



HAL
open science

Dépistage systématique extensif versus dépistage limité des cancers occultes chez les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse non provoquée : revue systématique et méta-analyse des études randomisées

Christophe Boulon

► To cite this version:

Christophe Boulon. Dépistage systématique extensif versus dépistage limité des cancers occultes chez les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse non provoquée : revue systématique et méta-analyse des études randomisées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. <dumas-01901186>

HAL Id: dumas-01901186

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01901186v1>

Submitted on 22 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Dépistage systématique extensif versus dépistage limité
des cancers occultes chez les patients présentant une maladie
thrombo-embolique veineuse non provoquée :
revue systématique et méta-analyse des études randomisées.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2017

Par Monsieur Christophe BOULON

Né le 10 novembre 1989 à St Etienne (42)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Assesseur

Monsieur le Docteur ELIAS Antoine

Directeur



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Dépistage systématique extensif versus dépistage limité
des cancers occultes chez les patients présentant une maladie
thrombo-embolique veineuse non provoquée :
revue systématique et méta-analyse des études randomisées.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2017

Par Monsieur Christophe BOULON

Né le 10 novembre 1989 à St Etienne (42)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck

Assesseur

Monsieur le Docteur ELIAS Antoine

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTEY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

 EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Au Président de mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE, vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Franck PAGANELLI, vous avez accepté de juger ce travail. Recevez l'expression de mes remerciements et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI, vous avez accepté de juger ce travail. Recevez l'expression de mes remerciements et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Antoine ELIAS, vous me faites l'honneur de diriger cette thèse. Votre humanité, et votre amour de la médecine sont exemplaires. Vous m'avez ouvert les portes de la médecine vasculaire et avez renforcé mon intérêt pour cette discipline. Merci pour votre disponibilité et votre investissement dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le Docteur Gabrielle SARLON-BARTOLI, je vous remercie pour votre investissement, votre bienveillance, votre bonne humeur et vos précieux conseils qui m'ont guidé dès le début de mon entrée en DESC de médecine vasculaire. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Marie ELIAS, pour son aide, sa bienveillance et son investissement dans ma formation.

Au Docteur Jean-Noël POGGI, pour sa gentillesse et ses précieux conseils.

Au Docteur Bernard VAÏSSE, pour sa disponibilité, son enseignement et surtout sa bonne humeur.

Au Docteur François SILHOL, pour son enseignement théorique et pratique de l'échographie vasculaire.

Aux docteurs Pierre LEVEQUE et Barbara MIZZI qui m'ont guidé lors de mon premier choix d'interne et m'ont permis de grandir dans le monde de la médecine.

Au Docteur Dominique CAPARROS-PINON qui m'a ouvert les portes de son cabinet et m'a fait découvrir le fonctionnement de la médecine de ville.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de cardiologie de la Timone, de gériatrie de Sainte Marguerite, de médecine vasculaire de Toulon et des urgences de Salon de Provence.

Au Docteur Colin RICHARD. Merci de m'avoir accompagné tout au long de cette thèse avec tes conseils et ton soutien qui m'ont permis de finaliser ce travail. Merci aussi de ton enseignement lors de mon entrée dans le monde de la médecine vasculaire au sein du service du Dr ELIAS.

Au Docteur Céline DE MARI. Tu m'as donné de précieux conseils tout au long de mon enseignement de la médecine vasculaire, avec toute ta gentillesse et ta bonne humeur.

Aux Docteurs Jennifer HAMPTON, Anaïs CORNE et Sophie BESANCON pour leurs conseils précieux et leur bonne humeur au cours de mon dernier semestre.

A ma famille :

A la mémoire de ma grand-mère **Hélène** et de mon grand-père **Marcel**. Puissiez-vous être fiers de moi. Je vous dédie ce travail.

A mes grands-parents **Alexandrina** et **Pierre**. Pour votre bienveillance, votre amour, votre soutien et vos bons petits plats.

A mes parents, **Maria et Jean-Paul**, pour votre amour éternel, votre dévouement et votre soutien indéfectible dans toutes ces épreuves. Merci pour tout.

A mon frère **Maxime**, pour notre complicité, ton soutien et ton amour pendant toutes ces années. Merci.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour votre soutien.

A mes amis :

A **Benjamin**, pour tous ces bons moments passés ensemble depuis notre plus jeune âge, les voyages, les soirées et les épreuves qui n'ont pas entamés ta joie de vivre et ta bonne humeur. Merci.

A **Marion**, ma « petite sœur » spirituelle. Merci pour ton amitié et ton écoute dans les bons comme dans les mauvais moments.

Aux anciens de Saint Paul : **Lambert, Pierre, Guillaume, Flore, Eléonore et Clotilde**. Je vous remercie pour votre amitié, votre soutien et pour les premières grosses bringues depuis le collège.

A **Grégoire**, « croix de bois, croix de fer je vais voir ce que je peux faire ». Tout est dit.

A **Ugo**, pour son accueil chaleureux dans la cité phocéenne. Vous connaissez tous la suite...

A mes amis stéphanois : **Arthur P, François, Pifou (Leshark), Steve, Tony, Justin, Geoffroy, Lambijou, Loulou, Arthur L, Neb's**. Le retour en Terre-Sainte est proche.

A **Max Péritif**, le plus adroit des capseurs Roumain. De Saint Romain à Nice en passant par Saint Etienne tu as laissé cheveux au passage !

A **Jean David**, mon canou et les classico...

A **Vasil** le shemale Grec.

A **Sam** le Corse. « E ringraziu u mo amicu ». Pinsut.

A **Maxime S**, pour sa couette en plume très confortable...

A **Patoche**, pour ses olives et sa joie de vivre impérissable.

A mes amis de la coloc Toulonnaise : **Charline, Marine J, Marie F, Mario et Sylvain** (les Fratés) et **Abira**. Ces 6 mois resteront inoubliables.

Aux Qataris **Jijo et Enzo**, pour leur belle victoire lors du tournoi de cap's 2K17 à Marseille.

A mon merveilleux colocataire **Leal**, pour son amour du cap's et sa recette secrète de pâtes au pesto que je n'oublierais jamais.

A **Lou**, mon binôme...

A tous les autres de Marseille : **Cheyssac, Boy Prouxy, Vinet, Toto, Benjamin H, Léo-Pôhl, Charlotte S, Marine B, Karim, Lisa, Blach, Coline, Chloé R**.

A mes anciens externes, **Pierre, Marco, Guillaume et Léa** qui vont rentrer dans le monde de l'internat.

A **Ze zef, Motu et Bruce** pour les D tacos.

A **Mr Poliakov**, pour son hospitalité.

Aux Dijonnais que je n'ai pas déjà cités : **Lucie, Martin, Béné, Jade...**

A mes co-internes rencontrés au fil des stages : **Anne Sophie, Charlotte S, Aude, Emma, Vincent BV, Zoé, Marco, Jade, JB, Floriane, Mélanie, Olivier, Emilie J.**

A mes co-internes de DESC : **Elodie et Dimitri.**

A **AMIS**, pour m'avoir permis de participer au Championnat de France d'enduro.

Et sans oublier le **Club in box**, le **Tibeca** et la **Dame Noir** qui m'ont accompagné tout au long de mes études de médecine.

Sommaire

1. INTRODUCTION	2
2. METHODE	4
2.1. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES	4
2.1.1 Type d'études	4
2.1.2 Population	4
2.1.3 Intervention	4
2.1.4 Contrôle	4
2.1.5 Critères de jugement	4
2.2 SOURCES ET BASES DES DONNEES	5
2.3 MOTS-CLES	5
2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE	5
2.5 METHODE D'EXTRACTION DES DONNEES	6
2.6 ANALYSE	6
2.6.1 Résultats de la recherche bibliographique	6
2.6.2 Caractéristiques des études et des populations	6
2.6.3 Analyse de la qualité des publications	6
2.6.4 Analyse quantitative et synthèse des résultats	7
2.7 REDACTION	8
3. RESULTATS	9
3.1 RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	9
3.2 CARACTERISTIQUES DES ETUDES	11
3.3 ANALYSE DE LA QUALITE DES ETUDES	15
3.3.1 Génération de la séquence de randomisation	15
3.3.2 Attribution dissimulée de la randomisation	15
3.3.3 Essai en aveugle pour les investigateurs et les participants	15
3.3.4 Evaluation en aveugle des critères de jugement	16
3.3.5 Données manquantes	16
3.3.6 Rapports sélectifs de la méthode et des résultats dans l'étude	16
3.3.7 Autres biais	16
3.4 ANALYSE QUANTITATIVE	18
4. DISCUSSION	23
4.1 RESULTATS PRINCIPAUX	23
4.2 LIMITES DES PUBLICATIONS INCLUSES DANS LA REVUE SYSTEMATIQUE	23
4.3 LIMITES DE NOTRE REVUE SYSTEMATIQUE	25
4.4 COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE	26
4.5 IMPLICATION POUR LA PRATIQUE	27
4.6 IMPLICATION POUR LA RECHERCHE CLINIQUE	27
V. BIBLIOGRAPHIE	29
VI. ANNEXES	33
VII. RESUME	

1. Introduction

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) qui englobe la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, est la troisième pathologie cardio-vasculaire la plus fréquente (1) à l'origine d'un taux élevé de morbidité et de mortalité (2). L'évènement est dit non provoqué quand aucun facteur de risque transitoire ou permanent n'est retrouvé (3).

La découverte d'une MTEV non provoquée peut être la première manifestation du cancer (4)(5)(6). En effet, le risque de malignité est significativement plus élevé que dans la population générale avec un risque relatif (RR) de 2,7 (IC 95% 1.9 – 3.9) (7). Le risque de cancer varie entre 2 et 10% (8) et il est plus élevé au cours de la première année suivant le diagnostic (4).

L'identification de cancer chez les patients atteints d'une MTEV idiopathique peut être importante pour plusieurs raisons. D'abord, le cancer peut être diagnostiqué à un stade curable (6)(9) et traiter le cancer plus tôt pourrait prévenir la mortalité et la morbidité associées au cancer (10). Ensuite, la découverte d'un cancer change les modalités du traitement anticoagulant de la thrombose. En effet les études ont démontré la supériorité des héparines de bas poids moléculaire par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK) dans ce contexte (11), ce qui peut réduire le risque accru de récurrence et augmenter potentiellement la survie en rapport avec les évènements thromboemboliques (12).

Compte tenu de ces données, il existe un besoin clinique de définir le dépistage approprié des cancers occultes après un diagnostic de MTEV idiopathique. Ce dépistage peut être limité ou étendu mais de larges différences existent dans la pratique compte (13) tenu de l'absence de recommandations officielles sur ce que devrait inclure le dépistage limité et étendu. Les stratégies limitées sont basées essentiellement sur la clinique et la biologie par opposition aux stratégies extensives qui intègrent en plus l'imagerie. En effet, certaines études ont suggéré qu'une stratégie de dépistage limitée des cancers occultes (comportant l'interrogatoire, l'examen clinique, le bilan biologique de routine et la radiographie thoracique) est adéquate pour détecter la plupart des cancers occultes. D'autres études ont suggéré qu'une plus grande extension (par exemple l'incorporation de l'échographie, du scanner abdomino-pelvien, de la mesure des marqueurs tumoraux ou une combinaison de ceux-ci) (2) voire l'utilisation du

TEP scan (14) ou le recours à des explorations endoscopiques (15) peut considérablement augmenter le taux de détection du cancer occulte.

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse évaluant le rôle du dépistage extensif chez les patients atteints de MTEV idiopathique a été publiée en 2009 (4). De nouvelles études sont sorties depuis avec de nouvelles techniques d'imagerie dans le diagnostic des cancers occultes par rapport à un bilan classique.

Nous avons décidé d'effectuer une nouvelle revue systématique de la littérature avec méta-analyse qui prenne en considération les études récentes. Elle concernera uniquement les essais contrôlés randomisés dans le but de comparer l'efficacité du bilan systématique extensif avec le bilan systématique limité dans le dépistage des cancers occultes chez les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse non provoquée.

2. Méthode

2.1. Critères de sélection des études :

2.1.1 Type d'études

Nous avons inclus toutes les publications qui ont comparé une stratégie de dépistage limitée à une stratégie de dépistage extensive pour le diagnostic de cancers occultes chez les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse non provoquée. Les études incluses étaient des essais contrôlés randomisés. Les études devaient avoir été publiées en anglais ou en français. Aucune restriction concernant l'année de publication, le type de publication ou le type de document disponible n'a été effectué.

2.1.2 Population

Nous avons sélectionné les publications qui ont inclus les patients ayant un diagnostic récent c'est à dire de moins d'un mois après le diagnostic d'un premier événement de MTEV non provoquée. Le diagnostic de cancer devrait être réalisé dans le mois qui suivait le diagnostic d'un premier épisode de MTEV. Celle-ci pouvait être une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, une embolie pulmonaire ou les deux survenant en dehors d'un facteur de risque transitoire ou permanent.

2.1.3 Intervention

Le groupe intervention dans les publications correspond au groupe de patients qui ont bénéficié d'une stratégie de dépistage extensive quelle que soit le type de cette stratégie.

2.1.4 Contrôle

Le groupe contrôle correspond au groupe de patients qui ont bénéficié d'une stratégie de dépistage limitée quelle que soit le type de cette stratégie.

2.1.5 Critères de jugement

Plusieurs critères en rapport avec la détection d'un cancer et ses conséquences ont été étudiés : la prévalence de cancer, l'incidence de cancer au cours du suivi, la proportion de cas de cancer non détectés par le dépistage initial, la mortalité globale et la mortalité liée au cancer. Tous ces critères (sauf la prévalence) ont été annualisés. La définition détaillée de ces critères est rapportée plus loin (voir Analyse). Les cas prévalents sont définis par le nombre de patients diagnostiqués comme porteurs d'un cancer lors de l'étape de dépistage initial. Les cas incidents sont définis par le nombre de patients qui présentent un cancer au cours du suivi

parmi ceux qui n'ont pas de cancer lors du dépistage initial. La proportion de cas de cancer non détectés par le dépistage initial est défini comme le nombre de cas de cancers non détectés par le dépistage initial parmi tous les patients avec cancer au sein d'un groupe de dépistage. La mortalité globale concerne toutes les causes de décès des patients au cours du suivi de l'étude. La mortalité liée au cancer est définie comme tout décès en lien avec la pathologie néoplasique ou secondaire aux complications des procédures diagnostiques et/ou thérapeutiques.

2.2 Sources et bases des données

Nous avons interrogé deux bases de données de la littérature médicale que sont PubMed (Medline) ainsi que la Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)). Aucune restriction concernant l'année de publication, le type de publication, le type de document disponible (résumé et texte complet) n'a été utilisée. La recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de données précitées jusqu'en avril 2017.

2.3 Mots-clés

Les critères de recherche utilisés ont été choisis de manière à effectuer une interrogation des bases de données la plus sensible possible. Nous avons utilisé 8 mots-clés regroupés à l'aide des opérateurs booléens : « And » et « Or » (figure 4). Les mots-clés étaient les suivants : « Venous thromboembolism, Venous thrombosis, Pulmonary embolism, Lung embolism, Deep vein thrombosis, cancer, malignancy, screen ». Nous avons recherché des références additionnelles à partir des bibliographies de chaque article inclus.

2.4 Stratégie de recherche

Deux lecteurs (C.B. & C.R.) ont réalisé de manière indépendante la sélection des publications à partir des résultats de la recherche bibliographique et en fonction des critères d'inclusion prédéfinis qui sont les suivants : langue, population présentant une MTEV, caractère non provoqué de la MTEV, association MTEV-cancer, comparaison de deux stratégies de dépistage, essai contrôlé randomisé. Cette sélection s'est faite en deux étapes, d'abord par lecture des titres et résumés puis, si nécessaire, par lecture des textes complets. En cas de désaccord concernant une publication, une troisième personne intervenait pour décider de l'inclusion ou non de cette publication (A.E). Les résultats de cette étape sont représentés par un diagramme des flux (figure 1) obtenus à l'aide du logiciel Word.

2.5 Méthode d'extraction des données

Les articles finalement sélectionnés ont bénéficié d'une extraction méthodique des données à l'aide d'un tableur Excel (tableau 2). Deux personnes ont participé à cette étape de l'étude de manière indépendante (C.R. & C.B.). En cas de désaccord concernant un item, une troisième personne était là pour trancher (A.E). Nous avons extrait :

- Les informations concernant les publications : le titre de l'article, les auteurs, la date de publication et le journal dans lequel l'article est paru, les données relatives aux caractéristiques des études.
- Les caractéristiques des études : schéma de l'étude, critères d'inclusion et de non-inclusion des patients, caractéristiques de la population (âge moyen, sexe), méthode de dépistage des cancers (dépistage extensif, dépistage limité).
- Les données brutes nécessaires à la réalisation de l'analyse.

2.6 Analyse

2.6.1 Résultats de la recherche bibliographique

Ceux-ci seront représentés selon la forme d'un diagramme de flux avec description détaillée des étapes de la recherche bibliographique pour obtenir les publications qui ont été incluses dans l'analyse finale et dans la méta-analyse.

2.6.2 Caractéristiques des études et des populations

Nous avons analysé de manière descriptive les données de publication (auteurs, années, type d'étude, objectif de l'étude, période d'inclusion des patients) ainsi que les données relatives aux populations et aux interventions (Critères d'inclusions, sexe, âge moyen, types de stratégies de dépistage utilisées, temps de suivi, méthode de suivi et patients perdus de vue)

2.6.3 Analyse de la qualité des publications

Pour cette analyse nous avons utilisé l'outil développé par la Cochrane Collaboration afin d'évaluer les différents domaines proposés : la méthode de génération de la randomisation, l'allocation dans les groupes de randomisation, la gestion de l'aveugle pour les patients et les investigateurs ainsi que pour l'évaluation du critère de jugement, les données manquantes et les biais relatifs à la façon dont sont rapportés les résultats des études (selective reporting bias). Chaque domaine était évalué comme ayant un risque faible, élevé ou non évaluable (« low », « high » or « unclear ») de biais, comme décrit par Higgins en 2011 (16). Le risque de biais est non évaluable lorsque l'information n'est pas rapportée par les auteurs. Des

citations appuyaient chaque évaluation. Nous avons utilisé le logiciel RevMan (<http://tech.cochrane.org/revman>) afin de réaliser les tableaux et figures correspondants.

2.6.4 Analyse quantitative et synthèse des résultats

Deux groupes : groupe dépistage limité et groupe dépistage extensif.

Dans chaque groupe de dépistage, nous avons analysé les critères suivants:

- Prévalence de cancer : nombre de cas cancer détectés lors du dépistage initial parmi les patients avec une MTEV (dans un groupe de dépistage).
- Proportion de cas de cancer non détectés par le dépistage initial: N de cas de cancer non détectés par le dépistage parmi tous les patients avec cancer (dans un groupe de dépistage) i.e. nombre de cas au cours du suivi après le dépistage rapporté au nombre total de patients avec cancer détectés par le dépistage et lors du suivi.
- Incidence de cancer : nombre de cancer par an parmi les patients avec une MTEV n'ayant pas de cancer lors du dépistage initial (dans un groupe de dépistage).
- Incidence annualisée de mortalité : nombre de décès par an parmi les patients avec une MTEV (dans un groupe de dépistage).
- Incidence annualisée de la mortalité liée cancer : nombre de décès par cancer par an parmi les patients avec une MTEV (dans un groupe de dépistage).

Prévalence des cancers (Pour chaque groupe)	$\frac{\text{Nombre de cas de cancer détectés lors du dépistage initial}}{\text{Nombre de patients avec une MTEV}}$
Proportion annualisée de cas de cancers non détectés (Pour chaque groupe)	$\frac{\text{Nombre de cas de cancer non détectés par le dépistage initial}}{\text{Nombre total de cancer}}$
Incidence annualisée de cancer (Pour chaque groupe)	$\frac{\text{Nombre de cas de cancer lors du suivi}}{\text{Nombre de patients avec MTEV n'ayant pas de cancer après dépistage initial}}$
Taux annuel de mortalité (Pour chaque groupe)	$\frac{\text{Nombre total de décès}}{\text{Nombre de patients avec une MTEV}}$
Taux annuel de mortalité liée au cancer (Pour chaque groupe)	$\frac{\text{Nombre de décès liés au cancer}}{\text{Nombre de patients avec une MTEV}}$

Tableau 1 : Équation permettant le calcul des proportions dans la méta-analyse

Dans la mesure où les études sont réalisées sur des durées de suivi différentes, nous avons annualisé les résultats des cas incidents, des cas de cancer non détectés par le dépistage initial, de la mortalité globale et de la mortalité liée au cancer dans les deux bras afin de pouvoir les homogénéiser sur la même durée et permettre une analyse correcte.

Les résultats sont représentés en pourcentage avec intervalle de confiance à 95%.

Bien qu'à priori, nous ne nous attendions pas à ce qu'il existe une hétérogénéité clinique entre les études en ce qui concerne les populations étudiées, nous avons utilisé pour rassembler (« pooler ») les résultats un « random effects model » qui tient compte d'une variabilité éventuelle entre les études pouvant être en rapport avec la méthode de dépistage utilisée en particulier. Nous avons aussi recherché une hétérogénéité statistique par le test χ^2 et la variabilité de la taille de l'effet attribuable à l'hétérogénéité par l'analyse de l' I^2 . La variabilité de la taille de l'effet attribuable à l'hétérogénéité est importante si $I^2 > 50\%$.

Logiciels utilisés : Stata/SE 13.1 et RevMan 5.3.

L'analyse des proportions (prévalence, incidence) a été faite en utilisant la commande metaprop¹ sur le logiciel Stata permettant une méta-analyse des données binomiales avec transformation par la méthode de Freeman-Tukey double arcsine qui stabilise les variances et tient compte des proportions extrêmes (ici les proportions faibles).

Nous n'avons pas réalisé d'analyse de sous-groupe car les informations concernant les sous-groupes ne sont pas disponibles dans toutes les études.

L'analyse de sensibilité ne semblait pas utile dans le groupe de publications sélectionnées.

2.7 Rédaction

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature avec méta-analyse et la rédaction du travail a suivi les recommandations selon le modèle PRISMA « statement » (17) (PRISMA : Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta- Analyses). Ces recommandations ont remplacé depuis 2009 celles du QUOROM Statement datant de 1996.

3. Résultats

3.1 Résultats de la recherche bibliographique

La figure 1 représente le diagramme de flux pour la sélection des articles selon le modèle PRISMA « statement » (17). Un total de 634 résultats ont été retrouvés par la recherche bibliographique : 561 à partir de la base de données PubMed et 73 à partir de la base de données Cochrane. Après analyse des titres et résumés, 539 publications n'ont pas été retenues pour différentes raisons : 191 publications étaient hors sujet, 20 publications étaient communes aux deux bases de donnée, 24 autres étaient rédigées dans une autre langue que l'Anglais ou le Français, 53 publications concernaient des patients avec cancer sans MTEV, 99 autres des patients avec MTEV sans cancer, 18 publications concernaient des patients avec un épisode de MTEV provoqué, 94 publications concernaient une population associant MTEV et cancer sans comparaison de deux techniques de dépistage, 40 publications sans rapport avec une étude randomisée. Par déduction, 95 publications étaient retenues pour lecture complète. Parmi elles, 91 ne présentaient pas tous les critères d'inclusion cités précédemment : 1 publication hors sujet (18), 4 publications n'étaient pas en Anglais ou en Français (19)(20)(21)(22), 1 publication concernait une population avec MTEV sans cancer (23), 7 publications une population associant MTEV et cancer sans comparaison de deux techniques de dépistage (23)(24)(22)(25)(28)(26)(29)(27), et 78 autres études avec un mauvais design sans rapport avec une étude randomisée contrôlée. Au total, 4 études étaient retenues pour l'analyse finale. Les quatre études sont des essais contrôlés randomisés (2)(14)(8)(15).

Les publications incluses (N=4) sont les suivantes :

- Piccioli et al. (2004) (15)
- Carrier et al. (2015) (2)
- Robin et al. (2016) (14)
- Prandoni et al. (2016) (8)

Parmi les 4 études randomisées qui restaient, 3 seulement ont fait l'objet de méta analyse (14)(8)(2). Celle de Piccioli et al. (15) n'a pu être incluse dans la méta analyse du fait du schéma de l'étude. En effet cette étude a exclu les patients ayant reçu un diagnostic de cancer par la méthode de dépistage limitée avant la randomisation de la population dans chaque groupe. Le nombre total de cas de cancer dans chaque groupe n'est pas connu.

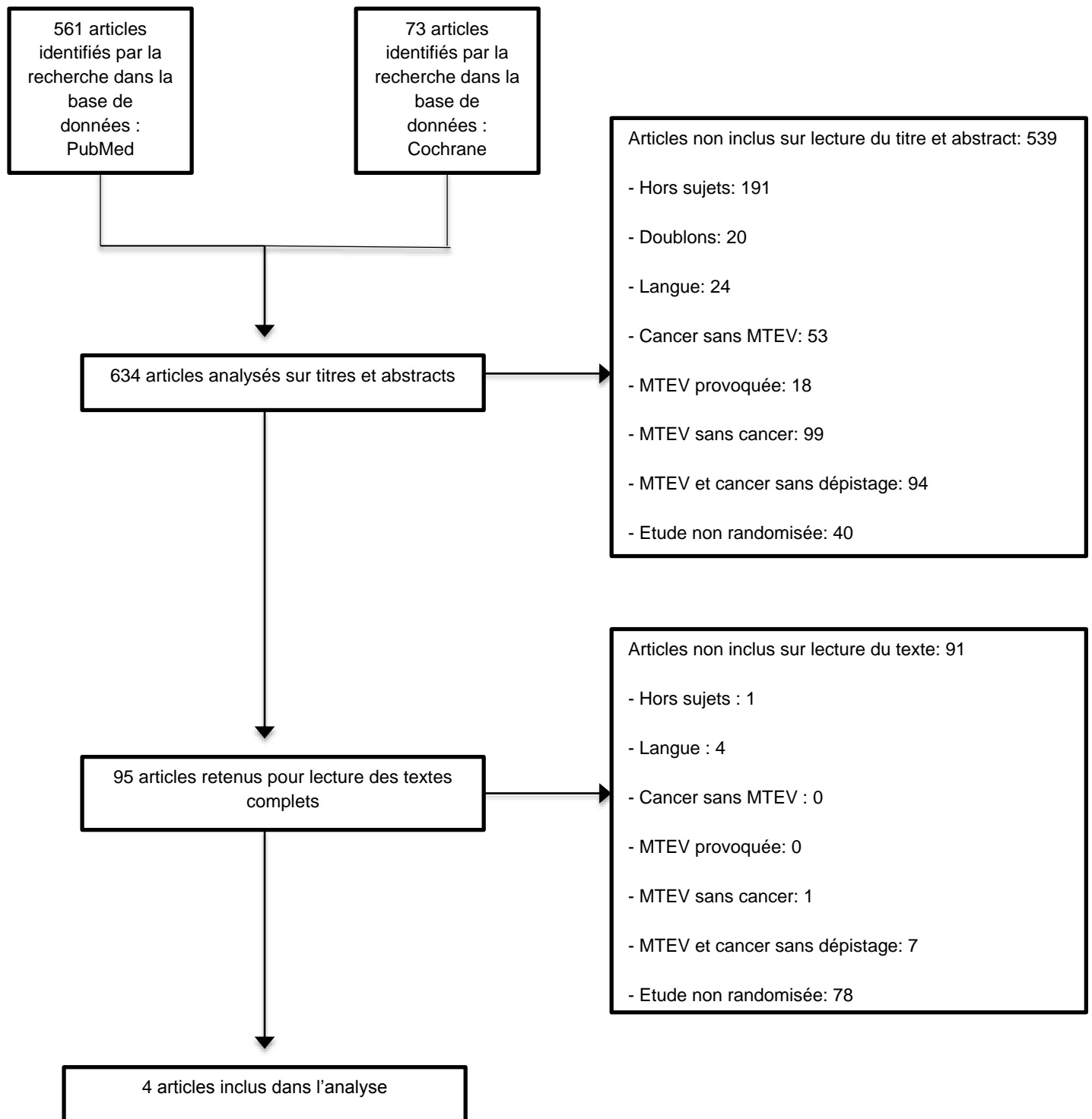


Figure 1 : Diagramme de flux

3.2 Caractéristiques des études

Les caractéristiques des différentes études sont présentées dans le tableau 2. Nous pouvons remarquer que les études sélectionnées ont été publiées relativement récemment : entre 2004 et 2016.

- Les 4 études sont des essais contrôlés randomisés multicentriques réalisés en ouvert comparant une méthode de dépistage limitée des cancers occultes versus une méthode de dépistage extensive chez les patients présentant une MTEV non provoquée : Piccioli et al (2004) (15), Carrier et al. (2015) (2), Robin et al. (2016) (14), Prandoni et al. (2016) (8).
- Au total, 1644 patients ont été inclus dans les quatre essais (15)(2)(14)(8) entre Janvier 1993 et Août 2012.
- L'objectif principal des études était de comparer le dépistage extensif du cancer occulte chez les patients atteints de MTEV non provoqué avec un dépistage limité normal.
- Les critères d'inclusion de la population sont quasi-similaires en fonction des différentes études : premier épisode de MTEV idiopathique récent (datant de moins de 1 mois). Dans 2 études (15)(8), l'évènement devait être symptomatique.
- L'âge moyen des patients varie de 53,4 à 69,3 ans dans les essais inclus, et 59,3 % des participants étaient des hommes.
- Le statut de tabagisme a été rapporté dans 3 essais sur quatre (15)(2)(14). Le pourcentage moyen de fumeurs était de 32,6% dans ces 3 études.
- La méthode de dépistage limitée était similaire entre les essais et comprenait l'interrogatoire, l'examen clinique, une analyse de sang de routine et une radiographie du thorax. Deux essais (2)(14) comprenaient des tests de dépistage orientés selon l'âge et le sexe tels que la mammographie, le frottis cervico-vaginal et les examens de dépistage de cancer de la prostate (dosage du PSA et échographie prostatique) dans le cadre du bras de dépistage limité. Un essai (8) n'a pas rapporté les tests exacts effectués dans le dépistage limité et l'a présenté comme « tout test orienté en fonction du jugement clinique du médecin et de la préférence du patient sauf le scanner thoraco-abdomino-pelvien ».
- Le groupe de dépistage extensif différait entre les essais et comprenait : échographies abdomino-pelviennes, FOGD, coloscopie, hemocult, marqueurs tumoraux biologiques, scanner et F-FDG PET scanner.

- Les critères de jugements principaux et secondaires varient entre les études : prévalence des cancers, incidence des cancers, cas de cancer non détectés par le dépistage initial, mortalité globale et liée au cancer, stade carcinologique de détection des cancers, sensibilité des différentes méthodes de dépistage.
- La période de suivi variait entre 1 an et 2 ans. La méthode du suivi consistait en une consultation clinique comprenant interrogatoire et examen clinique.
- Trois études ont été arrêtées prématurément pour difficulté de recrutement.
- Vingt-quatre patients ont été perdus de vue dans l'ensemble des études incluses.
- Dans 2 études (15)(8) la confirmation des résultats a été faite par biopsie et analyse histologique.

Autteurs, année	Type d'étude	Objectif	Période d'inclusion des patients	Critères inclusions population	Stratégie limitée	Stratégie extensive
Piccioli et al, 2004	Essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique	Comparer le dépistage extensif du cancer occulte chez les patients atteints de MTEV non provoqué avec un dépistage limité normal.	Janvier 1993 - décembre 1997	Premier épisode de MTEV idiopathique symptomatique. Les patients ont été randomisés après un dépistage de routine (32 cas prévalents avant randomisation qui ont été ajoutés dans les résultats).	Interrogatoire, examen clinique, bilan biologique de routine, radiographie de thorax. Pour les femmes de plus de 50 ans : palpation mammaire + mammographie. Pour les femmes entre 18 et 70 ans : frottis cervico-vaginal. Pour les hommes de plus de 40 ans : toucher de la prostate + PSA.	Echographie abdomino-pelvienne, TDM abdomino-pelvien, FOGD, TOGD, coloscopie/sigmoidoscopie, hémocult, marqueurs tumoraux : CEA, alpha FP, CA 125. Pour les femmes : mammographie. Pour les hommes : PSA et échographie de la prostate.
Carrier et al, 2015	Essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ajout du scanner abdomino-pelvien à une stratégie de dépistage limitée du cancer occulte.	Octobre 2008 - avril 2014	Premier épisode de MTEV idiopathique	Interrogatoire, examen clinique, bilan biologique de routine, radiographie de thorax. Pour les femmes de plus de 50 ans : palpation mammaire + mammographie. Pour les femmes entre 18 et 70 ans : frottis cervico-vaginal. Pour les hommes de plus de 40 ans : toucher de la prostate + PSA.	Scanner abdomino-pelvien
Prandoni et al, 2016	Essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique	Comparer une stratégie de dépistage limité du cancer, en fonction du jugement clinique du médecin et des préférences des patients versus une stratégie de dépistage systématique extensive comprenant un scanner thoraco-abdomino-pelvien en association avec la réalisation d'un hémocult.	Période d'inclusion : 3 ans. Année non renseigné	Premier épisode de MTEV idiopathique symptomatique	Interrogatoire, examen clinique, bilan biologique de routine, radiographie de thorax + d'autres examens en fonction du jugement du clinicien et de la préférence du patient.	Scanner thoraco-abdomino-pelvien + hémocult.
Robin et al, 2016	Essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique	Comparer le dépistage limité versus une stratégie comprenant le dépistage limité avec réalisation d'un F-FDG PET scanner.	3 mars 2009 - 18 août 2012	Patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une MTEV idiopathique	Interrogatoire, examen clinique, bilan biologique de routine, radiographie de thorax. Pour les femmes de plus de 50 ans : mammographie. Pour les femmes entre 18 et 70 ans : frottis cervico-vaginal. Pour les hommes de plus de 50 ans : PSA.	Stratégie limitée et F-FDG PET scanner

Tableau 2 : caractéristique des études

Auteurs, année	Age moyen de la population	Sexe masculin	Patients fumeurs	Méthode de suivi	Temps du suivi	Patients perdus pendant le suivi	Evaluation des résultats
Piccioli et al, 2004	Groupe extensif : 66,2 ans Groupe contrôle : 66,6 ans	Groupe extensif : 67% Groupe limité : 65%	Groupe extensif : 31% Groupe limité : 34%	Consultation clinique comprenant interrogatoire et examen clinique	2 ans	0	Histologie
Carrier et al, 2015	Groupe extensif : 53,4 ans Groupe limité : 53,7 ans	Groupe extensif : 71% Groupe limité : 64%	Groupe extensif : 49% Groupe limité : 48%	Consultation clinique comprenant interrogatoire et examen clinique	1 an	13	Non renseigné
Prandoni et al, 2016	Groupe extensif : 69,3 ans Groupe limité : 69 ans	Groupe extensif : 55% Groupe limité : 48%	Non renseigné	Consultation clinique comprenant interrogatoire et examen clinique	2 ans	1	Histologie
Robin et al, 2016	Groupe extensif : 64 ans Groupe limité : 62 ans	Groupe extensif : 53% Groupe limité : 52%	Groupe extensif : 16% Groupe limité : 18%	Consultation clinique comprenant interrogatoire et examen clinique	2 ans	10	Non renseigné

Tableau 2 suite : caractéristiques des études

3.3 Analyse de la qualité des études

L'évaluation des biais a été réalisée à l'aide de l'outil développé par la Cochrane collaboration (16). La figure 2 représente les résultats de l'évaluation de chaque biais en fonction de chaque étude et la figure 3 représente le résumé de cette évaluation parmi les 4 études incluses. Ces graphiques ont été réalisés avec le logiciel RevMan.

Nous analyserons ces biais en plusieurs étapes :

- Génération de la séquence de randomisation (« Random sequence generation »)
- Attribution dissimulée de la randomisation (« Allocation concealment »)
- Essai en aveugle pour les investigateurs et les participants (« Blinding of participant and personnel »)
- Evaluation en aveugle des critères de jugement (« Blinding of outcome assessment »)
- Données manquantes.
- Rapports sélectifs de la méthode et des résultats dans l'étude (« Selective reporting »)
- Autres biais.

3.3.1 Génération de la séquence de randomisation

Les études de Piccioli et al. (15) et Prandoni et al. (8) n'ont pas rapporté la génération de la séquence de randomisation de la population contrairement aux 2 autres études (2)(14) entraînant un biais de sélection non évaluable.

3.3.2 Attribution dissimulée de la randomisation

L'attribution a été dissimulée dans les 4 publications soit par enveloppes opaques cachetées (8)(2) soit par randomisation centralisée (15)(14).

3.3.3 Essai en aveugle pour les investigateurs et les participants

Devant la thématique des études, les auteurs n'ont pas eu d'autres choix que de réaliser le travail de recherche en ouvert. Afin de minimiser le biais de performance l'étude de Prandoni et al. (8) et celle de Carrier et al. (2) ont utilisé un critère fort d'évaluation pour le critère de jugement principal : la preuve histologique de cancer par biopsie et examen anatomopathologique. Cependant la réalisation de cette confirmation a pu être orientée en faveur d'un groupe par rapport à l'autre du fait du design en « ouvert » de l'étude qui rend ce biais non évaluable. Les 2 autres publications (15)(14) n'ont pas utilisé ce critère.

3.3.4 Evaluation en aveugle des critères de jugement

Du fait du caractère ouvert, les publications sont susceptibles de présenter un biais de détection concernant l'évaluation en aveugle des critères de jugement. Ce biais n'est pas contrôlé dans l'étude de Robin et al (14) qui n'utilise ni critère de jugement « solide » (preuve histologique) comme dans les études de Prandoni et al. (8) et Carrier et al. (2), ni comité indépendant de jugement des événements cliniques comme dans l'étude de Piccioli et al. (15).

3.3.5 Données manquantes

Nous pouvons mettre en évidence un très faible nombre de patients perdus de vue au sein des études analysés ce qui limite fortement le biais d'attrition.

3.3.6 Rapports sélectifs de la méthode et des résultats dans l'étude

Tous les auteurs rapportent les résultats des analyses planifiées, limitant donc le biais lié au caractère sélectif des données rapportées.

3.3.7 Autres biais

Trois des études ont été arrêtées prématurément soit du fait d'un nombre trop faible d'évènements lors de l'analyse intermédiaire programmée, (8)(2) soit en raison du refus de plusieurs centres investigateurs d'effectuer le recrutement (15). Seule l'étude de Robin et al. a été poursuivie jusqu'au bout.

L'ensemble de ces données mettent en évidence un manque de puissance de ces études.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Carrier et al. 2015	+	+	?	+	+	+	-
Piccioli et al. 2004	?	+	-	+	+	+	-
Prandoni et al. 2016	?	+	?	+	+	+	-
Robin et al. 2016	+	+	-	-	+	+	-

Figure 2 : Evaluation des risques de biais et de l'applicabilité à la revue systématique selon l'outil de Cochrane et selon le jugement des auteurs de la revue systématique pour chaque domaine et chaque étude. Obtenue à partir du logiciel RevMan.

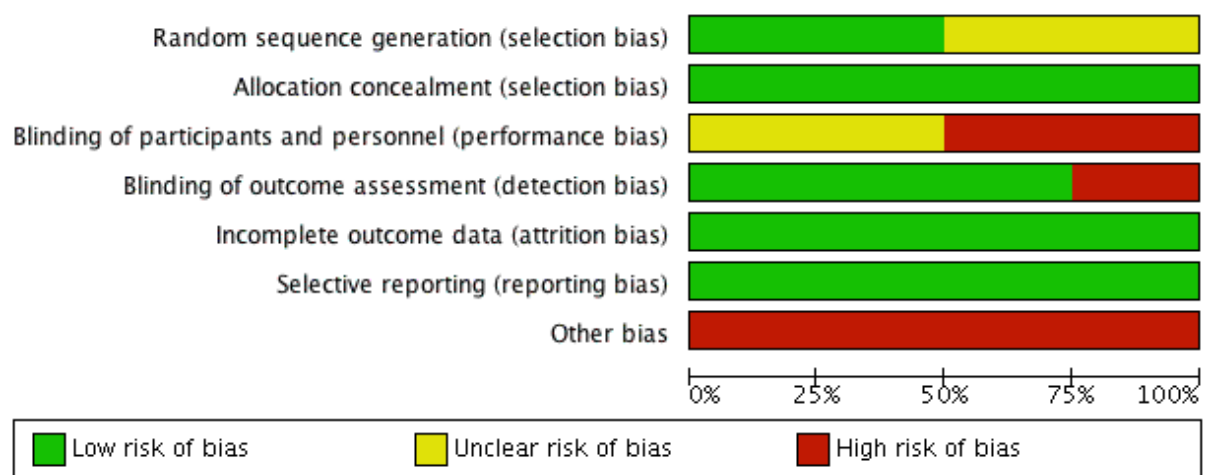


Figure 3 : Résumé de l'évaluation des biais et de l'applicabilité à la revue systématique selon l'outil Cochrane. Obtenue à partir du logiciel RevMan.

3.4 Analyse quantitative

Nous avons décidé de ne pas inclure dans la méta-analyse l'étude SOMIT de Piccioli et al. du fait du schéma de l'étude. En effet cette étude a exclu les patients ayant reçu un diagnostic de cancer par la méthode de dépistage limitée avant la randomisation de la population dans chaque groupe. Le nombre total de cas de cancer dans chaque groupe n'est pas connu.

Le tableau 3 représente les données brutes de l'extraction des données. Il est représenté pour chaque groupe de dépistage par :

- Nombre de patients
- Nombre de cas de cancer détecté
- Nombre de patients sans cancer après le dépistage initial
- Nombre de cas de cancer dans le suivi
- Nombre de décès
- Nombre de décès liés au cancer
- Nombre total de cancer

Le tableau 4 représente la synthèse des résultats de la méta-analyse.

Concernant la prévalence des cancers, la proportion et l'intervalle de confiance sont de 3,4 % (IC 95% 1,1-6,7) dans le groupe dépistage limité et de 5,6 % (IC 95% 2,5-9,7) dans le groupe dépistage extensif.

La proportion et l'intervalle de confiance des cas de cancers non détectés par le dépistage initial s'élèvent à 29,2 % (IC 95% 9,8-52,8) dans le groupe dépistage limité et à 14% (IC 95% 3,2-29,1) dans le groupe dépistage extensif.

La proportion et l'intervalle de confiance de l'incidence de cancer retrouvé dans l'analyse sont de 1,2% (IC 95% 0,5-2,2) dans le groupe dépistage limité et de 0,8% (IC 95% 0,2-1,7) dans le groupe dépistage extensif.

Concernant le taux de mortalité, la proportion et l'intervalle de confiance sont de 2,4% (IC95% 0,7-4,8) pour le groupe dépistage limité et de 1,7% (IC 95% 0,7-3,2) pour le groupe dépistage extensif.

Pour finir, la proportion et l'intervalle de confiance du taux de mortalité lié au cancer sont de 1,4% (IC 95% 0,6-2,4) dans le groupe dépistage limité et de 0,7% (IC 95% 0,2-1,6) dans le groupe dépistage extensif.

Ces résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de dépistage pour les critères analysés (chevauchement des intervalles de confiance).

Les figures 5, 6, 7, 8 et 9 en annexe représentent les « Forest plot » pour les différents critères de jugement cités ci-dessus avec analyse du risque relatif entre les deux groupes de dépistage. Le tableau 5 met en évidence les différents types de cancer diagnostiqués par ordre de fréquence dans les 4 études. Nous pouvons remarquer que les cancers du colon, de la prostate et du poumon sont les cancers les plus fréquemment diagnostiqués après un dépistage limité ou extensif chez les patients présentant une MTEV non provoquée. Le cancer ORL et le cancer des testicules n'ont été diagnostiqués qu'une seule fois chacun dans l'ensemble des études.

Auteur	Année	Nombre total de patients	Nombre de patients dans le groupe dépistage limité	Nombre de patients dans le groupe dépistage extensif	Nombre de cas de cancer détecté par le dépistage limité	Nombre de cas de cancer détecté par le dépistage extensif	Nombre de patients sans cancer après le dépistage limité	Nombre de patients sans cancer après le dépistage extensif
Carrier et al	2015	854,00	431,00	423,00	10,00	14,00	421,00	409,00
Prandoni et al	2016	195,00	97,00	98,00	8,00	10,00	89,00	88,00
Robin et al	2016	394,00	197,00	197,00	4,00	11,00	193,00	186,00

Auteur	Année	Nombre de cas de cancer dans le groupe dépistage limité	Nombre de cas de cancer dans le suivi du groupe dépistage extensif	Nombre de décès dans le groupe dépistage limité	Nombre de décès dans le groupe dépistage extensif	Nombre de décès liés au cancer dans le groupe dépistage limité	Nombre de décès au cancer dans le groupe dépistage extensif	Nombre total de cancer dans le dépistage limité	Nombre total de cancer dans le dépistage extensif
Carrier et al	2015	4,00	5,00	6,00	4,00	6,00	4,00	14,00	19,00
Prandoni et al	2016	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	9,00	11,00
Robin et al	2016	4,50	0,50	4,00	4,00	2,50	1,00	8,50	11,50

Tableau 3 : données brutes d'extraction des données

L'ensemble des cas incidents, des cas de mortalité globale et des cas de mortalité liée au cancer dans chaque groupe sont annualisés

Résultats	Groupe de dépistage	Proportion	Limite inférieur de l'IC 95%	Limite supérieur de l'IC 95%	Test Chi ² (hétérogénéité)	Valeur de p	I ² (%)
Prévalence de cancers	Limité	0,034	0,011	0,067	7,019	0,030	71,506
	Extensif	0,056	0,025	0,097	7,294	0,026	72,581
Proportion de cas de cancers non détectés	Limité	0,292	0,098	0,528	3,258	0,196	38,617
	Extensif	0,140	0,032	0,291	2,508	0,285	20,258
Incidence de cancer	Limité	0,012	0,005	0,022	1,781	0,410	0,000
	Extensif	0,008	0,002	0,017	1,267	0,531	0,000
Taux de mortalité	Limité	0,024	0,007	0,048	5,140	0,077	61,087
	Extensif	0,017	0,007	0,032	2,714	0,257	26,319
Taux de mortalité lié au cancer	Limité	0,014	0,006	0,024	0,455	0,797	0,000
	Extensif	0,007	0,002	0,016	0,355	0,837	0,000

Tableau 4 : Synthèse des résultats de la méta-analyse.

Analyse faite en utilisant un « random-effects model » en raison de la variabilité potentielle entre les études pouvant être en rapport avec la méthode de dépistage. IC : intervalle de confiance. I² (Variation de la taille de l'effet attribuable à l'hétérogénéité).

	Nombre de patients	Colon	Prostate	Poumon	Pancréas	Utérus	Vessie	Sein
Piccioli et al.	201	3	3	4	2	1	3	2
Carrier et al.	854	8	3	0	3	5	3	2
Prandoni et al.	195	2	1	4	2	0	1	2
Robin et al.	394	3	5	3	2	3	1	0
Total	1644	16	12	11	9	9	8	6

Rein	Lymphome	Estomac	Ovaire	Foie	Mélanome	Surrénale	Leucémie	ORL	Testicule
1	0	2	1	1	0	1	0	0	0
0	3	0	0	0	2	0	2	0	0
4	0	3	1	1	0	1	0	1	0
1	2	0	1	1	0	0	0	0	1
6	5	5	3	3	2	2	2	1	1

Tableau 5 : Types de cancers diagnostiqués

4. Discussion

4.1 Résultats principaux

Cette méta-analyse a inclus les quatre essais prospectifs existants qui ont comparé un dépistage systématique limité versus un dépistage systématique extensif des cancers occultes après un diagnostic de MTEV idiopathique. Nous n'avons inclus que trois des quatre publications dans la méta-analyse en raison de données manquantes dans l'étude de Piccioli et al., ce qui représente 1644 patients. Notre revue systématique ne montre pas de différence significative entre le dépistage limité et le dépistage extensif quelque soit la méthode utilisée dans chaque groupe de dépistage en termes de prévalence, d'incidence de cancers, de taux de cancers manqués ainsi qu'en termes de mortalité totale et par cancer.

Nos résultats suggèrent qu'une stratégie de dépistage limitée pour le dépistage de cancer occulte (interrogatoire, examen clinique, bilan biologique de routine, radiographie thoracique et dépistage spécifique en fonction de l'âge et du sexe) peut être appropriée pour les patients ayant un premier épisode de MTEV non provoquée.

4.2 Limites des publications incluses dans la revue systématique

La réalisation d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse portant sur une stratégie de dépistage se heurte quasi-inévitablement à des problèmes méthodologiques que nous avons analysés avec l'outil développé par la Cochrane Collaboration. Les études sont similaires pour ce qui concerne les caractéristiques des patients et les critères d'inclusion et d'exclusion, ce qui contribue à l'homogénéité de la population étudiée. Cependant les méthodes de dépistage (qu'il s'agisse du dépistage limité ou extensif) ainsi que la durée du suivi sont différentes entre les études. Afin de pouvoir comparer les études entre elles nous avons annualisé les données brutes. Les données extraites étaient disponibles dans toutes les études.

Concernant les biais des études :

- Les études de Prandoni (8) et de Piccioli (15) n'ont pas rapporté la séquence de randomisation des patients ce qui peut entraîner un biais de sélection.
- La dissimulation de l'allocation des patients a été respectée dans les 4 études.
- Concernant la gestion de l'aveugle des patients et du personnel, il existe un biais de performance dans ces 4 études qui sont réalisées en ouvert. Il n'était pas possible de

faire autrement pour les auteurs compte tenu du sujet des publications. Cependant, ce risque est non évaluable dans les études de Carrier et al. (2) et de Prandoni et al. (8) qui utilisent un critère fort d'évaluation pour le critère de jugement principal : la preuve histologique de cancer par biopsie et examen anatomopathologique. Cependant la réalisation de cette confirmation a pu être orientée en faveur d'un groupe par rapport à l'autre du fait du design en « ouvert » de l'étude.

- Seule l'étude de Robin et al. (14) présente un biais de détection du fait du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de comité indépendant de jugement des événements cliniques. Ce biais est contrôlé dans les autres études soit par un critère de jugement « solide » (preuve histologique) (2)(8) soit par un comité indépendant de jugement des événements cliniques (15).
- L'ensemble des études possèdent peu de données manquantes du fait du faible nombre de patients perdus de vue au cours du suivi.
- Tous les auteurs rapportent les résultats des analyses planifiées, limitant donc le biais lié au caractère sélectif des données rapportées.
- Nous pouvons relever un manque de puissance de ces publications. En effet, 3 des études ont été arrêtées prématurément soit du fait d'un nombre trop faible d'évènements lors de l'analyse intermédiaire programmée, (8)(2) soit en raison du refus de plusieurs centres investigateurs d'effectuer le recrutement du fait de la procédure de randomisation de Zelen (15). Seule l'étude de Robin et al. a été poursuivie jusqu'au bout mais présente aussi un manque de puissance du fait d'un nombre trop faible d'évènements.

La proportion globale de cancers dans notre méta-analyse, cumulant les cancers prévalents et incidents, est de 6% inférieurs aux 10% précédemment signalés dans la littérature (4). Cela peut être lié au fait que nous n'avons inclus que les essais contrôlés randomisés qui présentent une population hyper-sélectionnée en comparaison des précédents résultats de la littérature incluant des cohortes prospectives et rétrospectives. Notre population est aussi plus jeune, avec potentiellement un risque plus faible de malignité, en comparaison aux autres publications sur le sujet. Ainsi, l'analyse par sous-groupe de l'essai SOME a révélé que chez les patients atteints de MTEV idiopathique, le risque de trouver un cancer occulte était significativement plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou les fumeurs actifs (2). Les données de l'essai SOMIT, de Piccioli et al. (15), vont-elles aussi dans ce sens et un quart de la population incluse dans l'étude de Robin et al. (14) était âgée de moins de 50 ans.

4.3 Limites de notre revue systématique

Nous pensons que cette revue a été bien conduite de manière à limiter au mieux les biais, et cela à chaque étape du travail. L'étape de recherche bibliographique était dirigée par une méthodologie minutieuse, sous tendue par une stratégie de recherche sensible, définie au préalable et composée de critères de recherche précis, afin de limiter au maximum les biais de sélection des articles. La recherche bibliographique ainsi que l'extraction des données ont été réalisées par deux lecteurs indépendants (C.B et C.R), en aveugle. Un troisième lecteur (A.E) intervenait en cas de désaccord. Notons par ailleurs que la plupart des articles inclus étaient rédigés en langue anglaise et que malgré une traduction qui se voulait la plus fidèle possible, certaines nuances voulues par les auteurs des articles originaux ont pu être légèrement modifiées. Nous ne pouvons pas écarter la possibilité de biais de publication malgré une recherche exhaustive d'éventuelles études menées et non publiées pour cause de résultats négatifs. De plus dans la mesure où seuls les articles en anglais et en français ont été sélectionnés, nous ne pouvons écarter la possibilité d'articles du même sujet publiés dans d'autres langues, mais ceci nous semble très peu probable. L'analyse de la qualité des études a été faite de manière indépendante par les deux lecteurs (C.B et C.R) avec l'outil de la Cochrane Collaboration. Une troisième personne (A.E) intervenait là-aussi en cas de désaccord. Nous avons réalisé une analyse quantitative par FTT de façon à ne pas exclure les petites études. De plus, l'analyse a été faite en utilisant un « random-effects model » en raison de la variabilité potentielle entre les études pouvant être en rapport avec la méthode de dépistage.

Le faible nombre d'études randomisées et comparatives existantes, et le nombre relativement faible de patients et d'événements, sont deux limites liées aux études et non pas à notre revue. Ceci a résulté en une impossibilité à réaliser des analyses de sous-groupe du fait d'un manque de données. Enfin nous ne pouvions pas évaluer d'une part les conséquences psychologiques, comme l'inconfort et l'anxiété liés à des procédures de dépistage pouvant produire des résultats faux-positifs, d'autre part les effets secondaires et complications (y compris l'exposition aux rayonnements ionisants) du dépistage extensif. L'analyse de coût-efficacité des stratégies de dépistage n'a pas été réalisée.

4.4 Comparaison aux données de la littérature

La revue systématique de Marc Carrier (2009) (4) a montré que l'utilisation d'une stratégie de dépistage étendue, en particulier le scanner abdomino-pelvien, détectait plus d'affections malignes que la stratégie de dépistage limitée, sans complications signalées. Cette revue systématique incluait des études de cohorte et seulement 1 essai contrôlé randomisé. Dans cette revue, il n'y avait pas eu d'analyse des résultats concernant la diminution du taux de mortalité globale ou par cancer.

Notre étude est plus récente et a permis d'inclure 3 nouveaux essais prospectifs qui ont été réalisés après 2009. Cependant notre méta-analyse ne montre pas de différence significative entre le dépistage extensif et le dépistage limité quel que soit le critère de jugement.

Luis JARA et al ont construit un score pronostic publié en 2017 afin d'identifier les populations à risque éligibles pour la réalisation d'un dépistage extensif (30). Il a réalisé une étude cas-témoin avec une cohorte de patients présentant une MTEV non provoquée entre 2001 et 2014. Le groupe intervention correspondait aux patients ayant reçu un diagnostic de cancer dans les 30 jours après l'épisode thrombotique et le groupe contrôle les patients sans diagnostic de cancer après la MTEV. Ce score utilise plusieurs variables qui sont pondérées différemment : l'âge >70 ans et l'anémie (2 points chacun), le sexe masculin, la BPCO et la thrombocytose (1 point) ; le contexte de survenue post-opératoire retrace deux points et l'antécédent de MTEV 1 point. Dans cette étude de dérivation, un score < ou = à 2 présentait 5,8% de patients atteints de cancers tandis que cette proportion s'élevait à 12% parmi les patient avec un score >3. Ce score pourrait être utile chez les patients avec un score faible en évitant l'inconfort lié à la réalisation d'examens complémentaires inutiles et l'impact psychologique de la recherche de cancer. D'autre part, les patients avec un score élevé pourraient bénéficier d'un dépistage plus extensif. Ce score est en cours de validation externe (31).

Trois revues systématiques portant sur le même sujet viennent d'être publiées (32)(33)(9). Les résultats de ces 3 publications vont dans le même sens et montrent l'absence de supériorité des stratégies extensives dans le cadre du dépistage des cancers occultes chez les patients présentant une MTEV non provoquée.

4.5 Implication pour la pratique

Notre étude ne préconise pas l'utilisation dans la pratique courante d'une méthode de dépistage extensif des cancers occultes chez les patients présentant une MTEV non provoquée. En revanche, devant la disparité anatomique des différents types de cancers qui sont associés à la MTEV, l'utilisation du PET-scanner au 18-FDG (14) pour le dépistage de la pathologie cancéreuse paraît être la technique la plus attrayante car elle constitue une méthode générale et unique de dépistage, surmontant les limites des stratégies étendues antérieures (2) en utilisant un test d'imagerie corps entier non invasif.

De plus, la pratique clinique doit suivre les recommandations officielles proposées par la HAS concernant le dépistage de masse en population générale : pour le cancer du col de l'utérus (34) réalisation d'un frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans chez les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle et âgées de 25 à 65 ans (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle), pour le cancer colorectal (35) réalisation d'un test de recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans de 50 à 74 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité du test et pour le cancer du sein (36) mammographie et examen clinique des seins avec palpation tous les 2 ans pour les femmes entre 50 et 74 ans.

D'autres cancer et tests de dépistages entrent dans le cadre d'une, stratégie de dépistage dite « opportuniste » pouvant diviser la communauté médicale comme le dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate.

4.6 Implication pour la recherche clinique

Ces données semblent suggérer que le dépistage extensif de cancers occultes après un épisode de MTEV idiopathique pourrait être réalisé dans les populations présentant des caractéristiques associées à un plus grand risque de développer un cancer, comme un âge plus avancé ou un tabagisme actif par exemple. (37)

Un projet de recherche est en cours avec réalisation d'une revue systématique avec méta-analyse des données individuelles de patients pour la recherche de facteurs de risque de développement d'un cancer chez les patients présentant une MTEV non provoqué (38).

Dans la mesure où l'efficacité du dépistage extensif n'est pas supérieure au dépistage limité, il ne semble pas utile de faire une analyse médico-économique actuellement. Si la supériorité du dépistage extensif devait être démontrée dans un groupe de patients sélectionné par une règle de prédiction, une analyse coût-efficacité voire une analyse coût-utilité devraient être conduites pour comparer les deux méthodes de dépistage dans ce groupe sélectionné.

En conclusion, notre méta-analyse ne soutient pas le rôle du dépistage extensif systématique du cancer chez les patients présentant une MTEV idiopathique en raison d'un manque de différence significative sur les critères de jugements et surtout un manque d'amélioration de la mortalité globale et de la mortalité liée au cancer. Les différentes études à venir doivent mettre en évidence des sous-groupes de population à risque lors du dépistage de cancer avec étude de la mortalité. Il convient donc à l'avenir d'utiliser un score prédictif afin d'identifier les populations à haut risque pour permettre d'orienter la réalisation d'exams complémentaires pour le dépistage de cancer occulte chez les patients présentant une MTEV idiopathique.

V. Bibliographie

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* oct 2007;98(4):756- 64.
2. 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.* 20 août 2015;373(8):697- 704.
3. Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. *BMJ.* 28 janv 2006;332 (7535):215- 9.
4. Carrier M. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2 sept 2008;149(5):323.
5. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 23 avr 1998;338(17):1169- 73.
6. 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.* 8 août 2005;165(15):1782- 7.
7. Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* mai 2008;6(5):781- 8.
8. Prandoni P, Bernardi E, Valle FD, Visonà A, Tropeano PF, Bova C, et al. Extensive Computed Tomography versus Limited Screening for Detection of Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism: A Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial. *Semin Thromb Hemost.* nov 2016;42(8):884- 90.
9. Zhou M, Zhang L, Ding Y, Wang Y, Yan D, Lin C, et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* sept 2017;157:147- 53.
10. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>

11. 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.* déc 2006;119(12):1062- 72.
12. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2007;25(34):5490- 505.
13. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):81- 91.
14. Robin P, Roux P-YL, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 févr 2016;17(2):193- 9.
15. 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.* 1 juin 2004;2(6):884- 9.
16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 oct 2011;343:d5928.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 21 juill 2009;339:b2700.
18. Carrier M, Le Gal G, Tao H, Wells PS, Danovitch K, Mbangalevac A, et al. Should we screen patients with unprovoked venous thromboembolism for occult cancers? A pilot study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* oct 2010;21(7):709- 10.
19. Malý R, Vodicková L. [The occurrence of occult malignancy in patients less than 50 years of age with venous thromboembolism: which diagnostic screening methods to use?]. *Vnitr Lek.* oct 2004;50(10):751- 5.
20. Adorján T, Farkas M, Balogh I, Mokánszki I, Czeglédi Z, Szakson P. [Dilemma in clinical practice: methods of tumor detection in patients with deep vein thrombosis]. *Orv Hetil.* 28 juill 2002;143(30):1789- 93.

21. Valente M, Ponte E. Thrombosis and cancer. *Minerva Cardioangiol.* mai 2000;48(4- 5):117- 27.
22. Alatri A, Carnovali M, Prandoni P. [Venous thromboembolism and neoplasms]. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna.* juin 2000;15(2):156- 65.
23. Sommers BD. Routine screening for silent pulmonary embolism is harmful and unnecessary. *Am J Med.* déc 2010;123(12):e15. author reply e17.
24. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* mars 2017;151:89- 95.
25. Raja S, Blackstone EH, Murthy SC. Caught between a rock and a hard place: Venous thromboembolism screening in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2016;151(4):1000- 1.
26. Heidrich H, Konau E, Hesse P. Asymptomatic venous thrombosis in cancer patients--a problem often overlooked. Results of a retrospective and prospective study. *VASA Z Gefasskrankheiten.* mai 2009;38(2):160- 6.
27. Schutgens REG, Beckers MMJ, Haas FJLM, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica.* févr 2005;90(2):214- 9.
28. Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost.* janv 1998;79(1):19- 22.
29. Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology.* mars 1996;47(3):261- 5.
30. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest.* mars 2017;151(3):564- 71.
31. Bertolotti L, Robin P, Jara-Palomare L, Tromeur C, Pastre J, Prevot-Bitot N, et al. Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost JTH.* 6 sept 2017;
32. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 2017;8:CD010837.

33. 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.* 19 sept 2017;167(6):410- 7.
34. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible à: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122010/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
35. Haute Autorité de Santé - Le cancer colorectal : importance d'une prise en charge partagée [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible à: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1731016/fr/le-cancer-colorectal-importance-d-une-prise-en-charge-partagee
36. Haute Autorité de Santé - Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? - questions / réponses [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible à: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741602/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque-questions-/-reponses
37. Risk factors of occult malignancy in patients with unprovoked venous thromboembolism. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978463>
38. Khan F, Vaillancourt C, Carrier M. Should we screen extensively for cancer after unprovoked venous thrombosis? *BMJ.* 22 mars 2017;356:j1081.

VI. Annexes

Search	Add to builder	Query	Items found
#4	Add	Search (((((((Venous thromboembolism) OR Venous thrombosis) OR Pulmonary embolism) OR Lung embolism) OR Deep vein thrombosis))) AND ((cancer) OR malignancy))) AND screen*)	582
#3	Add	Search (((((((Venous thromboembolism) OR Venous thrombosis) OR Pulmonary embolism) OR Lung embolism) OR Deep vein thrombosis))) AND ((cancer) OR malignancy)	17862
#2	Add	Search (((((((Venous thromboembolism) OR Venous thrombosis) OR Pulmonary embolism) OR Lung embolism) OR Deep vein thrombosis))) AND ((cancer))	17088
#1	Add	Search (((((((Venous thromboembolism) OR Venous thrombosis) OR Pulmonary embolism) OR Lung embolism) OR Deep vein thrombosis)))	121744

Figure 4 : Tableau 1 : Stratégie de recherche : mots-clés organisés en fonction des critères de recherche, nombre de résultats par critère de recherche et stratégie de recherche finale pour la base de données Pubmed. Présentation à partir de la fonction « Advanced » du site internet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

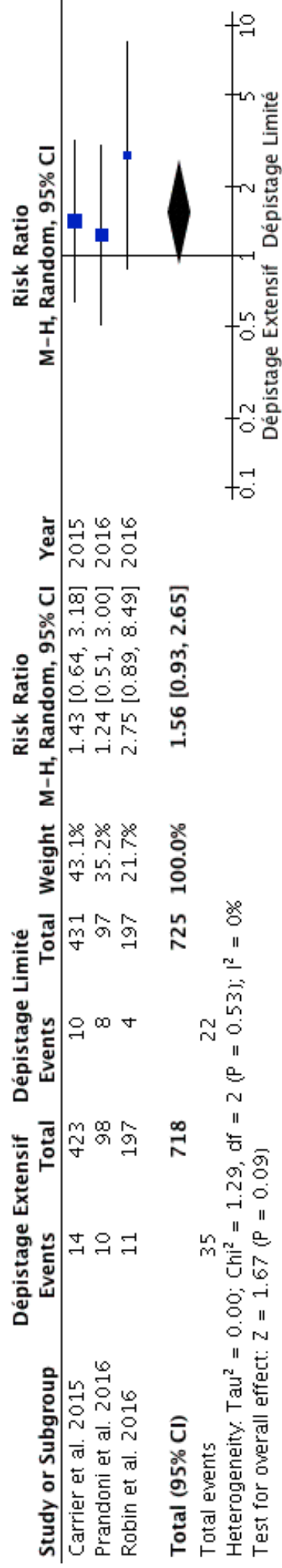


Figure 5 : Prévalence des cancers

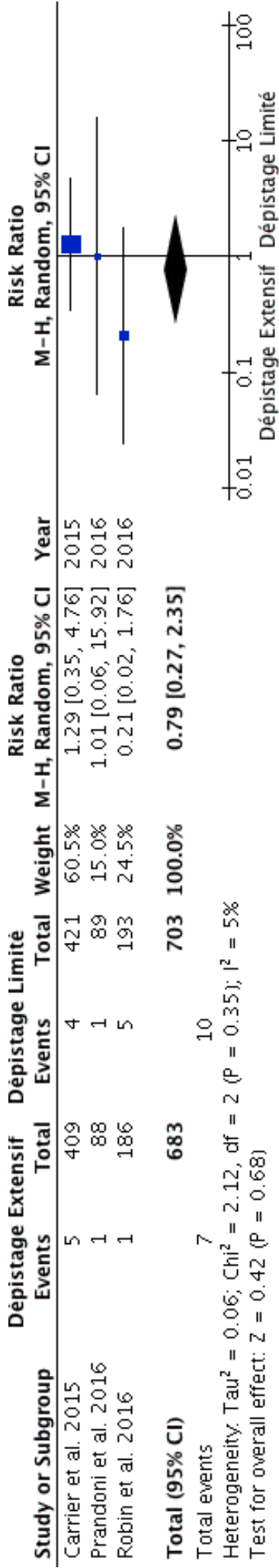


Figure 6 : Incidence de cancer annualisée

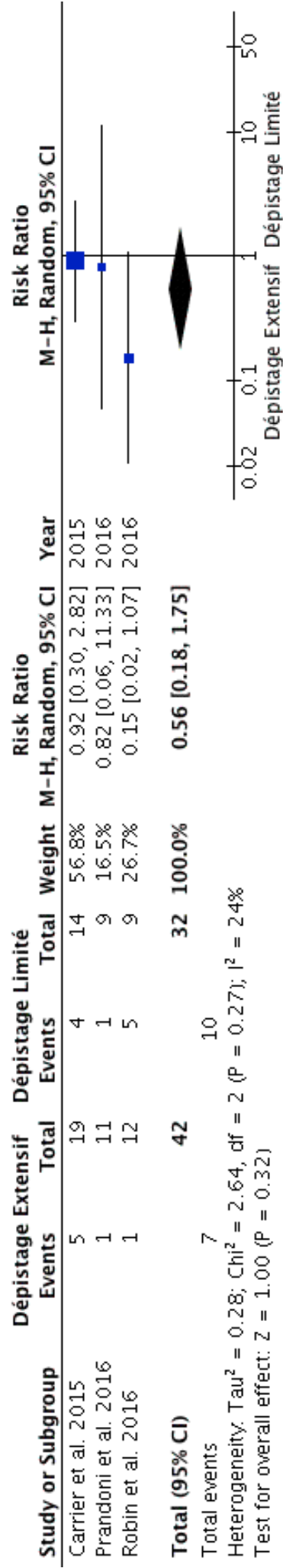


Figure 7 : Cas de cancers non détectés par le dépistage initial annualisés

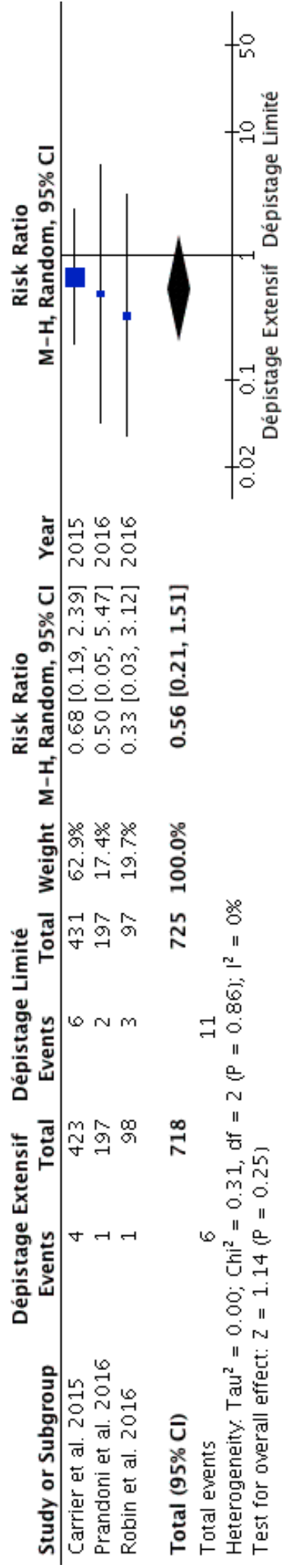


Figure 8 : Mortalité globale annualisé

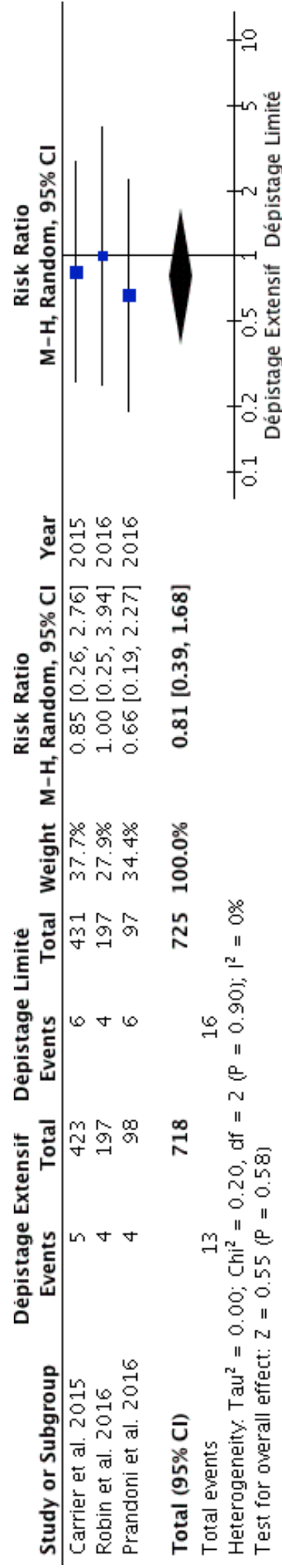


Figure 9 : Mortalité liée au cancer annualisé

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

VII. Résumé

Contexte : La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) non provoquée peut être la première manifestation du cancer. Le dépistage des cancers occultes pourrait se traduire par une amélioration du pronostic pour ces patients. Cependant, l'efficacité du dépistage extensif des cancers chez les patients présentant une MTEV non provoquée est controversée et il n'existe aucune recommandation officielle concernant la conduite à tenir.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature selon la méthode PRISMA avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés disponibles comparant le dépistage extensif et le dépistage limité des cancers occultes chez les patients présentant une MTEV non provoquée. Les critères de jugement ont été les suivants : prévalence de cancer, proportion de cas non diagnostiqués par le dépistage initial, incidence de cancer, taux de mortalité et taux de mortalité liée au cancer. Les résultats sont représentés en pourcentage avec intervalle de confiance à 95% [IC 95%].

Résultats : L'étude a inclus 4 publications et 1644 patients. Nous avons inclus dans la méta-analyse seulement 3 études du fait du schéma inhabituel de la 4^{ème} publication. Nous pouvons remarquer qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe dépistage extensif et celui du dépistage limité concernant : 1/ la prévalence des cancers (5,6 % [2,5-9,7]) versus 3,4 % [1,1-6,7]) 2/ la mortalité toute cause (1,7% [0,7-3,2] versus 2,4% [0,7-4,8]), la mortalité liée au cancer (0,7% [0,2-1,6] versus 1,4% [0,6-2,4]), l'incidence du cancer (0,8% [0,2-1,7]) versus 1,2% [0,5-2,2]). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative concernant la proportion de cas de cancers non détectés après le dépistage initial entre le groupe dépistage extensif (29,2% [9,8-52,8]) et le groupe dépistage limité (14% [3,2-29,1]) .

Conclusion : Notre étude ne soutient pas le rôle du dépistage extensif de cancer chez les patients présentant une MTEV non provoquée dans la pratique courante. D'autres études sont en cours pour déterminer une population à haut risque chez qui la réalisation d'un dépistage extensif pourrait être bénéfique.