. J. Cardiol.* 2017;226:103-9.
84. Pedrajas JM, Garmendia C, Portillo J, Gabriel F, Mainez C, Yera C, et al. Idiopathic versus secondary venous thromboembolism. Findings of the RIETE registry. *Rev. Clínica Esp. Engl. Ed.* 2014;214:357-64.
85. ESC 2014 - Recommandations sur l'embolie pulmonaire - ESC 2014 - Recommandations - 2014 - Pages - Cardio Online [Internet]. [cité 2019 sept 30];Available from: <https://www.cardio-online.fr/Pages/2014/ESC-2014-Recommandations/ESC-2014-Recommandations-sur-l-embolie-pulmonaire>
86. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
87. Dépistage gratuit du cancer colorectal entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 2019 août 18];Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-colorectal/depistage-gratuit-50-74-ans>
88. Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 2019 août 18];Available from: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>
89. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:692-4.

90. l'Urologie M de. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate [Internet]. 2016 [cité 2019 sept 15]; Available from: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>
91. Merli GJ, Weitz HH. Venous Thrombosis and Cancer: What Would Dr. Trousseau Teach Today? *Ann. Intern. Med.* 2017;167:440-1.
92. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen M-G, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017;7:S178-85.
93. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb. Res.* 2010;125:490-3.
94. Khan F, Rahman A, Carrier M. Occult cancer detection in venous thromboembolism: the past, the present, and the future. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2017;1:9-13.
95. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:697-704.
96. Doormaal FFV, Terpstra W, Griend RVD, Prins MH, Nijziel MR, Ree M a. VD, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J. Thromb. Haemost.* 2011;9:79-84.
97. van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann. Intern. Med.* 2017;167:410-7.
98. Erdmann A, Ney B, Qanadli SD, Calanca L, Mazzolai L. [Deep vein thrombosis in uncommon localisations]. *Rev. Med. Suisse* 2017;13:2134-7.
99. Jara-Palomares L, van Es N, Praena-Fernandez JM, Le Gal G, Otten HM, Robin P, et al. Relationship between type of unprovoked venous thromboembolism and cancer location: An individual patient data meta-analysis. *Thromb. Res.* 2019;176:79-84.
100. Lee AYY, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer* 2013;13:284.
101. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:615-24.
102. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. 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). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018;36:2017-23.

103. Denis B, Gendre I, Perrin P. Bilan des 18 premiers mois du programme français de dépistage du cancer colorectal par test immunologique. *Côlon Rectum* 2017;11:78-83.
104. Duvillard C, De Magalhaes E, Moulin N, Accassat S, Mismetti P, Bertoletti L. Screening cancer after venous thromboembolism: How many abnormal tests before diagnosing cancer? An analysis of practice. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 2018;47:e99-106.
105. Ademas : Association pour le Dépistage des Maladies du Sein [Internet]. [cité 2019 sept 21];Available from: <http://ademas-alsace.com/ademaspro/mises-a-jours-resultats.php>
106. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 2019 sept 21];Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
107. Performance du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate 2004 [Internet]. [cité 2019 sept 15];Available from: http://esculape.com/uronephro/psa_performance_anaes.html
108. Liu C-P, Li X-M, Chen H-W, Cui J-Y, Niu L-L, He Y-B, et al. Depression, anxiety and influencing factors in patients with acute pulmonary embolism. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2011;124:2438-42.
109. Bridou M, Aguerre C. Spécificités, déterminants et impacts de l'anxiété liée au cancer: revue de question des apports de l'approche cognitivo-comportementale. *Psycho-Oncol.* 2010;4:26-32.
110. Sakamoto J, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolism in the Real World - From the COMMAND VTE Registry. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2019;
111. Mahé I, Puget H, Buzzi JC, Lamuraglia M, Chidiac J, Strukov A, et al. Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis: a French hospital-based cohort study. *Support. Care Cancer* 2016;24:3369-77.
112. Mahé I, Chidiac J. Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : non-respect des recommandations de traitement. /data/revues/00074551/v101i3/S0007455115301235/ [Internet] 2015 [cité 2019 juin 10];Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/963179>
113. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfnger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J. Mal. Vasc.* 2014;39:161-8.
114. Cajfnger F, Debourdeau P, Lamblin A, Benatar V, Falvo N, Benhamou Y, et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPIQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thromb. Res.* 2016;144:85-92.

VIII. ANNEXES

VIII.1. Annexe 1. Caractéristiques des patients décédés au cours du suivi

No	Age (ans)	Sexe	Événement index	Anticoagulation à la sortie	Anticoagulation en cours lors de la complication	Cancer révélé	Complication	Cause du décès	Délai de survenue (j)
1	88	M	EP	AVK	oui	non	Décès	AVC ischémique	51
2	84	F	TVP	Filtre cave	oui	non	Décès	AVC ischémique	14
3	83	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	AVC ischémique	13
4	85	M	EPTVP	AVK	oui	non	Décès	ACR	188
5	87	M	EPTVP	AOD	non	non	Décès	ACR	268
6	94	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	ACR	20
7	56	M	EP	AOD	oui	non	Décès	ACR	59
8	77	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	ACR post traumatique	302
9	87	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	96
10	89	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	357
11	81	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	353
12	93	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	254
13	91	M	TVP	AVK	oui	non	Décès	AEG	135
14	76	M	EPTVP	AOD	non	non	Décès	AEG	135
15	94	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	22
16	89	F	EP	HBPM	oui	non	Décès	AEG	8
17	77	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	67
18	86	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	AEG	101
19	59	F	TVP	AVK	oui	non	Décès	Calciphylaxie réfractaire	241
20	96	F	EPTVP	AOD	oui	oui	Décès	Cancer	358
21	56	F	EP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	235
22	68	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	31
23	87	F	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	107
24	71	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	19
25	71	F	TVP	AOD	oui	oui	Décès	Cancer	183
26	45	F	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	40
27	66	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	14
28	62	F	EPTVP	AOD	oui	oui	Décès	Cancer	57
29	83	M	EPTVP	AOD	non	oui	Décès	Cancer	181
30	89	F	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	8

31	87	M	EPTVP	AOD	oui	oui	Décès	Cancer	114
32	72	F	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	119
33	67	F	EPTVP	AOD	oui	oui	Décès	Cancer	207
34	82	M	EP	HBPM	oui	oui	Décès	Cancer	27
35	85	F	EPTVP	AVK	oui	non	Décès	Choc cardiogénique	313
36	84	F	EP	AVK	oui	non	Décès	Choc hémorragique	25
37	88	F	EP	Fondaparinux	oui	non	Décès	Choc septique	9
38	86	F	EPTVP	AVK	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	263
39	86	M	EPTVP	AVK	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	268
40	93	F	EPTVP	HBPM	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	37
41	90	F	EP	AVK	non	non	Décès	Décompensation cardiaque	182
42	85	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	115
43	87	F	EP	AOD	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	180
44	85	F	EP	AOD	oui	non	Décès	Décompensation cardiaque	328
45	71	M	EPTVP	AVK	oui	non	Décès	Détresse respiratoire	222
46	89	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Détresse respiratoire	23
47	85	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Détresse respiratoire	51
48	85	F	EP	AVK	oui	non	Décès	EP (probable)	81
49	73	F	EP	AOD	oui	non	Décès	EP (probable)	3
50	85	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	EP (probable)	204
51	81	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	EP	5
52	88	F	EPTVP	HBPM	oui	non	Décès	EP	3
53	69	M	EP	HBPM	non	non	Décès	EP	161
54	67	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Décès	EP	32
55	73	F	EP	AVK	oui	non	Décès	Hémorragie cérébrale	130
56	72	F	EP	AVK	oui	non	Décès	Hémorragie cérébrale	9
57	79	M	EP	AVK	oui	non	Décès	Hémorragie pulmonaire	216
58	46	M	EP	AVK	oui	non	Décès	Intoxication éthylique	90
59	88	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Mort subite	358
60	46	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Mort subite	157
61	89	F	EPTVP	HBPM	non	non	Décès	Mort subite	94
62	92	M	TVP	AOD	oui	non	Décès	Mort subite	47
63	92	F	EP	AOD	oui	non	Décès	Non connue	42
64	92	M	EPTVP	Filtre Cave	oui	non	Décès	Non connue	77
65	52	M	EPTVP	AOD	non	non	Décès	Non connue	191
66	79	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Non connue	197
67	50	M	EP	AOD	oui	non	Décès	Non connue	331
68	58	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Non connue	9

69	91	F	EPTVP	HBPM	oui	non	Décès	Non connue	8
70	77	M	EP	AOD	oui	non	Décès	Non connue	12
71	50	F	EP	AOD	non	non	Décès	Sclérose latérale amyotrophique	55
72	84	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Sepsis pulmonaire	105
73	80	M	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Sepsis pulmonaire	136
74	96	M	TVP	AVK	oui	non	Décès	Sepsis urinaire	55
75	82	M	EPTVP	AOD	non	non	Décès	Syndrome occlusif	14
76	87	F	EPTVP	AOD	oui	non	Décès	Trouble du rythme (probable)	265

ACR : arrêt cardio-respiratoire ; AEG : altération de l'état général ; AOD : anticoagulant oral direct ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; EP : embolie pulmonaire ; EPTVP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ; F : féminin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; j : jours ; M : masculin ; No : numéro ; TVP : thrombose veineuse profonde.

VIII.2. Annexe 2. Caractéristiques patients ayant présentés une récurrence thromboembolique veineuse au cours du suivi

No	Age (ans)	Sexe	Événement index	Anticoagulation à la sortie	Anticoagulation en cours lors de la complication	Cancer révélé	Complication	Type de récurrence	Délai de survenue (j)
1	62	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	259
2	85	F	EP	AVK	oui	non	Récurrence	EP	82
3	75	M	EPTVP	HBPM	non	oui	Récurrence	EP	39
4	76	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	4
5	50	M	EP	AOD	non	non	Récurrence	EP	79
6	81	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	323
7	52	M	EPTVP	AOD	non	non	Récurrence	EP	88
8	38	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récurrence	EP	91
9	74	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	272
10	74	M	TVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	332
11	92	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récurrence	EP	288
12	81	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	5
13	50	M	EP	AOD	non	non	Récurrence	EP	28
14	67	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	Récurrence	EP	32
15	73	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récurrence	EP	3
16	66	F	EP	AOD	non	non	Récurrence	EP	300
17	44	M	TVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	75
18	40	M	EPTVP	AOD	non	non	Récurrence	EP	333
19	82	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EP	4
20	69	M	EP	HBPM	non	non	Récurrence	EP	161
21	14	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récurrence	EP	26
22	46	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récurrence	EPTVP	276
23	60	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	EPTVP	280
24	85	F	EP	AVK	non	non	Récurrence	EPTVP	175
25	45	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	TVP	292
26	49	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	TVP	133
27	48	M	TVP	AOD	non	non	Récurrence	TVP	365
28	44	M	EPTVP	AOD	non	non	Récurrence	TVP	148
29	96	F	EPTVP	AOD	oui	oui	Récurrence	TVP	345
30	58	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	TVP	107
31	77	F	EP	AOD	non	non	Récurrence	TVP	244
32	42	F	TVP	AOD	non	non	Récurrence	TVP	181
33	60	M	EPTVP	AOD	oui	non	Récurrence	TVP	1
34	76	F	EPTVP	AOD	non	non	Récurrence	TVP	239

35	84	F	EPTVP	AVK	oui	non	Récidive	TVP	226
36	73	M	EPTVP	AVK	oui	non	Récidive	TVP	21
37	87	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récidive	TVP	365
38	67	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récidive	TVP	335
39	90	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récidive	TVP	139
40	85	F	TVP	AOD	oui	non	Récidive	TVP	365
41	47	F	EPTVP	AOD	oui	non	Récidive	TVP	365

AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : anti-vitamine K ; EP : embolie pulmonaire ; EPTVP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ; F : féminin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; j: jours ; M : masculin ; No : numéro ; TVP : thrombose veineuse profonde.

VIII.3. Annexe 3. Caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie majeure au cours du suivi

No	Age (ans)	Sexe	Événement index	Anticoagulation à la sortie	Anticoagulation en cours lors de la complication	Cancer révélé	Complication	Type d'hémorragie	Délai de survenue (j)
1	40	M	EP	AOD	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	31
2	79	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	355
3	84	F	EP	AOD	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	210
4	62	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	36
5	83	M	EPTVP	AOD	oui	oui	HM	Anémie & Transfusion	33
6	31	F	EPTVP	AVK	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	5
7	84	F	EP	AVK	oui	non	HM	Anémie & Transfusion	25
8	81	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémarthrose	5
9	65	M	EP	AOD	oui	non	HM	Hémarthrose	31
10	62	F	EPTVP	AOD	non	oui	HM	Hématome inguinal	1
11	69	F	EP	AVK	oui	oui	HM	Hématome musculaire	10
12	39	M	TVP	AOD	oui	non	HM	Hématome musculaire	31
13	85	F	EP	AVK	oui	non	HM	Hématome musculaire	90
14	83	F	EP	AOD	oui	non	HM	Hématome musculaire	237
15	39	F	EPTVP	HBPM	non	non	HM	Hématome musculaire	3
16	76	M	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hématome sous dural	46
17	82	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hématome thoracique	2
18	96	M	TVP	AVK	oui	non	HM	Hématurie	10
19	79	M	EP	AVK	oui	non	HM	Hémoptyisie	216
20	51	F	EP	AVK	oui	non	HM	Hémoptyisie	5
21	56	F	HBPM	HBPM	oui	oui	HM	Hémorragie cérébrale	1
22	73	F	EP	AVK	oui	non	HM	Hémorragie cérébrale	130
23	72	F	EP	AVK	oui	non	HM	Hémorragie cérébrale	9
24	59	F	EP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie cérébrale	270
25	70	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie cérébrale	355
26	79	F	EPTVP	HBPM	oui	non	HM	Hémorragie cérébrale	1
27	79	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive basse	117
28	62	M	EP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive basse	192
29	79	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive basse	22
30	46	M	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	365
31	69	M	EP	HBPM	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	2
32	91	F	EP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	355
33	91	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	5
34	63	F	EP	AOD	oui	oui	HM	Hémorragie digestive haute	10

35	46	M	EP	AVK	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	10
36	69	M	TVP	AOD	oui	non	HM	Hémorragie digestive haute	25
37	35	F	TVP	HBPM	oui	non	HM	Hémorragie de la délivrance	90
38	59	F	EPTVP	AVK	oui	non	HM	Hémorragie intra-vitréenne	365
39	44	F	EP	AVK	oui	non	HM	Hémorragie post ponction biopsie	365
40	43	F	EPTVP	AOD	oui	non	HM	Ménorragies	92
41	71	M	EPTVP	HBPM	oui	oui	HM	Hémorragie hépatique	5

AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : anti-vitamine K ; EP : embolie pulmonaire ; EPTVP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ; F : féminin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HM : hémorragie majeure ; j : jours ; M : masculin ; No : numéro ; TVP : thrombose veineuse profonde.

VIII.4. Annexe 4. Caractéristiques des patients diagnostiqués avec un cancer révélé par la MTEV

No	Age (ans)	Sexe	Événement index	Anticoagulation à la sortie	Type de néoplasie	Métastases	Complication	Type de complication	Délai de survenue (j)
1	56	F	EP	HBPM	Cérébrale	non	oui	HM, D	1, 235
2	78	F	EPTVP	HBPM	Colon	oui	non	/	/
3	86	F	EPTVP	HBPM	Colon	non	oui	/	1
4	72	H	EPTVP	HBPM	Cutané	non	non	/	/
5	66	F	EPTVP	AOD	Cutané	non	non	/	/
6	73	H	EPTVP	AOD	Gastrique	oui	oui	/	/
7	63	F	EP	AOD	Gastrique	oui	oui	HM	10, 19, 26
8	75	H	EPTVP	HBPM	Hémopathie	non	oui	R	34
9	75	H	EP	HBPM	Hémopathie	non	non	/	/
10	24	H	TVP	HBPM	Hémopathie	non	non	/	/
11	68	F	EPTVP	HBPM	Hémopathie	non	non	/	/
12	65	H	TVP	HBPM	Hémopathie	non	non	/	/
13	83	H	EPTVP	AOD	Hémopathie	non	non	/	/
14	57	H	EPTVP	AVK	Hémopathie	non	non	/	/
15	48	F	TVP	HBPM	Hémopathie	non	non	/	/
16	83	H	EPTVP	AOD	Hémopathie	non	oui	HM, D	33, 181
17	73	H	EP	AOD	Hémopathie	non	non	/	/
18	71	H	EPTVP	HBPM	Hépatique	non	oui	HM, D	5, 19
19	67	H	EPTVP	HBPM	Neuro-endocrine	oui	oui	R, D	32
20	80	F	EPTVP	AOD	Neuro-endocrine	oui	non	/	/
21	84	F	EP	HBPM	Ovarien	oui	non	/	/
22	87	F	EPTVP	HBPM	Pancréatique	oui	oui	D	107
23	45	F	EPTVP	HBPM	Pancréatique	oui	oui	D	40
24	66	H	EPTVP	HBPM	Pancréatique	oui	oui	D	14
25	89	F	EPTVP	HBPM	Pancréatique	oui	oui	D	8
26	96	F	EPTVP	AOD	Pancréatique	oui	oui	R, D	345, 358
27	72	F	EPTVP	HBPM	Pancréatique	oui	oui	D	119
28	78	H	EPTVP	HBPM	Prostatique	oui	non	/	/
29	70	H	EPTVP	AVK	Prostatique	non	non	/	/
30	68	H	EPTVP	HBPM	Prostatique	oui	oui	D	31
31	57	H	EPTVP	AOD	Prostatique	non	non	/	/
32	80	F	TVP	HBPM	Prostatique	oui	non	/	/
33	69	F	EP	AVK	Pulmonaire	non	oui	HM	10
34	86	F	TVP	HBPM	Pulmonaire	oui	non	/	/

35	72	F	EP	HBPM	Pulmonaire	oui	non	/	/
36	71	F	TVP	AOD	Pulmonaire	oui	oui	D	183
37	66	F	EPTVP	HBPM	Pulmonaire	non	non	/	/
38	62	F	EPTVP	AOD	Pulmonaire	oui	oui	HM, D	36, 57
39	87	H	EPTVP	AOD	Pulmonaire	non	oui	D	114
40	67	F	EPTVP	AOD	Pulmonaire	oui	oui	D	207
41	86	F	EPTVP	AOD	Pulmonaire	oui	non	/	/
42	68	F	EP	HBPM	Pulmonaire	oui	non	/	/
43	75	H	EPTVP	AOD	Rénal	non	non	/	/
44	75	F	EPTVP	AVK	Sein	oui	non	/	/
45	85	F	EPTVP	AOD	Sein	non	non	/	/
46	35	F	EPTVP	AOD	Utérus	non	non	/	/
47	80	H	EPTVP	HBPM	Vésical	non	non	/	/
48	58	H	EPTVP	AOD	Vésical	non	non	/	/
49	55	H	EP	HBPM	Vésical	non	non	/	/
50	76	H	EPTVP	HBPM	Vésical	non	oui	/	1
51	80	H	TVP	AOD	Vésical	non	non	/	/
52	82	H	EP	HBPM	Primitif inconnu	oui	oui	D	27
53	83	H	EPTVP	HBPM	Primitif inconnu	oui	oui	D	13

AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : anti-vitamine K ; D : décès ; EP : embolie pulmonaire ; EPTVP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ; F : féminin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HM : hémorragie majeure ; j : jours ; M : masculin ; No : numéro ; R : récurrence ; TVP : thrombose veineuse profonde.

VIII.5. Annexe 5. Coût des différents examens réalisés dans le dépistage néoplasique

	Type d'examen	Prix au CHU
Biologie	PSA	11,07 €
	Électrophorèse des protéines plasmatiques	14,31 €
	Recherche mutation V617F du gène JAK 2	116,10 €
	Médullogramme	27,00 €
	GAIAC	5,40 €
Imagerie	Scanner TAP	168,81 €
	TEP TDM	639 €
	Mammographies	108,75 €
	Echographie abdomino-pelvienne	75 €

TAP : thoraco-abdomino-pelvien(ne) ; TDM : tomodensitométrie TEP : tomodensitométrie par émission de positrons.

Source : AMELI et LaboNet

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : JAMBERT

Prénom : Lucas

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des
suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas
de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 29/7/19

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en
dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**