



HAL
open science

Fréquence, caractéristiques et facteurs prédictifs des cancers diagnostiqués dans les deux ans suivant un infarctus cérébral : une étude rétrospective réalisée au CHU de Besançon (STROKANCER)

Astrid Fayolle

► To cite this version:

Astrid Fayolle. Fréquence, caractéristiques et facteurs prédictifs des cancers diagnostiqués dans les deux ans suivant un infarctus cérébral : une étude rétrospective réalisée au CHU de Besançon (STROKANCER). Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04264997

HAL Id: dumas-04264997

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04264997>

Submitted on 30 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2023 - N° 23 – 153

**FREQUENCE, CARACTERISTIQUES ET FACTEURS PREDICTIFS DES CANCERS
DIAGNOSTIQUES DANS LES DEUX ANS SUIVANT UN INFARCTUS CEREBRAL :
UNE ETUDE RETROSPECTIVE REALISEE AU CHU DE BESANÇON (STROKANCER)**

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le **20 octobre 2023** à 17 h 30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Astrid LERICHE, née FAYOLLE

Née le 09/12/1995 à Chenôve (21)

La composition du jury est la suivante :

Président : Monsieur Eloi MAGNIN Professeur des Universités

Directeur de la thèse : Madame Clotilde VERLUT Praticien hospitalier

Juges : Monsieur Olivier ADOTEVI
Professeur des Universités

Madame Elisabeth MEDEIROS DE BUSTOS
Maître de conférences des Universités

Monsieur Benjamin BOUAMRA
Praticien hospitalier



UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	P PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	
DÉPARTEMENT MÉDECINE		
	PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2ÈME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3ÈME CYCLE
	PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MÉDECINE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR JEAN-MICHEL PERROT	COORDINATEUR MÉDECINE GÉNÉRALE
DÉPARTEMENT PHARMACIE		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3È CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
DÉPARTEMENT MAÏEUTIQUE		
	BÉATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	STÉPHANIE PARIS (SAGE-FEMME)	
	DOCTEUR NICOLAS MOTTET (MCU-PH)	
DÉPARTEMENT ODONTOLOGIE (PROVISOIRE)		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	
DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ORTHOPHONIE		
	ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	
DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : KINÉSITHÉRAPIE		
	CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
	ALEXANDRE KUBICKI (KINÉSITHÉRAPIE - MONTBÉLAIRD) (MCF)	
	DOCTEUR PIERRE DECAVEL (MCU-PH)	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST) COORDINATRICES PÉDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)

DÉPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MAST) COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIÈRS IFSI)
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN
(MCU-PH)
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER

DÉPARTEMENT DE PÉDAGOGIE

PROFESSEUR CLÉMENT PRATI RESPONSABLE
PROFESSEUR SÉBASTIEN PILI-FLOURY CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN
STÉPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)
MARC PUDLO (PHARMACIE)
ALAIN DEVEVEY (RÉÉDUCATION)
VÉRONIQUE GRATTARD (RÉÉDUCATION)
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF ASSESSEUR

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL ASSESSEUR RECHERCHE -
PRÉSIDENTE
PROFESSEUR FRÉDÉRIC AUBER VICE-PRÉSIDENT

CHARGÉS DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE PROFESSEUR RÉGIS AUBRY COORDINATEURS
MME SYLVIE DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MÉDECINE PROFESSEUR LAURENT TATU COORDINATEURS
DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES PROFESSEUR KATY JEANNOT COORDINATEURS
DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)
ALUMNI-USB PROFESSEUR GILLES CAPELLIER COORDINATEUR
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRÉSIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	MONNET	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION

			(RETRAITE LE 01/11/22)
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
Mme	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MÉDECINE LÉGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTÉROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MÉDECINE LÉGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE

M.	Matthieu	BEREAU	THÉRAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ÉCONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Régis	AUBRY	PR associé THÉRAPEUTIQUE
M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHÉSIE-RÉANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Chong Hun Stephano	KIM	PR associé ONCOLOGIE
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thierry	LEPETZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTÉ AU TRAVAIL
Mme	Anne-Lise	TREMEAU	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME Lise
MME Vanessa
M. Nicolas
MME Eleana

FIARDET
MARTIN
MICHAUD
SANCHEZ

PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
PROFESSEUR AGRÉGE ANGLAIS
PROFESSEUR AGRÉGE ANGLAIS

Mise à jour 06/09/2022

Monsieur le Professeur Eloi MAGNIN

Professeur de Neurologie à l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Médicales et Pharmaceutiques à Besançon.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Merci pour votre regard éclairé sur les pathologies cognitives. Merci pour votre expérience et votre partage de connaissances.

Vous êtes pour nous un bel exemple par votre pratique de la neurologie. Merci pour cette sérénité apportée au service.

Soyez assuré de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Madame le Docteur Clotilde VERLUT

Praticien hospitalier au Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon.

Vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail.

Merci de m'avoir aiguillée et soutenue dans la réalisation de cette thèse.

Votre aide et vos encouragements m'ont été très précieux.

Merci pour les connaissances transmises tout au long de l'internat dans le service des post soins intensifs ou lors des gardes.

Votre sourire et votre bienveillance dans le soin de vos patients est remarquable. Je suis ravie d'avoir pu réaliser ce travail à vos côtés.

Soyez assurée de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Olivier ADOTEVI

Professeur d'immunologie à la Faculté de Médecine de Besançon

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.
Vos compétences dans le domaine de l'immuno-oncologie sont pour nous une source d'admiration.
Merci pour le regard oncologique que vous apporterez sur ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

Madame le Docteur Elisabeth MEDEIROS DE BUSTOS

Maître de Conférences de Neurologie à l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Médicales et Pharmaceutiques à Besançon.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.
Merci pour l'aide que vous nous avez fournie pour ce travail.
Nous vous remercions également pour votre encadrement et pour le regard bienveillant que vous avez sur chaque interne. Votre implication pédagogique est exemplaire. Votre gentillesse et votre rigueur sont source d'inspiration.
Votre accompagnement dans le déroulement des formations et des projets des internes nous sont précieux.

Soyez assurée de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Benjamin BOUAMRA

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Votre rôle au sein du réseau franc-comtois des AVC vous apporte un regard sur le devenir des patients à l'échelle régionale.

Nous vous remercions pour votre aide et nos échanges sur la thématique de cette thèse. Merci pour votre partage de connaissances durant mon stage aux soins intensifs ainsi que pendant nos gardes. Votre immense disponibilité et votre pratique très polyvalente de la médecine dans la patience et dans la bonne humeur sont admirables.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Merci au Professeur Thierry MOULIN pour son généreux partage de connaissances dans le domaine de la neurologie vasculaire. Merci d'avoir encouragé le développement du réseau RUN-FC et d'avoir favorisé l'usage de la télé-médecine. Merci pour le regard éclairé que vous apportez sur les dossiers difficiles lors des staffs régionaux.

Je remercie également le Docteur Anne-Sophie WORONOFF pour son soutien dans ce projet. Merci infiniment pour l'aide que vous avez pu m'apporter pour l'accès aux registres des cancers et l'analyse des données obtenues. Merci également à Madame Lina VACONNET pour son aide dans le croisement des deux bases de données.

Je souhaite également remercier Monsieur Karim CHAKROUN pour son aide dans l'utilisation du registre du Réseau RUN-FC.

Je souhaite remercier le Docteur Eugène REVENCO et le Docteur Nathalie DEVYS qui m'ont accompagnée lors de mon tout premier semestre de neurologie et m'ont transmis les bases pour m'épanouir dans cette belle spécialité.

Merci au Docteur Paola MONTIEL avec qui les post soins intensifs rimaient avec sourire et bonne humeur. Ton départ va être difficile à combler.

Merci au Docteur Eric BERGER et au Docteur Elodie DAVAL-IMBERT pour votre transmission de connaissances sur la neurologie inflammatoire. Merci également pour votre dévouement envers vos patients.

Merci au Docteur Sophie HAFFEN, pour les après-midis très enrichissants au staff CM2R.

Je souhaite également remercier le Professeur Fabrice VUILLIER pour ses connaissances en anatomie et son encadrement dans le cadre de mon DU Migraines et Céphalées.

Merci au Docteur Louise BONNET et au Docteur Guillaume CHARBONNIER, merci de m'avoir transmis cette rigueur et votre goût de la neurologie ! Notre semestre aux soins intensifs écourté par votre séjour à Toronto, n'en a pas été moins profitable et restera gravé dans ma mémoire.

Merci aux Docteurs Maxime PETIT et Nicolas RAYBAUD, je vous remercie pour nos stages passés ensemble ! Merci de m'avoir guidée et permis d'acquérir de plus en plus d'autonomie dans ma pratique de la médecine. Votre présence, votre soutien et vos encouragements ne m'ont jamais quittée.

Merci au Professeur Laurent TATU et aux Docteurs Anne COSSON, Sylvain NOLLET, Claudine PORTHA, Guillaume FARGEIX et Alexandre HALB, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre service. Merci pour la transmission de vos connaissances dans la pratique de l'EMG avec rigueur et bienveillance. Merci pour votre dévouement envers vos patients dans le diagnostic, le suivi et la prise en charge globale des pathologies neuromusculaires. Les patients ont de la chance de vous avoir !

Merci au Docteur Alice VOILLY, merci pour son aide lors de mes premières gardes et durant toutes les autres ! Travailler avec toi était un vrai plaisir !

Merci au Docteur Marion DECREUSE, merci pour son sourire et sa bienveillance. Merci pour son soutien dans mes premiers pas en neurologie !

Merci au Docteur Emelyne MUZARD, merci pour son partage de savoir tout particulièrement en épiléptologie, toujours avec rigueur et pédagogie.

Merci au Docteur Matthieu BEREAU pour ses connaissances et son expérience dans le mouvement anormal. Merci également pour ses encouragements ainsi que pour son dynamisme et sa joie de vivre !

Merci aux neurologues de Dijon d'avoir permis ce stage complémentaire en neuro électrophysiologie : Merci au Professeur Yannick BEJOT, au Docteur Martine LEMESLE MARTIN, au Professeur Agnès JACQUIN-PIQUES, au Docteur Benoit DAUBAIL, au Docteur Aymard HUSSAMI, au Docteur Wafa EL KADIRI, au Docteur Marie SAUVANT, au Docteur Cyril BLANC-LAPIERRE, au Docteur Guillaume MADINIER, au Docteur Marie-Pierre NOBLET et merci également au Docteur Véronique BONNIAUD. Merci de m'avoir si chaleureusement accueillie et de m'avoir transmis vos connaissances dans une ambiance conviviale.

Merci également à tous les autres chefs de m'avoir encadrée, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Merci aux infirmiers, aides-soignants, agents de service hospitalier, kinésithérapeutes, orthophonistes, neuropsychologues, secrétaires dont j'ai pu croiser la route. Merci pour tous les instants partagés avec vous et votre incroyable dévouement envers les patients. Un merci tout particulier à Wanda MASCARET, notre cadre de santé de neurologie qui était toujours là pour nous et pour veiller sur le bon fonctionnement service.

Vous avez tous considérablement enrichi mon parcours et ma formation par votre expérience par le temps que nous avons pu partager ensemble ! Je suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que vous m'avez apporté !

Merci à tous mes co-internes neurologues pour tous ces semestres passés à vos côtés !

Je remercie tout particulièrement mes co-internes de promotion pour cette si belle amitié !

Tout d'abord, Adélaïde, mon binôme, ma sœur de neurologie ! Nous nous retournons même au prénom de l'autre ! Trois semestres entiers passés ensemble, que d'heures de travail, de coups de téléphone, de fous rires, de partage ! Mon internat n'aurait jamais été le même sans toi ! Tu es brillante, reste comme tu es !

Et puis est venue la rencontre avec Emilie et Ryan, formant alors la Team Céphalées ! Merci à tous les deux pour votre sourire, votre légèreté et votre bonne humeur ! Merci pour nos échanges ! Je n'aurais pas pu rêver meilleurs co-internes de promo que vous ! J'ai hâte de vous avoir comme confrères !

Merci à François, notre stage en EMG, rythmé par ta bonne humeur et nos discussions toujours pleines d'humour ! Je te souhaite que du bonheur dans ta nouvelle vie d'assistant et de jeune marié ! Merci à Pierre, Geoffroy et Maïté pour votre gentillesse, votre sourire et votre bienveillance. Merci d'avoir été disponibles et de m'avoir épaulé durant notre internat !

Merci à Elsa, Gautier, Audrey, Sandra, Estelle, Allison, Manon, Sérine qui sont maintenant devenus Assistant(e)s ! Merci pour votre partage de connaissances et vos encouragements tout au long des semestres. Vous êtes de très beaux jeunes modèles pour nous !

Merci aux nouveaux internes qui assurent la relève : Gautier, Julien, Salomé, Yasmine, Sofia, Soumaya, Charline et Clément. Merci pour nos moments échangés en congrès ou lors des soirées, merci pour le renouveau que vous apportez !

A tous, merci pour cette entraide et cette solidarité dans les moments difficiles.

Aux internes de neurologie de Dijon, Mathilde, Charlotte, Joy et Ségolène, merci pour votre accueil si chaleureux !

Merci à mes parents Catherine et Philippe pour leurs encouragements et leur disponibilité en toutes circonstances. Votre soutien est une aide précieuse au quotidien. Merci de m'avoir accompagnée durant tout ce cursus médical et de toujours veiller sur moi ! Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Mille mercis pour tout ce que vous m'avez apporté, je suis fière d'être votre fille.

Merci à Pépé pour son énergie, son sourire, ses anecdotes historiques, ses connaissances sur les vins et sa générosité ! Merci pour ce stage d'externat passé ensemble en gynécologie à Beaune où j'ai été choyée avec des pâtisseries à chaque goûter !

Merci à Mémé pour ses talents artistiques, ses tableaux, sa musique et sa cuisine. Tu avais fêté tes 98 ans le 4 juin 2023 et avec Pépé tes noces de diamants ! Je pense fort à toi et j'espère que du ciel, tu es fière de moi.

Merci à ma grande sœur Claire-Cécile, pour ses conseils, sa débrouillardise et ses belles idées créatives. Je te félicite pour ton formidable parcours et te souhaite que du bonheur pour la suite entourée de Pierre-Marie et vos quatre filles Maÿlis, Sixtine, Ysaure et Romane.

Merci à mon grand frère François pour sa bonne humeur et sa légèreté ! Tes connaissances en conduite en aident plus d'un ! Je suis heureuse d'avoir pu grandir à tes côtés.

Merci à ma belle-famille de m'avoir si chaleureusement accueillie, Sophie et Olivier, Armand et Francette, Jérôme, Françoise et Philippe, Annabel et Lucas, Clémentine et Mete. Je suis ravie de vous avoir rencontrés.

Merci à Clémence et Sophie, mes meilleures amies depuis que nous sommes toutes petites ! Merci d'avoir croisé mon chemin ! Merci pour votre accompagnement depuis plus d'une quinzaine d'années et votre soutien ! Vous êtes des amies en or, fidèles, bienveillantes et à l'écoute ! Merci d'avoir été là dans tous les moments importants ! Merci pour nos après-midis, nos nombreux voyages dans toute l'Europe et nos sorties ! J'aimerais pouvoir partager encore plus de moments ensemble ! Je vous souhaite que du bonheur sur le plan professionnel et personnel, je m'impatiente de vous revoir !

Merci à la team des Cops !

Tout d'abord Axelle, la toute première Cops que j'ai rencontrée sur les bancs de l'amphithéâtre ! Rapidement, notre amitié a débuté et ne fait que grandir ! Merci pour ta persévérance, ton courage et ta détermination ! Tu es un véritable exemple et je suis ravie de t'avoir à mes côtés pour tous les moments importants !

Salomé, merci pour ton sourire, ta bonne humeur ! Toujours là pour de nouvelles fêtes et de nouvelles escapades ! Tu illumines nos soirées avec tes sons endiablés !

Emeline, merci d'être la Cops dijonnaise qui comme moi est devenue bisontine ! Bravo pour ton mariage avec François ! Je vous souhaite tout plein de bonheur et hâte de faire la fête dans votre belle maison !

Andréa, félicitations pour avoir mené avec brio la première thèse des Cops ! Ton organisation m'épatera toujours ! C'est grâce à toi que les WE au chalet à La Clusaz sont si réussis ! Mille mercis, et hâte d'être à la prochaine session !

Marie, merci pour nos belles discussions sur la vie ! Merci de partager tes réflexions avec moi ! Je te souhaite que de la réussite pour la suite ! Je t'embrasse bien fort !

Ariana, merci d'être notre Queen ! Tu interprètes Sheryfa Luna comme personne et j'ai hâte qu'on refasse des karaokés toutes ensemble ! Un plaisir de te revoir dans les couloirs de l'hôpital de Dijon !

Mélanie, merci d'être cette Cops dynamique, enjouée, toujours motivée ! Merci pour ces ondes positives que tu nous envoies ! Bravo pour ton superbe parcours !

Merci à Irène, fraîchement thésée depuis hier (comme tout se passera bien !), ton humour décalé et ta légèreté me manquent beaucoup ! Je pense bien à toi !

Maud, merci pour ton énergie débordante, toujours prête pour de nouveaux jeux, de nouvelles danses, des randos ! Merci d'être un moteur pour nous toutes !

Clémentine, je pense bien fort à toi aujourd'hui ! Je sais que tu passes ta thèse en même temps que moi à Rennes ! Je suis sûre que tu valideras brillamment cette étape !

Merci à toutes d'avoir été là lors de mon externat à Dijon, nos thés et séances révisions à la BU n'était que plus belles avec vous. Merci d'être encore là chaque année pour nos WE retrouvailles. Vous voir vous épanouir chacune dans votre spécialité et dans votre vie personnelle est un vrai bonheur. J'ai hâte de vous retrouver en novembre avec vos + 1 !

Merci à Charlotte pour notre complicité, ton empathie et ton écoute ! Je suis ravie d'avoir une amie comme toi, brillante, passionnée et généreuse ! Je te souhaite que des belles choses pour la suite, j'espère te revoir vite !

Merci à Marie pour ton amitié depuis plus d'une dizaine d'années ! Ton sourire, ta joie de vivre et tes bubble tea me manquent ! Revoir June est toujours une belle surprise ! Ta débrouillardise et ton indépendance sont sources d'admiration !

Merci à Héloïse et Camille, merci d'avoir été là tout au long de ce cursus médical ! Merci pour tous nos bons moments passés ensemble depuis des années. La distance nous sépare mais nos retrouvailles sont toujours une explosion de joie !

Merci à tous les autres amis (je n'ai pas pu citer tout le monde !), rencontrés à Dijon ou Besançon, merci pour tous les échanges et moments passés ensemble !

Enfin, un grand merci à Thomas, devenu depuis quelques mois mon mari et dont je porte maintenant le nom. Merci pour ton soutien bienveillant, ta fidélité, ton écoute et ton humour au quotidien. Ton authenticité et ta persévérance sont exemplaires. C'est avec bonheur et amour que je répète mon « OUI » pour poursuivre toute ma vie avec toi !

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	5
MATÉRIELS ET MÉTHODES	25
RÉSULTATS	31
DISCUSSION.....	39
CONCLUSION	55
ANNEXES.....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	69
PLAN DÉTAILLÉ	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIT : Accident ischémique transitoire
AOD : Anticoagulants oraux directs
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antagoniste de la vitamine K
CH : Centre hospitalier
CHU : Centre hospitalier universitaire
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CP : Cystine protéinase
CRP : Protéine C-réactive
DWI : Diffusion-weighted imaging : Séquence de diffusion
EP : Embolie pulmonaire
ETT : Echographie transthoracique
ETO : Echographie transoesophagienne
FA : Fibrillation atriale
FOP : Foramen ovale perméable
Francim : Réseau français des registres de cancers
FT : Facteur tissulaire
HAS : Haute autorité de santé
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HIP : Hémorragie intraparenchymateuse
HTA : Hypertension artérielle
HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne
HPV : Human Papilloma Virus
IC : Infarctus cérébral
IL : Interleukines
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
IRM : Imagerie par résonance magnétique
NBTE : Endocardite non bactérienne thrombotique
NET(s) : Piège(s) extracellulaire(s) à neutrophiles
NFS-Plaquettes : Numération Formule Sanguine - Plaquettes
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale
OACR : Occlusion de l'artère centrale de la rétine
PAD4 : Peptidylarginine déiminase 4
PAR : Protéase Récepteur
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PS : Phosphatidylserine

PSA : Prostate specific antigen : Antigène spécifique de la prostate

PSGL1 : P-Selectin Glycoprotein Ligand-1

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RUN-FC : Réseau des urgences neurologiques de Franche-Comté

SFKs : Famille de tyrosine kinase

TCA : Temps de céphaline activé

TDM : Tomodensitométrie ou scanner

TDM-TAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien

TDM-TEP : Tomographie par émissions de positons

TNF alpha : Tumor necrosis Factor alpha : Facteur de nécrose tumorale

TP : Taux de prothrombine

TVC : Thrombose veineuse cérébrale

TVP : Thrombose veineuse profonde

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des nations unies

VE : Vésicules extracellulaires

VEGF : Vascular endothelial growth factor : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

I. INTRODUCTION

1) Historique

Un infarctus cérébral (IC) (1,2) ou une thrombose veineuse profonde (TVP) (3) peuvent être la première manifestation d'un cancer. En 1865, Armand Trousseau a réalisé pour la première fois une description détaillée d'une thrombose comme signe avant-coureur d'un cancer gastrique non connu. Il a noté ainsi que la thrombose était probablement en lien avec l'hypercoagulabilité due au contexte de cancer (1).

L'hypercoagulabilité peut se présenter dans le système veineux ou artériel et se manifester par une TVP, une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) chronique ou une thromboembolie artérielle entraînant un syndrome coronarien aigu ou un IC (4).

Le concept de syndrome de Trousseau est aujourd'hui largement attribué à diverses situations cliniques, allant de la description classique à tout type de coagulopathie survenant dans un contexte de cancer (5).

2) Généralités

a) Infarctus cérébral

D'après la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou IC correspond à l'arrêt brutal de la circulation sanguine au niveau d'une partie du cerveau ayant pour conséquence une souffrance du parenchyme cérébral, situé en aval du vaisseau cérébral occlus. Les IC représentent environ 80% des AVC (6).

Les AVC sont caractérisés cliniquement par la survenue d'un déficit neurologique focal, d'apparition soudaine (6). Sa sévérité est évaluée par le National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (7) - *Annexe 1*.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'AVC et distinguer les IC des hémorragies intraparenchymateuses (HIP). Quatre séquences sont habituellement réalisées : diffusion (DWI), T2 FLAIR, T2* et TOF qui permet l'étude du polygone de Willis - *Annexe 2*. En cas de non-accessibilité, un scanner ou tomodensitométrie (TDM) cérébrale peut être réalisé.

Le bilan de première intention d'un AVC comporte une analyse des troncs-supra aortiques (par angioTDM, angioIRM ou écho-doppler), une échographie transthoracique (ETT) à la recherche de valvulopathie, d'une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou bien d'un thrombus intracardiaque, une télémétrie (surveillance des troubles du rythme cardiaque pendant quelques jours à plusieurs années avec un Holter implantable en cas de forte suspicion de trouble du rythme paroxystique) et le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'hypercholestérolémie, le surpoids, le tabagisme et la consommation d'alcool excessive (8). Un état prothrombotique est recherché sur la NFS-Plaquettes (Numération formule sanguine - plaquettes), le TP (Taux de prothrombine) et le TCA (Temps de céphaline activé) réalisé à l'admission.

Ce bilan initial peut être complété si nécessaire par une échographie transoesophagienne (ETO) afin d'étudier l'atrium gauche, le septum interauriculaire et la crosse de l'aorte.

Lorsqu'une cause rare est envisagée, d'autres examens sont discutés au cas par cas : la ponction lombaire (artérite cérébrale), les biopsies cutanée ou musculaire (maladies du tissu élastique et de surcharge), les anticorps antinucléaires, le dosage de l'homocystéine ou l'hémostase complète (recherche d'une thrombophilie)...

Le bilan peut être enfin complété par un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) ou tomographie par émissions de positons (TEP TDM) à la recherche d'un cancer sous-jacent. Ces examens ne sont pas réalisés en systématique.

b) Cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules. Celle-ci va aboutir à la formation d'une tumeur qui, en se développant, envahit puis détruit les cellules normales avoisinantes (9). Les cellules les plus compétentes peuvent pénétrer dans la circulation sanguine, échapper avec succès aux défenses de l'hôte et s'installer dans un autre organe, c'est le phénomène de métastase. Les mécanismes génétiques responsables de l'activation de certains oncogènes tumoraux (tels que KRAS) et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (y compris TP53) peuvent également moduler l'expression des gènes au cœur du contrôle de l'hémostase (3).

Le passage d'une cellule cancéreuse à une tumeur prend du temps. Ainsi, on sait qu'un cancer dépisté aujourd'hui correspond à un développement de cellules cancéreuses qui s'est étalé, de façon invisible, sur plusieurs années.

Après avoir localisé par imagerie le cancer, il est la plupart du temps indispensable de le mettre en évidence par un examen au microscope d'un prélèvement de tissu, c'est l'analyse anatomopathologique. Cet examen permettra de classer le cancer selon une classification précise : l'« International Classification of Diseases for Oncology » (ICD-O).

3) Epidémiologie

a) En France

Le cancer et les AVC sont deux pathologies fréquentes et mortelles. Il s'agit de réels problèmes de santé publique. L'incidence et la prévalence de ces deux pathologies augmentent progressivement en raison de la population croissante et vieillissante et de l'augmentation des thérapeutiques disponibles.

En France, 140 000 personnes présentent un AVC chaque année dont 32 000 AIT (Accident ischémique transitoire). Un AVC survient toutes les quatre minutes et une personne sur six aura un AVC dans sa vie - *Annexe 3*.

Il faut souligner que l'AVC ne touche pas uniquement la population âgée, puisque 25 % des patients présentant un AVC ont moins de 65 ans (10). En effet, chaque année en France, près de 12 000 personnes de moins de 45 ans sont touchées, dont 500 à 1 000 enfants.

Il s'agit d'une maladie mortelle avec environ 28% des patients qui décèdent la première année suivant leur AVC (11). Cela représente au total 30 000 décès par an (12).

Le nombre de personnes ayant survécu à un AVC en France est estimé à près de 800 000 (13). L'AVC représente la première cause de handicap physique acquis de l'adulte. Un tiers des patients gardent un handicap, le plus souvent un trouble moteur ou du langage. D'autre part, l'AVC constitue la deuxième cause de démence chez les seniors (14).

Quant au cancer, le nombre de nouveaux cas a augmenté entre 1990 et 2018 chez l'homme (124 000 et 204 600 cas estimés respectivement) et chez la femme (91 800 et 177 400). Ainsi le nombre total de nouveaux cas de cancer augmente et est évalué à 382 000 cas en 2018. Les taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM) sont de 330 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 274 chez la femme. L'analyse des tendances entre 1990 et 2018 montre un taux d'incidence relativement stable chez l'homme et en légère hausse chez la femme (+1,1 %) par an. Celle-ci est surtout le reflet chez la femme de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon et à un moindre degré, de la poursuite de celle du cancer du sein (15).

Les cancers les plus fréquents chez les hommes sont la prostate (50 430 cas/an), le poumon (31 231 cas/an), le cancer colorectal (23 216 cas/an) et chez la femme, le cancer du sein (58 500 cas/an), puis le cancer colorectal (20 100 cas/an) et le cancer du poumon (15 100 cas/an) (16).

En 2018, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine est estimé à 45 000 (25 000 cas chez l'homme et 20 000 cas chez la femme), représentant près de 12 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Environ deux tiers des cas sont des hémopathies lymphoïdes (lymphome de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens) (15,17).

La prévalence du nombre de cancers en 2018 en France est de 3,8 millions de personnes (1,8 millions d'hommes et 2 millions de femmes) d'après l'Institut national du cancer.

Le cancer est une pathologie à haut risque de décès. Le nombre de décès par cancer est estimé à 157 400, dont 89 600 hommes et 67 800 femmes, à un âge moyen de 74 ans (18). Les taux de mortalité standardisé sont de 123,8 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 72,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme. Les taux de mortalité par cancer ont diminué de façon plus prononcée chez l'homme entre 1990 et 2018 (-1,8 % par an en moyenne chez l'homme et -0,8 % par an chez la femme) (15,17).

Chez l'homme, le cancer le plus meurtrier est le cancer du poumon (22 800 décès), suivi par le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 100 décès). Chez la femme, le cancer du sein entraîne le plus de décès (12 100 décès), suivi du cancer du poumon (10 300 décès) et du cancer colorectal (7 900 décès) (19) - *Annexe 4*.

b) Dans le monde

Chaque année, 15 millions de personnes présentent un AVC dans le monde. L'incidence de l'AVC baisse dans de nombreux pays développés, ce qui est en grande partie dû à l'amélioration de la lutte contre l'HTA et à la réduction de la consommation de tabac. En valeur absolue, le nombre d'AVC continue toutefois d'augmenter du fait du vieillissement de la population (20).

Il existe un gradient mondial décroissant nord-sud et est-ouest qui implique probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux qui sont mal identifiés - *Annexe 5*. Des incidences élevées ont été constatées dans les pays nordiques (Danemark, Norvège) (18,21). Cinq millions de personnes meurent chaque d'année d'AVC dans le monde (20).

Concernant les cancers, il existe environ 18 millions de nouveaux cas de cancer par an. Les données récoltées dans 185 pays, montrent que 22,8 % des nouveaux cas de cancer concernent l'Europe, 49,3 % l'Asie, 13,3 % l'Amérique du Nord, 7,6 % l'Amérique latine, 5,4 % l'Afrique et 1,4 % l'Océanie (22,23) - *Annexes 6 et 7*. L'incidence globale des

cancers dans le monde est en augmentation. L'Organisation des Nations Unies (ONU) prévoit qu'en 2040, le nombre de nouveaux cas s'élèvera à 28,4 millions (24).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), tous âges et sexes confondus, l'incidence des cancers en 2020 dans le monde est la suivante : en premier lieu le cancer du sein (2,26 millions de cas), puis le cancer du poumon (2,21 millions de cas), le cancer colorectal (1,93 million de cas), le cancer de la prostate (1,41 million de cas), le mélanome (1,20 million de cas) et le cancer de l'estomac (1,09 million de cas) (24). Le cancer du sein a ainsi récemment dépassé le cancer du poumon en termes d'incidence dans le monde. Les 2,26 millions de nouveaux cas indiquent qu'un cancer sur huit détecté en 2020 est un cancer du sein.

Au niveau mondial, chez la femme, le cancer du sein est suivi en termes d'incidence du cancer colorectal, du cancer du poumon, du col de l'utérus et enfin du cancer de la thyroïde. Chez l'homme, le cancer du poumon est suivi en termes d'incidence par le cancer de la prostate, le cancer colorectal, le cancer de l'estomac et enfin le cancer du foie (23,25) - *Annexe 8.*

Bien que le cancer du sein se classe au premier rang des cancers en termes d'incidence en France et dans la plupart des pays du monde, les cancers les plus courants varient d'un pays à l'autre. Le cancer du col de l'utérus lié au papillomavirus (HPV) est le plus fréquent dans 23 pays. En Afrique, en comparaison avec la France, il existe davantage de cancers gastriques dus à *Helicobacter pylori* ; dus au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) comme le sarcome de Kaposi ainsi que ceux dus aux virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC) comme l'hépatocarcinome. Ces infections surviennent plus particulièrement dans les pays à revenu faible et intermédiaire dans lesquels l'accès aux mesures préventives est limité.

D'après le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), le cancer est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 (26). Le cancer est ainsi selon l'OMS la deuxième cause de décès dans le monde avec environ un décès sur six (25).

En 2020, d'après l'OMS, tous âges et sexes confondus, le cancer du poumon représente 1,80 millions de décès dans le monde (18% des cas de décès par cancer), suivi du cancer colorectal avec 935 000 décès (9,4%), du foie avec 830 000 décès (8,3%), de l'estomac avec 769 000 décès (7,7%) et du cancer du sein avec 685 000 décès (6,9%). Le cancer du poumon reste ainsi le plus fatal à l'échelle mondiale (24). Chez l'homme, il est suivi du

cancer du foie (qui cause habituellement moins de décès en France) et du cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du poumon est en deuxième position derrière le cancer du sein ; en troisième position se situe le cancer colorectal. Les causes de décès par cancer peuvent cependant varier considérablement au sein de chaque pays en fonction du degré de développement économique et des facteurs sociaux. En Afrique et en Asie, la mortalité due au cancer est proportionnellement plus importante que dans les autres régions du monde, certainement à cause de difficultés d'accès et d'un manque d'offre de soin, mais aussi parce que l'incidence de cancer de pronostic défavorable y est plus importante (22,23).

c) En Franche-Comté

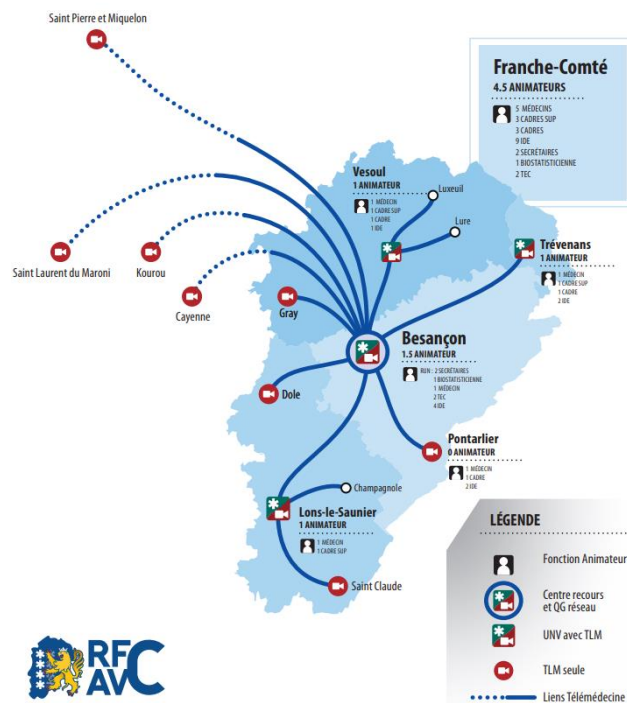


Schéma 1 : Carte Réseau RUN-FC

Chaque année, plus de 3 300 patients ont présenté un AVC en Franche-Comté (27) dont environ 700 AIT, 2 000 IC et thromboses veineuses cérébrales (TVC) et 600 HIP et hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA) - *Annexe 9*.

Ces événements vasculaires sont pris en charge par les divers hôpitaux de la région, majoritairement par le Centre hospitalier régional universitaire (CHU) de Besançon (1 000 admissions/an), le centre hospitalier (CH) de Trévenans (700 admissions/an), le CH de Vesoul (500 admissions/an), le CH de Lons le Saunier, le CH de Dole, le CH de Pontarlier, le CH de Gray et enfin dans de rares cas par le CH de Saint Claude (15,28,29).

Concernant les cancers, les estimations régionales de Bourgogne-Franche-Comté, réalisées à partir des registres départementaux sur la période 2007-2016, révèlent 17 173 nouveaux cas de cancer estimés par an (toutes localisations confondues). 7 555 décès par cancer sont estimés par an sur la période 2007-2014.

D'après les estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France en 2007-2016, toutes localisations confondues, notre région est comparable à la France métropolitaine en termes d'incidence et de mortalité par cancer et hémopathies malignes. Il existe néanmoins dans la région une faible sous-incidence chez la femme de -3 % de l'ensemble des cancers et une sur-incidence chez l'homme du cancer de la prostate dans cinq des huit départements de la région (25, 39, 70, 71 et 90), sans augmentation de la mortalité (30–32). Par ailleurs, il existe une sur-incidence et une surmortalité marquées du cancer du poumon chez l'homme dans le département de la Haute-Saône et une surmortalité de tous cancers confondus chez les hommes et les femmes dans les départements de la Nièvre (particulièrement le cancer colorectal et le cancer du foie) et de l'Yonne (particulièrement le cancer du foie, du poumon et du sein) sans sur-incidence.

Dans le Doubs, le nombre de nouveaux cas de cancer (hors cancers de la peau non-mélanomes, tumeurs in situ) est passé, chez les hommes, de 742 entre 1980 et 1984 à 1 729 entre 2006 et 2010. Chez les femmes, le nombre de nouveaux cas annuels est passé de 562 entre 1980 et 1984 à 1 170 entre 2006 et 2010.

D'après les données observées dans le registre des tumeurs du Doubs entre 2014 et 2018, plus de 3 000 nouveaux cas de cancer sont enregistrés par an dont plus de 55% d'hommes (en moyenne 1 715 hommes/an et 1 381 femmes/an) (30). Entre 2016 et 2020, les taux d'incidence du Doubs standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale sont de 335,3/100 000 hommes et de 264,1/100 000 femmes.

Les cancers les plus fréquents chez les hommes dans le Doubs sont le cancer de la prostate (440 cas/an), le cancer du poumon (248 cas/an), le cancer colorectal (185 cas/an), le cancer de la vessie (88 cas/an) et du rein (68 cas/an). Chez les femmes, les cancers les plus fréquents sont celui du sein (444 cas/an), du côlon-rectum (151 cas/an), du poumon (115 cas/an) et du corps utérin (65 cas/an).

D'après le rapport épidémiologique (29), le nombre annuel de décès est de 1 166 dans le Doubs. Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez les hommes devant le cancer colorectal et de la prostate. Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez les femmes, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

4) Facteurs de risque

a) Facteurs de risque traditionnels des infarctus cérébraux

Il s'agit des facteurs de risque cardiovasculaires : en premier lieu l'HTA, le tabac, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'alcoolisme chronique.

La migraine avec aura, la contraception orale associée au tabac, l'obésité, le syndrome métabolique, l'inactivité physique et la fibrillation atriale (FA) sont d'autres éléments pouvant favoriser la survenue d'IC.

Chez les patients de moins de 55 ans, les facteurs de risque précédemment décrits représentent une grande partie de ceux impliqués avec une distribution légèrement différente : une faible activité physique et l'HTA sont les deux facteurs de risque les plus importants, représentant ≈70 % des AVC (33).

b) Facteurs de risque des cancers

Les facteurs de risque de cancer les plus fréquents sont le tabac (19,8%), l'alcool (8%), une alimentation déséquilibrée (5,4%), le surpoids et l'obésité (5,4%) (34). Les facteurs environnementaux, les expositions professionnelles (tel que le plomb ou l'amiante) et les agents infectieux (tel qu'*Helicobacter pylori*, hépatites virales) peuvent également être impliqués.

c) Facteurs de risque communs aux deux pathologies

Certains facteurs de risque sont ainsi communs entre les deux pathologies.

Il s'agit tout d'abord d'une population âgée, l'incidence de ces deux affections augmentant avec l'âge. Pour trois quarts des AVC, il s'agit de personnes de plus de 65 ans (13). En France, l'âge moyen de survenue d'un cancer est de 68 et 67 ans, respectivement chez l'homme et la femme (19).

Le tabac et l'alcool sont également fortement impliqués dans les deux pathologies.

Par ailleurs, l'obésité et l'inactivité physique favorisent également ces deux affections.

d) Recherche de facteurs prédictifs : les D-dimères

Les D-dimères élevés sont retrouvés comme facteur prédictif de cancer dans de nombreuses études (35–39). Les D-dimères sont un produit de dégradation de la fibrine, produit lorsque la plasmine est activée. C'est un marqueur à la fois de la formation de thrombine et de la fibrinolyse. Les D-dimères ont une demi-vie relativement longue.

Il a été montré une absence de diminution du taux de D-dimères chez les patients présentant un cancer pendant la phase subaigüe de l'IC, jusqu'à sept jours (40).

Ce marqueur paraît utile pour :

- le diagnostic du cancer : Des seuils de D-dimères ont été proposés : Un taux de D-dimères > 2,785 µg/ml s'était révélé être une valeur seuil efficace et un indice sensible pour identifier les patients pris en charge pour IC associés à un cancer (41). Lors de l'utilisation de D-dimères $\geq 5,5$ mg/L ou plus comme valeur seuil, le test avait une spécificité et une VPP élevées quelle que soit le nombre de territoires vasculaires lésés à l'IRM cérébrale (42). La valeur moyenne des D-dimères chez les patients pris en charge pour AVC sans cancer était de 0,66 +/- 1,83 mg/L, tandis que les valeurs pour les patients cancéreux actifs étaient de 5,70 +/- 9,63 mg/L (42). Dans cette étude allemande, les D-dimères étaient particulièrement élevés dans le cancer du poumon, du pancréas et de l'estomac (43).

- le diagnostic étiologique de l'IC : Les D-dimères sont apparus plus élevés en cas de cancer chez les patients classés comme cryptogéniques que ceux classés dans les causes déterminées et traditionnelles (44). Pour rappel les IC cryptogéniques correspondent aux IC dont la cause est indéterminée, soit parce que le bilan étiologique est négatif ou incomplet, soit qu'il existe deux ou plus causes retrouvées. Dans cette étude japonaise (40), il a été mis en évidence qu'un taux de D-dimères $\geq 2,0$ µg/mL permettait de distinguer les infarctus cérébraux multiemboliques liés au cancer de ceux dus à d'autres causes dont la FA (les AVC avec sténose carotidiennes ou vertébrobasilaires de plus de 50% étaient exclus de cette étude car également à risque embolique connu). Il est rapporté également que le dosage des D-dimères était un prédicteur indépendant pour la détection d'embolies cérébraux (45) ce qui corrobore ce mécanisme en lien avec la coagulopathie.

- le pronostic : Un niveau élevé de D-dimères est apparu être un facteur prédictif d'aggravation neurologique précoce (dans les 72 heures) et de faible survie chez les patients cancéreux ayant subi un IC cryptogénique (46,47). Par ailleurs, le taux de D-dimères paraît être corrélé à la charge tumorale avec davantage de D-dimères en cas de cancer métastatique (43,48).

Étant donné le faible coût du dosage des D-dimères, il pourrait être proposé de les rechercher en routine chez les patients hospitalisés pour AVC lors de leur admission à l'hôpital (38,49). Actuellement, les D-dimères ne font pas partie du bilan systématique au CHU de Besançon et ils n'ont donc pas pu être analysés dans cette étude.

A noter, bien que l'étude des D-dimères soit peu onéreuse et facilement accessible, son étude est limitée par son augmentation avec l'âge et une faible spécificité. Ce marqueur est en effet élevé dans les infections, les traumatismes, les phénomènes ischémiques, les maladies du rein et du foie... Il y a donc nécessité de trouver d'autres marqueurs.

Une étude japonaise a réalisé le score de Trousseau comportant cinq items pour identifier les IC liés aux cancers. Ces items étaient les suivants : une concentration élevée de D-dimères ($\geq 10,0 \mu\text{g/mL}$), des lésions dans plusieurs circulations artérielles (bi-hémisphérique ou infra- et supratentorial), la présence d'un cancer actif (récurrence / métastase ou traité dans les 6 derniers mois), une thrombopénie (plaquettes inférieures à $150\,000/\mu\text{L}$) et le sexe féminin. Chaque item comptait pour un point chacun. Avec ce score, un cancer connu et actif comptait déjà pour un point. Un score Trousseau ≥ 3 indiquait un infarctus cérébral associé aux cancers dans 50,3 % des cas (50).

5) Physiopathologie : l'hypercoagulabilité en contexte de cancer

Au XIX^{ème} siècle, Virchow décrit trois facteurs favorisant la survenue de thrombose, les anomalies du flux sanguin, de la paroi vasculaire et l'hypercoagulabilité du sang.

Les cellules tumorales entraînent des IC le plus souvent en favorisant un état d'hypercoagulabilité. Cela est possible par trois mécanismes spécifiques (51) : en activant directement la cascade de la coagulation - *Annexe 10*, en libérant des molécules procoagulantes et des cytokines et/ou en modifiant les propriétés des cellules environnantes.

a) Activation de la cascade de la coagulation

L'activation de la coagulation sanguine chez les patients atteints d'un cancer est complexe et multifactorielle. Les voies directe ou extrinsèque et indirecte ou intrinsèque conduisent à la génération de thrombine (facteur IIa).

La voie directe ou extrinsèque

Le FT est une glycoprotéine transmembranaire de 47 kDA (aussi appelé thromboplastine ou CD142), exprimé de façon constitutive par de nombreuses cellules tumorales mais également par d'autres cellules (macrophages, plaquettes, neutrophiles) en réponse à des stimuli inflammatoires ou des lésions de la paroi vasculaire (52). Il agit comme initiateur de la cascade de la coagulation en formant un complexe de haute affinité avec le facteur VII (facteur von Willebrand)/ facteur VII activé. Son activité est réglementée par la disponibilité en calcium (53). Enfin le complexe FT/facteur VII active protéolytiquement le facteur X (51,54). Ce complexe permet donc de signaler les lésions tissulaires et de recruter les plaquettes au site de la lésion.

La voie indirecte ou intrinsèque

A la suite d'une lésion de la paroi, le facteur XIIa active classiquement en cascade le facteur XIa puis le facteur IXa et enfin le facteur Xa. Les plaquettes, les leucocytes, les érythrocytes, les vésicules extracellulaires (VE) et les pièges extracellulaires à neutrophiles (NETs) s'activent également.

La formation de thrombine

Puis le complexe prothrombinase (facteur Va et facteur Xa) est assemblé sur une surface phospholipidique chargée négativement. La prothrombinase clive la prothrombine (facteur II), libérant de la thrombine (facteur IIa).

Les récepteurs de la thrombine activant les récepteurs des protéases (PAR-1 et PAR -2) sont exprimés sur une large gamme de cellules tumorales. La thrombine convertit le fibrinogène (facteur I) en un caillot de fibrine (facteur Ia). La fibrine favorise la migration cellulaire en fournissant une matrice pour la migration des cellules tumorales (52).

La thrombine promeut également la croissance tumorale, la prolifération cellulaire, l'invasion, l'augmentation de l'inflammation et l'angiogenèse. Une production élevée de thrombine augmente donc non seulement le risque de thrombose, mais aussi la production de métastases.

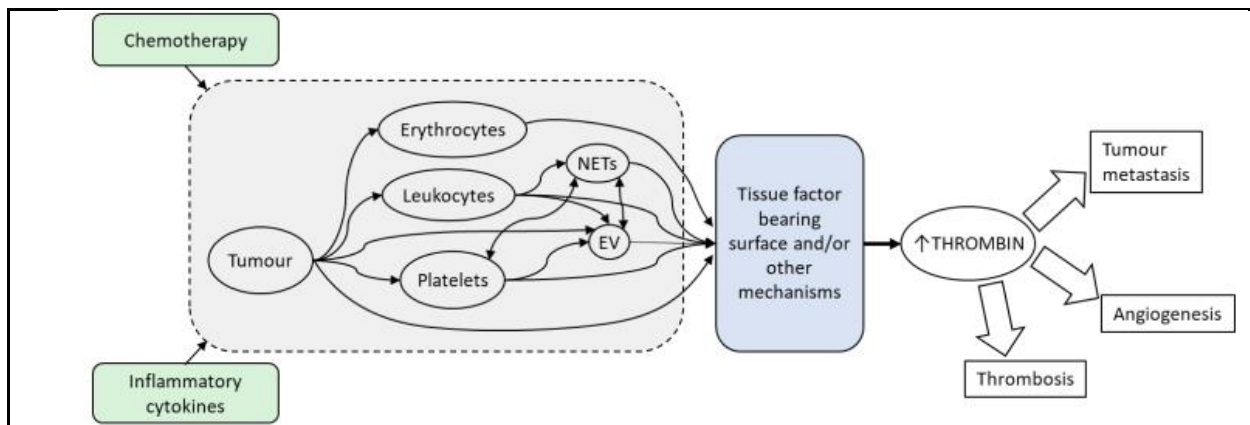


Schéma 2 : La génération de thrombine dans le cancer (55) : Il existe une interaction étroite entre l'inflammation et la coagulation : les cytokines inflammatoires stimulent la tumeur ainsi que les autres cellules. Les NETs (pièges extracellulaires à neutrophiles) interagissent à la fois avec les plaquettes et les VE (générées par la tumeur ou d'autres types de cellules). Ils peuvent favoriser l'activité procoagulante en synergie avec les VE (vésicules extracellulaires).

b) Libération de facteurs procoagulants et de cytokines

La Cystéine Protéase (CP) et le Facteur tissulaire (FT) sont retrouvés à des taux plus élevés chez les patients atteints de cancer (49).

- La CP est une protéinase de 68kDa, présente uniquement dans les cellules malignes. Elle peut activer le facteur X indépendamment du facteur VII (51,56,57) et activer la cascade de la coagulation.
- Le FT influence l'angiogénèse tumorale, la croissance tumorale et favorise les métastases par des mécanismes à la fois indépendants et dépendants de la coagulation (53). Lors de l'apoptose des cellules tumorales, le FT est libéré dans des microvésicules dérivées de la membrane plasmique, les VE, qui possèdent une surface phospholipidique contribuant directement à la génération de thrombine (58). Le niveau d'expression du FT semble différer selon le type de cancer (apparaissant augmenté dans les cellules du pancréas (BXPC3) par rapport au sein (MCF7) (59)) et selon le potentiel invasif et métastatique des tumeurs (60). Les patients cancéreux présentant des niveaux élevés de FT associé aux VE semblent avoir un risque accru de thrombose (61).

Par ailleurs, la phosphatidylsérine (PS) libérée lors de l'apoptose, agit comme cofacteur nécessaire pour activer le FT, le facteur VII et le facteur X.

Les VE expriment également des protéines telles que les métalloprotéases, l'activateur du plasminogène de l'urokinase et le récepteur de l'activateur du plasminogène de l'urokinase,

qui peuvent potentiellement participer et amplifier les processus de l'inflammation, de l'angiogenèse, la fibrinolyse et la progression du cancer (62,63).

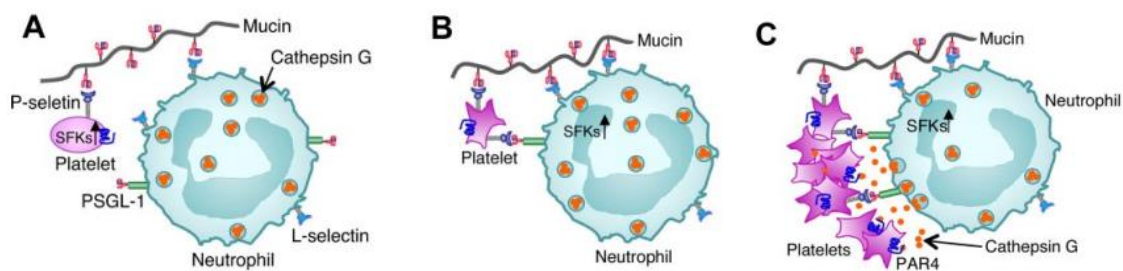
Les monocytes et macrophages, en réponse à la tumeur, libèrent le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha), des interleukines telles que l'IL 1 et 6 (49) provoquant des lésions endothéliales. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est également libéré entraînant une perméabilité microvasculaire accrue (51), favorisant la thrombose, l'inflammation, la prolifération cellulaire et la vasoconstriction des vaisseaux.

c) Modification des propriétés des autres cellules

Les cellules tumorales peuvent induire des propriétés procoagulantes et inhiber les capacités anticoagulantes des cellules environnantes comme les plaquettes.

Activation des plaquettes par le biais des mucines

Certaines cellules cancéreuses peuvent libérer des mucines (en particulier, dans le cancer du pancréas, du poumon, du sein et du côlon). Il s'agit de larges glycoprotéines dont la majeure partie est probablement rapidement éliminée par le foie mais une fraction résistante à celle-ci, peut interagir avec les sélectines (molécules d'adhésion) de manière calcium-dépendante et activer les plaquettes (64). Les mucines favorisent ainsi la thrombose par le biais de l'activation réciproque des PNN et des plaquettes (65). Ce mécanisme ne nécessite pas initialement la génération de thrombine (64).



Iconographie 3 : Modèle des interactions plaquettes-PNN induites par la mucine dans le syndrome de Trousseau (65).

- Etape A : La mucine se lie à la L-sélectine portée par le PNN (leucocyte) et se lie à la P-sélectine portée par les plaquettes.
- Etape B : PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) du PNN se lie à la P-sélectine plaquettaire, entraînant une activation des SFKs (famille de tyrosine kinase). Cette liaison permet d'amener les leucocytes en contact étroit avec les plaquettes.

- *Etape C : Activation de SFKs dans le PNN qui entraîne le relargage de cathepsine G (protéinase du PNN). La liaison de la cathepsine G à PAR-4 (protéase récepteur-4) des plaquettes active d'autres plaquettes pour mobiliser davantage de P-sélectine. Le but étant de favoriser l'agrégation plaquettaire afin de former des microthrombi riches en plaquettes.*

Dans cette étude in vitro, les mucines de carcinome injectées à des souris par voie intraveineuse n'avaient pas généré de microthrombi chez les souris dépourvues de P-sélectine dans les plaquettes (65). Les interactions sélectine-mucines semblent être impliquées dans le développement de métastases et une absence de P-sélectine semble freiner le développement de la tumeur et la progression métastatique (66).

Activation des plaquettes par les NETs, la NETose

En 2004, le groupe d'Arturo Zychlinsky a mis en évidence que les PNN lors d'une forte activation, libéraient de la chromatine décondensée pour former des NETs constitués d'ADN, histones et protéases. Ce processus est appelé NETose et est différent de la nécrose ou de l'apoptose (67). La décondensation de la chromatine est principalement entraînée par la citrullination des histones médiée par la peptidylarginine déiminase 4 (PAD4), enzyme fortement exprimée dans de nombreux cancers. L'étude OASIS-Cancer a rapporté que les patients atteints de cancer et d'infarctus cérébral cryptogénique avaient plus de NETs et de VE que les témoins indemnes de cancer et d'IC (68).

Les NETs ont un rôle immunologique : ils piègent et tuent les agents pathogènes. D'autre part, la libération des NETs dans le compartiment vasculaire déclenche un état procoagulant et favorise l'activation et l'agrégation des plaquettes. Les NETs activent le complément, les facteurs de coagulation et les érythrocytes. Ils contribuent à la fois à la thrombose veineuse et artérielle (67).

6) Étiologie des infarctus cérébraux en contexte de cancer

Les mécanismes impliqués dans l'apparition d'IC chez les patients atteints de cancer ont été étudiés mais ils restent mal connus (69). L'hypercoagulabilité semble jouer un rôle majeur, cependant d'autres mécanismes peuvent être impliqués.

Les causes des IC associés au cancer sont multiples et plusieurs causes peuvent être présentes simultanément chez un même patient :

- **Endocardite non bactérienne thrombotique (NBTE)** : elle est causée par des cytokines circulantes qui entraînent des lésions endothéliales, qui à leur tour déclenchent le processus de coagulation.

Il se forme une végétation valvulaire cardiaque stérile, composée de fibrine et de plaquettes. La végétation est souvent située dans les valves cardiaques gauches et prédispose à une embolisation distale. Le diagnostic est posé devant un déficit neurologique focal et/ou des embolies systémiques. Les plus fréquents éléments extra-cérébraux retrouvés sont une thrombose veineuse ou artérielle périphérique, une embolisation des extrémités, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire (EP) et une occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR). Il peut exister des microinfarctus cérébraux similaires à ceux retrouvés dans la CIVD (70). Parfois, l'IC est le seul signe de la NBTE et l'établissement du diagnostic est difficile (71).

Ces végétations sont généralement petites et par conséquent souvent non détectées en imagerie au cours de la vie (72). Le rendement de l'ETT est faible (environ 20%) mais l'ETO (rendement d'environ 60%) peut être utile chez les patients ciblés (73). Cependant un mauvais état clinique, une encéphalopathie ou une coagulopathie sévère peuvent compromettre la réalisation d'une ETO.

Ce diagnostic est rarement posé en ante-mortem bien qu'une vaste étude d'autopsie a démontré que la NBTE était la cause la plus fréquente d'IC chez les patients cancéreux (73).

- **Hypercoagulabilité** : elle a été décrite pour la première fois par Armand Trousseau en 1865 dans le cadre d'un carcinome gastrique et une thrombophlébite migratoire (1). Les cellules tumorales libèrent des molécules procoagulantes, le FT et une cystéine protéase (CP), qui augmentent la cascade de coagulation. De plus, d'autres cytokines sont libérées tels que le TNF-alpha et IL-1 et IL-6 (70).

Ces cytokines favorisent la coagulation par le biais de plusieurs mécanismes : elles favorisent l'expression du FT par les cellules endothéliales, les monocytes et les cellules cancéreuses, elles inhibent l'activation de la protéine C et elles activent les cellules endothéliales (56).

- **Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** : il s'agit d'une réponse inflammatoire massive acquise conduisant à de vastes dommages de l'endothélium microvasculaire. Il existe une activation des voies de coagulation et une génération excessive de thrombine avec formation de microthrombi localement et sur des sites éloignés de la blessure d'origine. Cela conduit à une ischémie et au dysfonctionnement d'organes multiples. Par ailleurs, étant donné la consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation, la CIVD peut aussi entraîner des complications hémorragiques (74). Une CIVD sévère avec une hémorragie menaçant le pronostic vital peut survenir (54).

La CIVD est caractérisée biologiquement par une augmentation du taux des D-dimères, une diminution du TP, une hypofibrinogénémié et une thrombopénie. Les symptômes neurologiques peuvent correspondre à une encéphalopathie diffuse (entre la confusion et la désorientation jusqu'au coma), une épilepsie, une hémiparésie, une aphasie... Le diagnostic est souvent difficile à réaliser. Les troubles de la coagulation sont souvent rattachés à d'autres problèmes : perturbation du bilan hépatique...

La CIVD et l'endocardite non bactérienne sont les deux mécanismes les plus fréquents chez les patients cancéreux (51,8% des cas). L'endocardite non bactérienne était plus fréquente dans les cancers du poumon et les cancers digestifs alors que la CIVD était observée plus fréquemment chez les patients avec un carcinome du sein (69) et les tumeurs hématologiques (leucémie myéloïde et lymphome) (70) .

- **Infarctus septique** : l'IC est lié à la présence de microorganismes à l'intérieur des vaisseaux cérébraux. L'immunosuppression liée au cancer favorise les infections. *Aspergillus*, un champignon filamenteux est le plus fréquent microorganisme causal, il infecte généralement le poumon. Il se manifeste par des symptômes neurologiques focaux, de l'épilepsie ou une encéphalopathie isolée. Les signes sont généralement progressifs. La levure *Candida* est également responsable d'infection avec la même symptomatologie clinique mais sans anomalie à la radiographie pulmonaire. *Candida* infecte généralement les voies urinaires, gastro-intestinales et les cathéters veineux à demeure (71). Les cancers les plus concernés par les infarctus septiques sont par ordre décroissant les leucémies, les carcinomes et les lymphomes (69).

- **Infarctus tumoral** : l'IC est lié à la présence de cellules tumorales à l'intérieur des vaisseaux cérébraux par mécanisme d'embolisation. La tumeur se rompt pendant le processus de croissance et l'embolie peut envahir directement le vaisseau sanguin entraînant un IC (75). A l'autopsie, les embolies tumorales et infarctus ont été retrouvés dans le cerveau et de multiples organes systémiques (69). L'embolie peut également entraîner un anévrisme cérébral par invasion du sang dans la paroi vasculaire. Cet anévrisme peut se rompre dans le parenchyme cérébral ou l'espace sous-arachnoïdien (76).

- **Thrombose veineuse cérébrale (TVC)** : la thrombose peut être en lien avec l'infiltration ou la compression vasculaire par la tumeur. Les vaisseaux concernés sont le plus souvent le sinus sagittal supérieur, le sinus transverse et les veines corticales de gros calibres. Ce mécanisme est impliqué particulièrement dans le neuroblastome, le cancer du poumon, le lymphome (69).

- **Embolie paradoxale** : il s'agit le plus souvent d'une TVP des membres inférieurs qui migre au niveau cérébral. Cet embole veineux peut envahir le réseau artériel par l'intermédiaire d'un shunt Droit-Gauche comme un foramen ovale perméable (FOP). Les FOP sont présents dans 25 % de la population générale.

- **Compression mécanique** des gros vaisseaux de la tête et du cou par la tumeur ou une métastase.

- **Vascularite** : elle affecte les vaisseaux de petits et moyens calibres. La présentation clinique est le souvent une encéphalopathie diffuse aiguë ou subaiguë plutôt qu'un déficit focal aigu (77).

- Les mécanismes plus traditionnels (retrouvés dans la classification TOAST - *Annexe 11* (78) tels que :

***l'athérosclérose** : il s'agit de l'atteinte des grosses artères. Elle est marquée par la présence d'une sténose supérieure à 50% d'une artère en amont de l'IC (intra ou extra-crânienne) et la présence de facteurs de risque vasculaire.

***une cardiopathie emboligène** : on distingue celles à risque élevé (risque de complication embolique > 5 % par an) de celles à risque modéré ou mal déterminé - *Annexe 12*. La FA est de très loin la plus fréquente des cardiopathies emboligènes (50% des cas).

***une microangiopathie** (79) : il s'agit de l'atteinte des petites artères dont le principal facteur de risque est l'HTA. La lésion est appelée lacune et correspond à un infarctus profond de moins de 20 mm de diamètre.

Pour rappel, la cause reste inconnue dans 25% des cas, que le bilan soit exhaustif ou non. Cette catégorie inclut également les patients ayant deux causes ou plus identifiées.

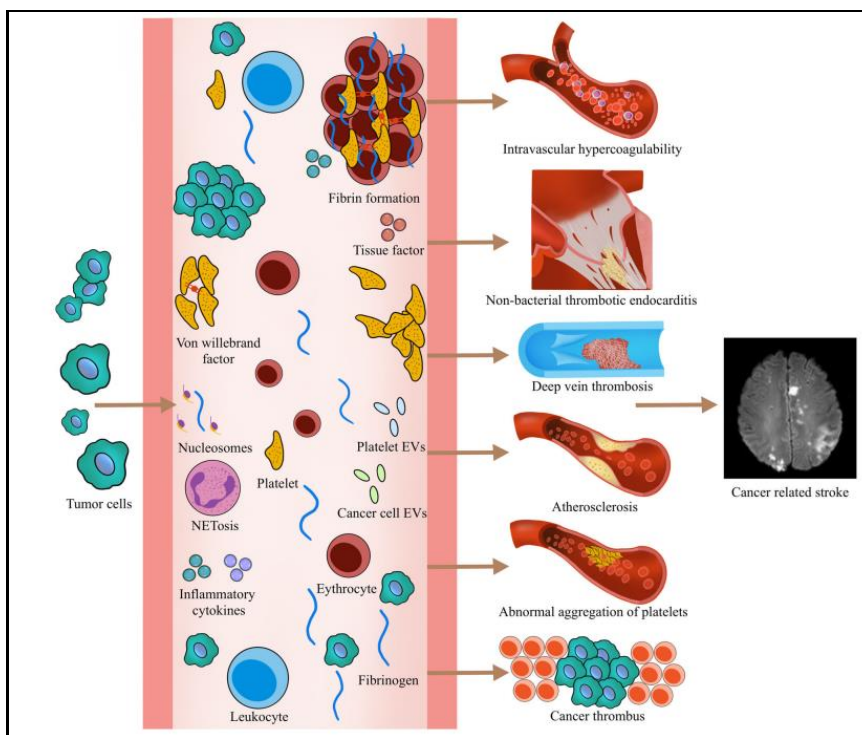


Schéma 4 : Mécanismes possibles entre infarctus cérébral et tumeur. EVs, vésicules extracellulaires. NET, piège extracellulaire à neutrophiles (54).

7) Rationnel de l'étude

L'infarctus cérébral et le cancer sont deux pathologies fréquentes. Il semble exister davantage de diagnostics de cancer avant, pendant et après un IC.

Nous considérons l'hypothèse suivante : Il existe une fréquence non négligeable de cancers diagnostiqués dans les suites d'un IC et certains patients ont un cancer méconnu qui contribue à l'IC (2,75,80).

Certains cancers apparaissent plus thrombogènes que d'autres. La répartition des cancers n'est probablement pas la même après un IC que dans la population générale (35,37,46,81,82)). L'association cancer-IC est souvent investiguée mais mal comprise. Les causes traditionnelles d'IC se mélangent avec des mécanismes plus spécifiques au cancer dont l'hypercoagulabilité semble être un mécanisme principal (anomalies de coagulation, endocardite non bactérienne...).

La recherche spécifique de cancer n'est pas systématique lors de l'hospitalisation. En effet, il est impossible de réaliser une recherche de cancer exhaustive chez l'ensemble des patients hospitalisés pour IC du fait du coût et des risques liés aux examens complémentaires (irradiation, explorations invasives).

A ce jour, aucun marqueur ou score n'est utilisé en pratique clinique pour déterminer la pertinence de la recherche d'un éventuel cancer chez un patient pris en charge pour IC.

Bien que les D-dimères soient retrouvés dans de nombreuses études comme facteur prédictif de cancer, ce marqueur n'est pas systématiquement dosé à l'admission et manque de spécificité. D'autres marqueurs biologiques ont été suggérés comme une élévation de la CRP (protéine C-réactive) ou un fibrinogène élevé (42). La présence de facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels a été étudiée mais est controversée (43). Des facteurs prédictifs nécessitent ainsi d'être réévalués afin de mieux déterminer les mécanismes des IC (en lien avec l'hypercoagulabilité ou non).

Diagnostiquer plus précocement le cancer permettrait d'utiliser les traitements les plus appropriés et diminuer la morbi-mortalité des malades. Les patients qui combinent un cancer (et particulièrement les cancers actifs) et un IC présentent en effet un taux de mortalité significativement plus élevé que ceux indemnes de cancer (42,83–86). Le pronostic est sombre particulièrement lorsque l'IC révèle un cancer méconnu (87). Dans une étude réalisée aux Etats-Unis en 2016, près de la moitié des patients atteints de cancer et d'IC étaient décédés dans les 3 mois (88).

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la fréquence de survenue d'un cancer dans les deux ans suivant un IC chez les patients résidant dans le Doubs, pris en charge au CHU de Besançon entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019.

Les objectifs secondaires consistaient à décrire la localisation, le type histologique, le stade et la durée au bout de laquelle le diagnostic de cancer était posé. Nous avons ainsi recherché les possibles associations entre IC et sous-types de cancers. Nous avons analysé les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques distinctives des IC chez les patients atteints de cancer afin d'identifier caractéristiques chez les patients ayant subi un IC qui pourraient représenter un drapeau rouge pour une malignité méconnue associée.

II. MATERIELS ET METHODES

Notre étude était descriptive, rétrospective, observationnelle, monocentrique, concernant les patients pris en charge pour infarctus cérébral au CHU de Besançon, résidant dans le Doubs (25), répertoriés dans la base de données Réseau RUN-FC (Réseau des urgences neurologiques de Franche-Comté).

L'étude concernait les patients dont le diagnostic d'IC a été posé du 01/01/2017 au 31/12/2019.

1) Population de l'étude

Critères d'inclusion

Tout patient, ayant présenté un infarctus cérébral aigu ou subaigu objectivable radiologiquement (IRM cérébrale ou à défaut TDM cérébrale), pris en charge au CHU de Besançon sur une période de trois ans (du 01/01/2017 au 31/12/2019) et présent dans le Réseau RUN-FC a été inclus.

Les patients inclus devaient également résider dans le Doubs (25).

Critères d'exclusion

Les patients mineurs, ceux ayant présenté un AIT, ceux ayant présenté un HIP, une TVC et ceux ayant un antécédent de cancer ont été exclus. Les patients résidant hors du département du Doubs étaient exclus.

2) Source de données

Le Réseau RUN-AVC

La création du réseau RUN-FC, en 1999, découle d'une forte interaction entre des neurologues de Franche-Comté. Le réseau RUN-AVC est venu compléter, en 2000, la prise en charge spécifique des AVC sur l'ensemble de la trajectoire de soins.

Ce réseau de santé Ville-Hôpital a pour vocation de structurer la prise en charge autour du patient avec une urgence neurologique (dont les AVC) depuis l'urgence et l'hospitalisation jusqu'à son retour à domicile, quel que soit le lieu de survenue de l'urgence dans toute la région. Le coordinateur est le CHU de Besançon (89).

Les données du réseau RUN-FC sont obtenues à partir du cahier de recueil de données des AVC, cahier rempli par les externes, internes et médecins lors de l'hospitalisation des

patients au CHU de Besançon pour AVC. Ce cahier comporte des données épidémiologiques, biologiques, cliniques et radiologiques.

Chaque cahier comprend des questions regroupées en 10 rubriques : les données épidémiologiques, antécédents vasculaires / antécédents de céphalées, histoire de la maladie, tableau clinique initial / céphalées à la phase aiguë de l'AVC, résultats des examens complémentaires initiaux à l'admission, examens complémentaires de neuro-imagerie, territoires artériels, examens complémentaires étiologiques, évolution clinique et conclusion / synthèse.

Chaque question est répertoriée à l'aide d'un numéro. Les questions sont soit qualitatives soit quantitatives.

Le registre des tumeurs du Doubs

Ce registre, créé en 1976 est l'un des plus anciens registres généraux de cancers français. Il enregistre de manière continue et exhaustive, tous les nouveaux diagnostics de cancers chez les patients résidant au moment de leur diagnostic dans le département du Doubs, quel que soit le lieu de leur prise en charge.

Il a le double objectif de décrire et surveiller le risque de cancer et de conduire des recherches à partir de l'analyse des données recueillies ou d'enquêtes ponctuelles. Ce registre appartient au réseau français des registres de cancers (Francim).

Les données recueillies concernent : le patient (identité, âge et adresse au moment du diagnostic), les caractéristiques de la tumeur (date de survenue, site anatomique, type histologique, conditions du diagnostic, résultat du bilan initial d'extension et stade, lieu du diagnostic, traitements). Les tumeurs enregistrées comportent les hémopathies malignes et les tumeurs solides (sein, côlon-rectum, col de l'utérus, mélanome, cancer épidermoïde cutané, vessie, système nerveux central, ovaire,...). Leur enregistrement est permis par différentes sources : les laboratoires d'anatomo-cytopathologie et de biologie médicale, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), les mises en affection de longue durée (ALD), le réseau régional de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (ONCOBFC), les résumés des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)...

Les tumeurs sont codées selon la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3), la classification TNM des tumeurs malignes de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) pour l'enregistrement des stades, en suivant les règles d'enregistrement et de codage de l'ENCR (Réseau européen du registre des cancers) et du réseau Francim.

3) Diagramme de flux

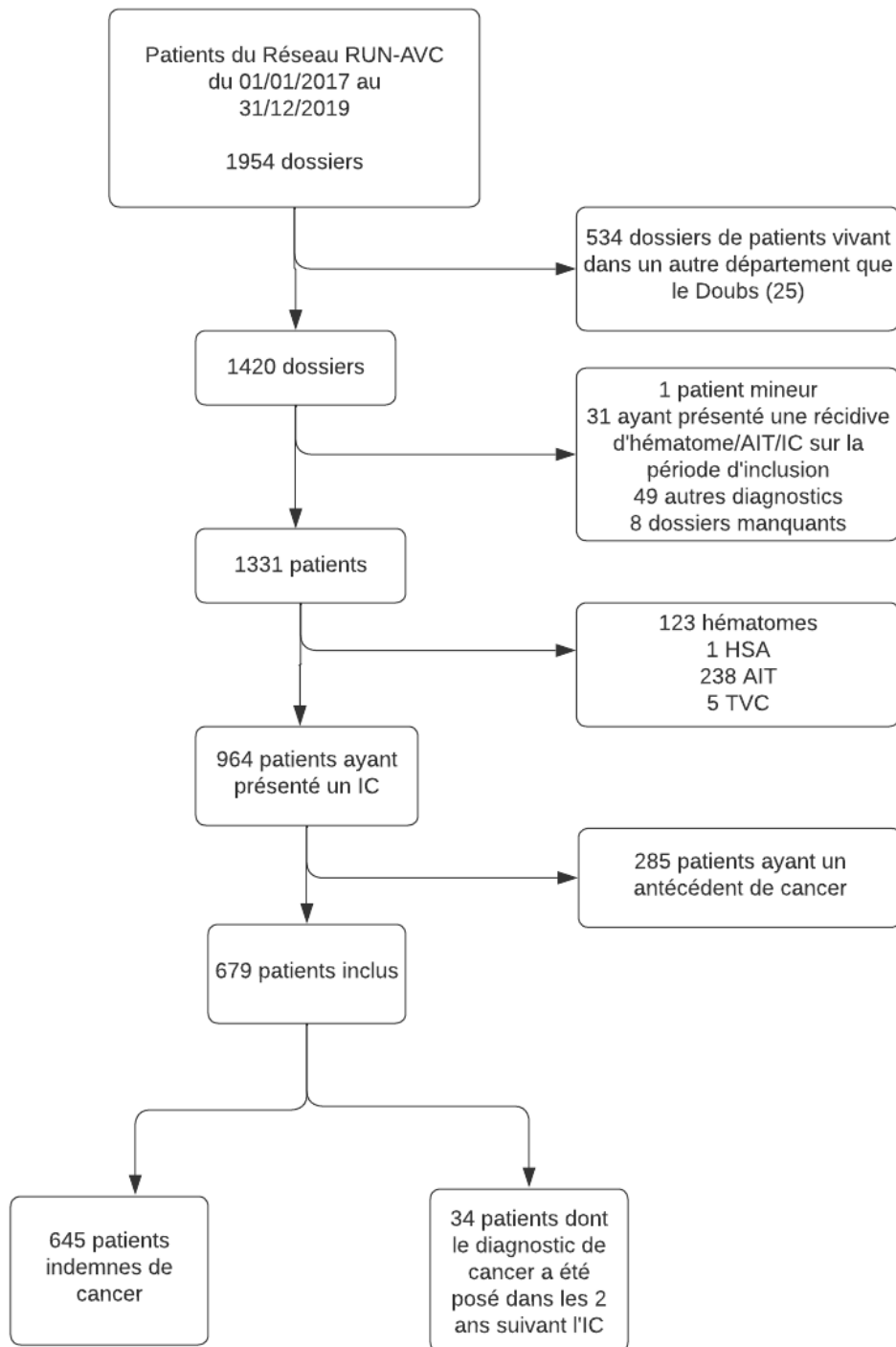


Schéma 5 : Diagramme de flux de l'étude : IC : Infarctus cérébral, AIT : Accident ischémique transitoire, HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne, TVC : Thrombose veineuse cérébrale

Nous avons, dans un premier temps, utilisé les données du registre du Réseau RUN-FC en sélectionnant nos patients selon leur date d'IC afin que ces patients correspondent à notre période d'intérêt, du 01/01/2017 au 31/12/2019. Nous avons ainsi un total de 1954 dossiers.

Dans la mesure où le travail était mené avec le registre des tumeurs du Doubs, nous avons exclu les 534 dossiers de patients ne résidant pas dans le Doubs en sélectionnant uniquement les Codes Insee des communes commençant par "25".

Pour les patients ayant présenté plusieurs épisodes vasculaires sur la période d'intérêt, nous n'avons considéré que le premier épisode.

Les patients ayant un autre diagnostic : migraine, ictus amnésique, malaise, épilepsie, chorée, angéite cérébrale, oblitération de l'artère centrale de la rétine (OACR), neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA), dissection cervicale sans IC, fluctuation neurologique sur séquelle cérébrale, saignement secondaire d'un IC, trouble anxieux, trouble somatoforme et vertige d'origine périphérique, ont été exclus.

Nous avons ainsi retenu 964 IC. Parmi eux, 285 avaient déjà présenté un cancer solide ou une hémopathie maligne avant la date de l'IC, et ont donc été exclus.

Nous avons obtenu un total de 679 patients que nous avons divisé en deux groupes : indemnes de cancers et ceux ayant présenté un cancer dans les deux ans suivant l'IC.

4) Données recueillies

Les données du réseau RUN-FC issues du cahier de recueil de données des AVC étaient les suivantes :

- 1) des données épidémiologiques : nom, prénom, date de naissance, date de diagnostic de l'IC, code postal et commune d'habitation, sexe. L'âge au moment de l'IC a été calculé à partir de la date de naissance et de la date de diagnostic de l'IC du patient.
- 2) les antécédents du patient : l'HTA (diagnostiquée avant l'IC et/ou traitée), le diabète (diabète insulino ou non insulino dépendant diagnostiqué avant l'AVC et/ou traité ou Hb1Ac supérieure à 8%), la consommation d'alcool (consommation d'alcool chronique ancienne ou actuelle), la consommation de tabac (active ou sevrée), l'hypercholestérolémie (diagnostiquée avant l'IC et/ou traitée ou LDL Cholestérol supérieur à 1,6 g/L), l'existence d'une cardiopathie emboligène (connue ou diagnostiquée lors/après l'hospitalisation), la présence d'un antécédent d'infarctus cérébral.
- 3) le tableau clinique initial : la sévérité de l'infarctus était évaluée par le score NIHSS à l'admission. Un AVC est considéré comme mineur si son score NIHSS est évalué entre 1 et 4, modéré entre 5 et 15, sévère entre 16 et 20 et grave s'il est supérieur à 20.

- 4) les résultats des examens complémentaires initiaux par prise de sang à l'admission avec des données biologiques numériques : Hémoglobine en g/dL, Plaquettes en G/L et Fibrinogène en mmol/L.
- 5) les examens complémentaires de neuro-imagerie : l'existence d'infarctus multiples. Toutes les imageries avaient été lues par un radiologue au moment de l'hospitalisation. Les imageries ont été réalisées sur des IRM (1.5T ou 3.0T). Notre service avait pour habitude de référer tous les patients atteints d'IC à l'IRM à moins qu'il n'y ait des contre-indications telles qu'un stimulateur cardiaque.
Nous avons ainsi pu classer les patients selon la localisation et le nombre de lésions. Des IC multiples ont été définis comme au moins deux lésions dans au moins deux circulations artérielles différentes (circulations cérébrales antérieure droite, circulation antérieure gauche, circulation postérieure droite, circulation postérieure gauche) (35,36,90). La présence de plusieurs lésions dans une zone issue de la même circulation artérielle n'était pas considérée comme des IC multiples.
- 6) la conclusion : Le diagnostic étiologique mentionné dans le réseau RUN-FC a été confirmé avec la relecture des dossiers médicaux et classé selon les critères TOAST (78).

Les données ci-dessus ont été vérifiées avec l'aide des dossiers médicaux des patients disponibles au CHU de Besançon (courrier d'hospitalisation, courrier de suivi, données de laboratoire de biologie médicale, données issues du service des urgences). Les données manquantes si elles étaient disponibles ont été recueillies et les données erronées ont été corrigées.

Par ailleurs, nous avons recueilli les données biologiques non disponibles dans le réseau RUN-FC : le TP en %, le TCA en secondes, l'albumine en g/L et la CRP en mg/L. Nous n'avons pas recueilli le TP et TCA des patients pour lesquels leur traitement habituel interférait avec ces paramètres, par exemple les anticoagulants oraux directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK). Nous avons également noté la présence ou non d'un antécédent d'un évènement thromboembolique veineux (TVP ou EP).

Les données biologiques étaient issues de la prise de sang prélevée au cours des 24 premières heures après le diagnostic de l'IC et dans les cas soumis à une fibrinolyse intraveineuse avant ce traitement.

Une fois la liste des patients extraite à partir du réseau RUN-FC, un croisement a été réalisé avec la base de données du registre des tumeurs du Doubs. Afin de pouvoir identifier les

patients présents dans les deux bases de données, ce croisement a pris en compte le nom d'épouse, le nom de jeune fille, la commune de naissance et l'adresse postale lorsque ces données étaient disponibles.

Les patients étaient considérés comme ayant un cancer dans les suites de leur IC s'ils avaient un diagnostic de cancer dans les deux années suivant l'IC. Dans le cas contraire, ils étaient considérés comme indemnes de cancers. Le type de cancer, le stade, la date de diagnostic et son statut métastatique ou non étaient disponibles. Pour rappel, s'ils étaient dans la base de données du registre de cancer avant l'IC, que le cancer soit jugé actif ou inactif, ils étaient exclus de l'étude.

La base de données constituée a été totalement anonymisée pour l'analyse.

Notre étude était qualifiée hors loi Jardé, répondant à la politique de sécurité des données et de confidentialité. Le CHU de Besançon était promoteur de l'étude.

Il s'agissait d'une étude non interventionnelle rétrospective. Chaque patient inclus dans l'étude avait été informé de l'étude SUITE utilisant leurs données (avec entre autres celles du réseau RUN-FC) et de la possibilité d'études ultérieures.

5) Analyses statistiques

La médiane a été utilisée pour décrire les données continues et le pourcentage a été utilisé pour les données catégorielles. Tous les patients ont été divisés en deux groupes : les patients indemnes de cancers (groupe non M) et les patients dont une tumeur maligne a été diagnostiquée dans les deux ans suivant l'IC (groupe M).

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel p.value.io (91).

Le test de Welsch a été utilisé pour comparer l'âge, l'albumine, le fibrinogène, l'hémoglobine, les plaquettes et le TCA. Le test de Mann-Whitney a été réalisé pour comparer la CRP, le NIHSS et le TP.

Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables catégorielles : la consommation d'alcool, l'antécédent d'infarctus cérébral, l'antécédent TVP/EP et la classification TOAST. Le test du Chi 2 a été utilisé pour les autres variables catégorielles : la cardiopathie emboligène, le diabète, l'HTA, l'hypercholestérolémie, le sexe, le tabac, et les lésions radiologiques.

Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

III. RÉSULTATS

Un total de 679 patients ayant subi un IC ont été inclus dans notre étude : 384 hommes (57%) et 295 femmes (43%) La moyenne d'âge était de 70,5 ans et la médiane de 72 ans avec des âges extrêmes de 20 et 100 ans.

1) Fréquence des cancers dans les deux ans suivant un infarctus cérébral

Parmi les 679 patients, 34 ont eu un diagnostic de cancer dans les deux ans suivant l'IC, soit 5% des patients. Nous avons regroupé ces 34 patients dans le groupe M, les 645 autres patients étaient considérés comme indemnes de cancer, c'est-à-dire non M.

Le délai médian entre le diagnostic d'IC et le diagnostic de cancer était de cinq mois. Douze patients ont été diagnostiqués le premier mois dont neuf ont été diagnostiqués la première semaine suivant l'IC. A trois mois, 15 cancers avaient été diagnostiqués. A six mois, le nombre de cancer diagnostiqué s'élevait à 18 et à douze mois, ce nombre était de 24.

Parmi les cancers diagnostiqués le premier mois, quatre étaient des hémopathies.

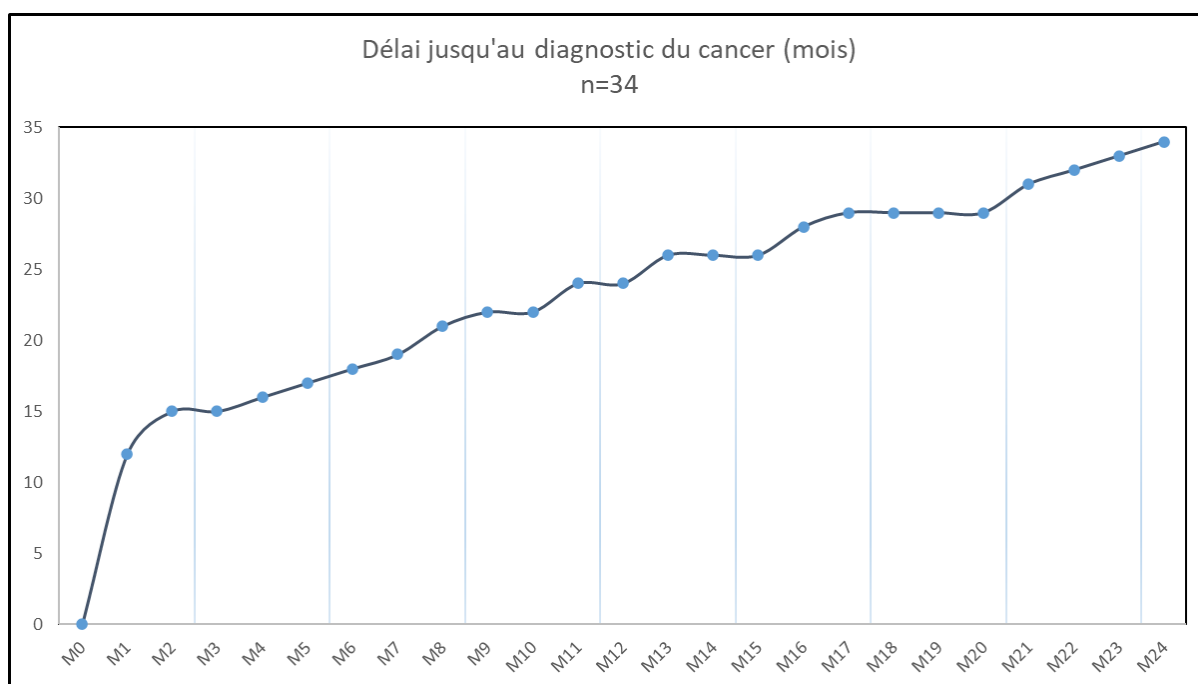


Schéma 6 : Délai écoulé entre le diagnostic de l'IC et le cancer (effectifs cumulés)

A noter : Parmi les 964 patients ayant présenté un IC dans notre étude, 285 patients ont été exclus en raison d'un diagnostic de cancer antérieur à l'IC. Ainsi si on considère l'ensemble des patients associant les deux pathologies quelle que soit la séquence chronologique

(cancer avant ou jusqu'à deux ans après l'IC), 33% (319/964) des patients étaient concernés par les deux pathologies.

2) Caractéristiques des cancers

a) Localisation

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués étaient le cancer du poumon (n=9, 26%) et le cancer colorectal (n=5, 15%). Quatre patients étaient concernés par une hémopathie (n=4, 12%). Les cancers étaient répartis de manière équivalente dans le foie et voies biliaires intrahépatiques (n=3, 9%), la peau (n=3, 9%), le rein et voies urinaires (n=3, 9%) et l'utérus (n=3, 9%, dont 2 au niveau du col et 1 au niveau du corps). Deux patients étaient concernés par un cancer du sein (n=2, 6%). Un patient a présenté un cancer de la prostate (n=1, 3%), un patient a présenté un cancer de la vessie (n=1, 3%) et un patient a présenté un cancer du thymus (n=1, 3%).

b) Type histologique

Les types histologiques étaient les suivants : adénocarcinome (n=14, 41%), carcinome (n=7, 20%), hémopathie (n=4, 12%), inconnu (n=3, 9%) et autre type histologique (n=6, 18%). Cette dernière catégorie concernait le col de l'utérus (néoplasie intraépithéliale squameuse), le corps de l'utérus, le rein, le foie et la peau (mélanome).

Les adénocarcinomes étaient principalement localisés au poumon (n=4), à la prostate (n=1), au rein (n=1), au sein (n=2), au colon-rectum (n=5) et aux voies biliaires intrahépatiques (n=1). Les carcinomes concernaient le foie (n=1), la peau (n=2), le poumon (n= 3), et la vessie (n= 1). Les hémopathies mises en évidence étaient un lymphome non Hodgkinien (n=1), une thrombocytémie hémorragique (n=2) et une maladie de Vaquez (n=1). Les trois cancers dont le type histologique était inconnu, avaient été diagnostiqués cliniquement et radiologiquement. Il s'agissait de l'atteinte du poumon (n=2) et du corps de l'utérus (n=1).

Le diagnostic du cancer était ainsi posé sur des informations histologiques ou cytologiques dans 30 cas (88%), cliniques dans 3 cas (9%) et biologique dans 1 cas (3%).

c) Présence de métastases au diagnostic

L'information sur la présence de métastases au diagnostic n'était précisée que pour 21 patients. Parmi eux 11 avaient des métastases au diagnostic soit 52% des patients. Il s'agissait de six cancers du poumon, de deux cancers colorectaux, d'un cancer du col utérin,

d'un cancer du foie et d'un cancer du sein. Ainsi parmi les neuf cancers du poumon diagnostiqués dans les deux ans, six étaient déjà métastatiques au diagnostic de l'IC.

Au total, les cancers diagnostiqués à la suite d'un IC semblaient prédominer au poumon et au colon-rectum, concerner davantage des adénocarcinomes et être souvent découverts au stade métastatique.

3) Caractéristiques des deux groupes : recherche de facteurs prédictifs de cancer

Les tableaux 1, 2 et 3 montrent les caractéristiques des deux groupes.

a) Caractéristiques épidémiologiques, comorbidités

Sur le plan épidémiologique, le groupe M n'était pas significativement plus âgé. La médiane d'âge dans le groupe M était à 70,5 ans et 72 ans dans le groupe non M. Les quatre cancers des moins de 60 ans étaient deux cancers du col de l'utérus, un cancer du foie et un cancer hématologique (maladie de Vaquez).

Concernant le sexe, il ne différait pas significativement entre les deux groupes avec une majorité d'hommes (56% dans le groupe non M et 59% dans le groupe M). Parmi les 34 patients ayant présenté un cancer, 14 étaient des femmes : les trois cancers de l'utérus, les deux cancers du sein, un cancer du foie, une hémopathie, un cancer du thymus, cinq cancers colorectaux et un cancer du poumon. Parmi les neuf cancers des poumons, huit patients étaient des hommes.

Les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, hypercholestérolémie) ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Il existait cependant une tendance à avoir moins d'HTA dans le groupe M (50%) que dans le groupe non M (60%). Dans le groupe non M, 94 patients étaient diabétiques non insulino-dépendants et 29 insulino-dépendants. Dans le groupe M, sept patients étaient diabétiques non insulino-dépendants et un patient insulino-dépendant.

La présence de cardiopathie emboligène ne différait pas entre les groupes. Ainsi dans le groupe non M, il y avait 145 cardiopathies emboligènes découvertes et 88 connues et dans le groupe M, cinq découvertes et sept connues. Seul un cancer du poumon du groupe M avait une cardiopathie emboligène (découverte à la suite de l'hospitalisation).

La consommation d'alcool et de tabac n'était pas significativement différente entre les deux groupes mais le groupe M avait tendance à consommer davantage d'alcool (15% contre 9,1%) et de tabac (47% contre 36%). Parmi les neuf cancers du poumon de notre étude,

cinq étaient fumeurs actifs, trois avaient un tabagisme sevré depuis plus de trois mois et un était non-fumeur. Par ailleurs, deux patients parmi les neuf cancers du poumon diagnostiqués consommaient régulièrement de l'alcool.

D'autre part, les patients du groupe M semblaient avoir davantage d'antécédents de TVP/EP que le groupe non M bien que cette relation ne soit pas significative (12% contre 6,8%). Dans le groupe M, trois patients avaient des antécédents à la fois de TVP et EP et un patient avait un antécédent d'EP uniquement. Dans le groupe non M, 22 patients avaient présenté une TVP uniquement, 13 patients avaient présenté une EP uniquement, neuf patients avaient présenté à la fois une TVP et une EP.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la présence d'un ATCD d'IC. Parmi les neufs cancers du poumon, un seul avait déjà présenté un IC.

	Pas de cancer = non M (n=645)	Cancer = M (n=34)	p
<i>Caractéristiques épidémiologiques</i>			
Age, année, médiane [Q25-75]	72,0 [61,0; 84,0]	70.5 [64,2; 84,5]	0,65
Homme, n, %	364 (56%)	20 (59%)	0,78
<i>Comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires</i>			
HTA, n	389 (60%)	17 (50%)	0,23
Diabète, n	123 (19%)	8 (24%)	0,52
Hypercholestérolémie, n	278 (43%)	14 (41%)	0,83
Cardiopathie emboligène, n	234 (36%)	11 (32%)	0,64
Alcool, n	59 (9,1%)	5 (15%)	0,36
Tabac, n	233 (36%)	16 (47%)	0,20
ATCD d'IC, n	93 (14%)	3 (8,8%)	0,46
ATCD de TVP/EP, n	44 (6,8%)	4 (12%)	0,29

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire des deux groupes

b) Caractéristiques biologiques

Nous avons donc choisi d'étudier les paramètres de coagulation (l'hémoglobine, les plaquettes, le TP, le TCA, le fibrinogène), un marqueur inflammatoire (CRP) et un marqueur nutritionnel (l'albumine).

Sur le plan biologique, il existait une diminution significative du TP dans le groupe M (médiane à 89% dans le groupe M et 99% dans le groupe non M). La CRP est apparue augmentée dans le groupe M avec une médiane à 6 mg/L contre 3,30 mg/L dans le groupe non M bien que cette association ne s'est pas révélée significative. L'hémoglobine, les plaquettes, le TCA, le fibrinogène et l'albumine ne différaient pas entre les deux groupes – *Annexe 13.*

	Pas de cancer = non M	Cancer = M	n	p
<i>Caractéristiques biologiques</i>				
Hémoglobine, g/dL, médiane (IQR)	14,4 [13,3; 15,4]	14,4 [13,0; 15,2]	678	0,36
Plaquettes, G/L, médiane (IQR)	238 [200; 281]	241 [200; 302]	678	0,3
TP, %, médiane (IQR)	99,0 [91,0; 100]	89,0 [83,2; 100]	575	<0,01*
TCA, s, médiane (IQR)	32,0 [30,0; 35,0]	33,0 [32,0; 36,0]	574	0,19
Fibrinogène, mmol/L, médiane (IQR)	3,60 [3,10; 4,30]	3,60 [2,82; 4,19]	668	0,31
Albumine, g/L, médiane (IQR)	34,0 [32,0; 37,0]	34,0 [32,0; 37,0]	481	0,93
CRP, mg/L, médiane (IQR)	3,30 [1,40; 8,40]	6,00 [2,10; 21,3]	676	0,056

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques des deux groupes. * $p < 0,05$: différence significative.

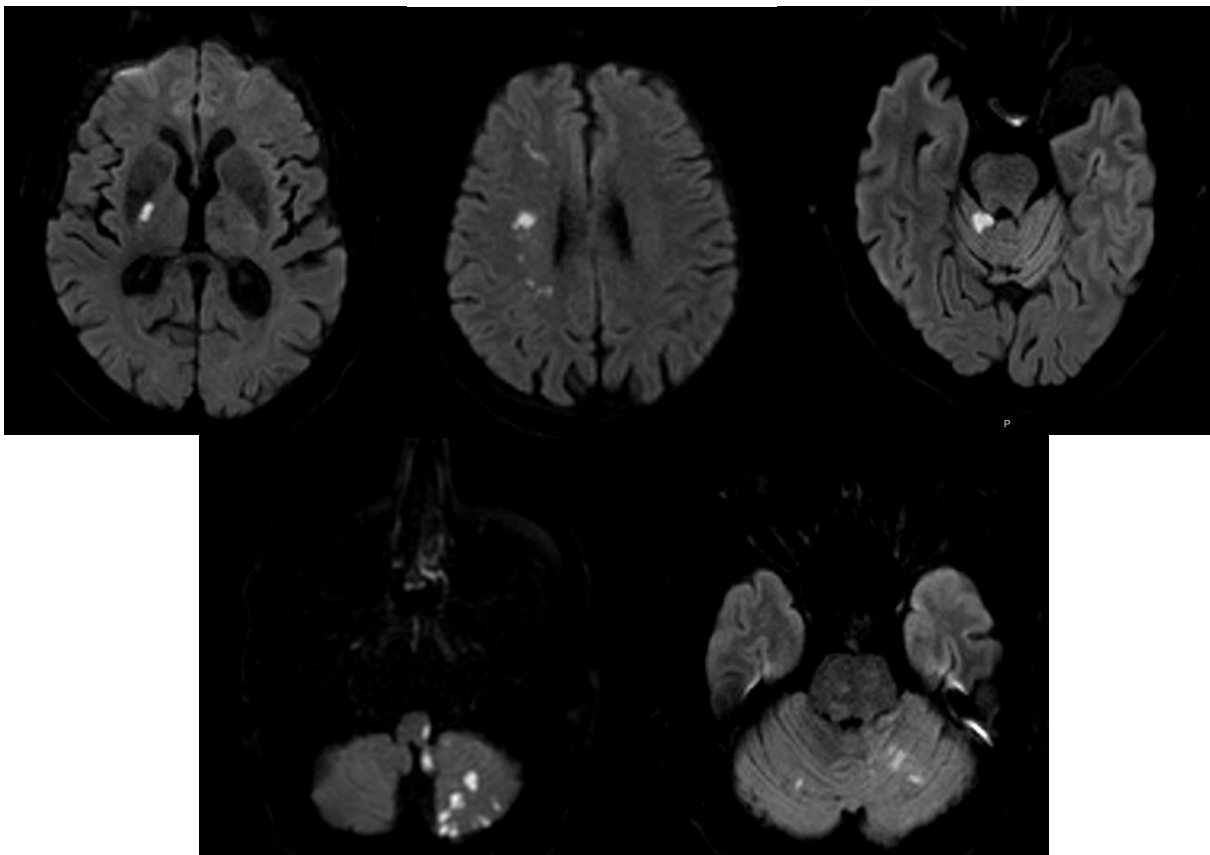
c) Caractéristiques de l'infarctus cérébral

Sur le plan clinique, le NIHSS à l'admission du groupe M était légèrement plus élevé que celui du groupe non M avec un espace interquartile s'étendant de 2 à 11,8 contre 1 à 9 dans le groupe non M. Cette différence n'était cependant pas significative – *Annexe 13.*

Sur le plan radiologique, nous avons au total 413 patients avec un ou plusieurs infarctus dans la circulation antérieure unilatérale, 151 dans la circulation unilatérale

postérieure, 28 avaient des lésions antérieures bilatérales, 50 des lésions bilatérales postérieures et enfin 67 avaient des lésions dans la circulation antérieure et postérieure. Concernant les 34 patients du groupe M, 22 avaient un ou plusieurs infarctus de la circulation antérieure, quatre dans la circulation postérieure, deux dans les circulations antérieures bilatérales, quatre des lésions postérieures bilatérales et deux avaient des lésions des circulations antérieure et postérieure.

Parmi les neufs cancers du poumon, six avaient des IC de la circulation antérieure, un de la circulation postérieure, deux avaient des IC dans la circulation postérieure bilatérale.



Iconographie 1 : IRM cérébrales en séquence diffusion de patients du groupe M (cancer) :

De gauche à droite et de haut en bas : IC de l'artère choroïdienne antérieure droite avec séquelle thalamique gauche, IC de l'artère sylvienne droite, IC de l'artère cérébelleuse supérieure droite avec séquelle ischémique ancienne cérébelleuse inférieure droite, IC de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure gauche, IC bi cérébelleux.

Concernant l'étiologie de l'IC, nous avons observé que le sous-groupe cardio-embolique était plus fréquent que les macroangiopathies et les microangiopathies au sein des deux groupes – *Annexe 14*. Les causes indéterminées étaient prédominantes dans le groupe M. A noter que les autres étiologies concernaient 18% du groupe M contre 7,9% du groupe non M. Les autres causes du groupe M comprenaient une CIVD, une hypercoagulabilité liée au cancer, une thrombophilie paranéoplasique, une thrombocytémie essentielle, un fibroélastome sur une valve aortique et un IC post implantation de valve aortique par voie percutanée (TAVI). Parmi les neuf cancers du poumon, quatre IC étaient d'étiologie indéterminée, un était d'origine cardio embolique, un était de cause microangiopathique, deux étaient de cause macroangiopathique et un était d'origine déterminée en lien avec le cancer.

	Pas de cancer = non M (n= 645)	Cancer = M (n=34)	p
<i>Clinique : Sévérité de l'IC</i>			
NIHSS initial, médiane [Q25-75]	3,00 [1,00; 9,00]	4.00 [2,00; 11,8]	0,25
<i>Radiologique</i>			
Lésions dans plusieurs circulations artérielles, n	107 (17%)	8 (24%)	0,29
<i>Étiologique : Selon les critères TOAST, n (%)</i>			
Macroangiopathie	100 (16%)	4 (12%)	
Microangiopathie	61 (9.5%)	3 (8,8%)	
Cardioembolique	271 (42%)	10 (29%)	0,22
Indéterminée	162 (25%)	11 (32%)	
Autres	51 (7,9%)	6 (18%)	

Tableau 3 : Caractéristiques de l'IC (clinique, radiologique et étiologique) selon les deux groupes

4) Devenir des patients

A partir des données de l'Insee concernant les décès, nous avons pu observer qu'au bout d'un an, neuf patients (26%) du groupe M et 83 patients (13%) du groupe non M étaient décédés. Au bout de deux ans, 14 patients du groupe M (10 hommes et 4 femmes), c'est-à-dire 41% étaient décédés tandis que 102 patients du groupe non M (58 femmes et 44 hommes), c'est-à-dire 16% étaient décédés.

IV. DISCUSSION

1) Nouveaux diagnostics de cancer chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral

Notre étude a révélé une proportion de nouveaux cancers à deux ans d'un IC de 5% dont de nombreux cas diagnostiqués dans les suites immédiates de l'IC. D'autres études avaient des incidences similaires : 3-5% de nouveaux diagnostics de cancers à 2 ans de l'IC dans une étude norvégienne (92) et 7,6% à 1,5 ans d'un IC dans une étude espagnole (93). Nous avons fixé un suivi uniforme de 24 mois après l'IC pour chaque patient, d'autres études ont préféré un suivi de 6 mois ou 18 mois (35) et même parfois jusqu'à 10 ans (94).

Le délai médian entre le diagnostic d'IC et le diagnostic de cancer était de 5 mois dans notre étude. D'autres études révélaient un délai médian entre un et huit mois avec une observation sur une période de deux ans ou moins (1,85,93). Il semble y avoir un pic de diagnostic au moment de l'hospitalisation et dans les semaines qui suivent le diagnostic de l'IC.

L'IC peut avoir conduit à un diagnostic de cancer grâce à une surveillance médicale accrue ainsi qu'à la réalisation d'examens paracliniques (85). Cependant les cancers diagnostiqués seraient attendus à des stades précoces et non avancés. De plus, certains patients peuvent avoir échappé à la détection de cancer car la recherche de celui-ci n'était pas systématique.

Des études se sont intéressées au risque de cancer chez les patients pris en charge pour IC en comparaison à une population standard. Dans une publication récente, Jacob et collaborateurs ont signalé une augmentation de l'incidence du cancer à la suite d'un IC (94). Ceux-ci ont mis en évidence un risque de diagnostic de cancer au cours de l'année suivant un IC environ 2,4 fois plus élevé qu'en l'absence d'IC, et ce, après ajustement des données (sociodémographiques et facteurs de risques, sexe, ethnie, consommation d'alcool et de tabac, HTA et diabète) (95). Dans cette étude allemande dans laquelle les patients présentant un IC étaient appariés (1:1) à des patients n'ayant pas subi un IC selon l'âge, le sexe et 16 comorbidités, la prévalence des cancers à 10 ans étaient de 29,3% chez les hommes et 25% chez les femmes, contre 23,8% et 20,5% respectivement en l'absence d'IC ($p < 0,001$). Il y avait une association positive entre les IC et tout cancer chez les hommes (hazard ratio [HR] = 1,18, intervalle de confiance à 95% [IC] 1,09-1,28) et chez les femmes (HR = 1,22, IC à 95% 1,12-1,34). Cette association était importante pour les cancers du poumon chez les deux sexes et pour les cancers digestifs chez l'homme (94). Cependant, il est à noter que cette étude avait quelques limites notamment l'absence d'appariement sur le

statut tabagique et alcoolique des patients. Cette étude norvégienne de 2013 s'était intéressée quant à elle, à la prévalence d'antécédents de cancer chez les patients présentant un IC. Celle-ci s'est révélée être augmentée par rapport à la prévalence du cancer dans la population générale, en particulier chez les patients de moins de 70 ans ($P = 0,001$)(83). Les deux pathologies semblent ainsi particulièrement associées.

Il est impossible de comparer la fréquence de nouveaux diagnostics de cancer observée dans notre étude à celle de la population générale du Doubs, puisque notre population n'était pas exhaustive (par exemple des malades domiciliés dans le Doubs pris en charge dans d'autres centres que celui de Besançon n'ont pas pu être inclus du fait du design de l'étude). Nous rappelons que les taux d'incidence standardisés de cancer du Doubs selon la structure d'âge de la population mondiale sont de 335,3/100 000 personnes années chez les hommes et 264,1/100 000 personnes années chez les femmes ; par conséquent il semble que l'incidence de cancer soit plus élevée chez les patients ayant présenté un IC bien que nous n'ayons aucune preuve pour l'affirmer.

2) Cancer actif et infarctus cérébral

La majorité des études incluent également dans le groupe atteint de cancer, les personnes dont le cancer était considéré comme actif, c'est-à-dire un diagnostic de cancer, une découverte de métastase, un cancer récurrent ou un cancer traité, dans les 6 à 12 mois avant ou après le début de l'IC.

La fréquence de cancer dans la population ayant présenté un IC était alors globalement plus élevée avec 6 à 12% de cancer actif en contexte d'IC (35,96,97).

Lorsque le diagnostic de cancer était posé, il existait un surrisque particulièrement plus élevé d'IC dans les semaines (98) qui suivaient le diagnostic de cancer. Ce risque augmentait au cours des 3 premiers mois suivant le diagnostic de cancer, jusqu'à au moins 6 mois (99–101) puis diminuait lentement avec le temps et n'était généralement plus présent au-delà d'un an (102). Dans une étude d'autopsie de patients atteints de cancer, 15% des patients avaient un IC dont seulement la moitié d'entre eux étaient symptomatiques (70). Des IC peuvent ainsi passer inaperçus chez les patients cancéreux et la fréquence des patients associant IC et cancer pourrait ainsi être sous-estimée.

Il a été constaté dans une vaste cohorte ciblant les patients de plus de 67 ans que le risque d'IC a commencé à augmenter 5 mois avant le diagnostic de cancer et a culminé 30 jours avant (103). En démontrant que le risque de thromboembolie artérielle augmente non seulement après le diagnostic mais aussi plusieurs mois avant, cette étude de cohorte

conforte le fait que ce surrisque peut être due aux effets intrinsèques du cancer sur coagulation et non pas uniquement aux effets des traitements anticancéreux.

Nous avons choisi dans notre étude de ne considérer que les cas incidents de cancer afin de nous affranchir justement des IC liés à la toxicité des traitements anticancéreux (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie). Ces traitements provoquent régulièrement des altérations de la fonction plaquettaire, de la coagulation et de la fonction endothéliale des vaisseaux (104,105).

Tout d'abord, la **radiothérapie** peut causer des lésions vasculaires (par augmentation progressive d'une sténose significative qui peut aller jusqu'à s'occlure ou se rompre) depuis l'aorte jusqu'aux capillaires du territoire irradié (106,107) et ainsi augmenter le risque d'IC (108), particulièrement lors de l'irradiation des artères carotidiennes pour le traitement des tumeurs de la tête et du cou (larynx, pharynx, cavité buccale)(106). Il existe une relation dose-effet entre la dose de rayonnement aux artères carotides et le risque d'IC de la circulation antérieure : une dose de rayonnement au moins de 10 Gy pourrait être un facteur indépendant pronostique (106). Cette vasculopathie peut se produire des années après le traitement, elle est la conséquence la plus probable de l'agression combinée des radiations sur l'intima-média (athérosclérose accélératrice) et sur l'adventice (blessure des vasa vasorum) (109). Elle est médiée par l'activation du facteur de transcription nucléaire-kappa B (105).

Ensuite, plusieurs études rétrospectives ont rapporté que la **chimiothérapie** comme le cisplatine, le méthotrexate à haute dose, la L-asparaginase (70), la vincristine, la vinblastine, l'étoposide, le 5-Fluorouracile, la bléomycine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'hormonothérapie par tamoxifène augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral (51,56,70). L'incidence des IC post-chimiothérapie était évaluée à 0,137% et 75% d'entre eux étaient survenus dans les 10 jours suivant la dernière séance de chimiothérapie (110). Il existe plusieurs mécanismes sous-jacents : la libération des microparticules des cellules cancéreuses, ce qui favorise la génération de thrombine et les lésions vasculaires (70), une modification des paramètres de coagulation (raccourcissement du TP, diminution des taux d'antithrombine et protéine C et S) (51). Par ailleurs, les vésicules apoptotiques libérées à la mort des cellules tumorales semblent être plus procoagulantes (55) et les effets toxiques directs sur l'endothélium entraînent une activation de la cascade de coagulation. Les traitements antiangiogéniques tels que le bévacizumab (111–113), favorisent également les événements vasculaires cérébraux.

Par ailleurs, les **thérapies ciblées** semblent présenter peu de toxicité neurologique centrale. Par exemple, le ponatinib un inhibiteur de tyrosine kinase de 3^{ème} génération expose à un risque accru d'événements cardiovasculaires de type artérite oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde mais rarement d'accident vasculaire cérébral. Les effets neurologiques centraux des immunothérapies et biothérapies comme l'interleukine 2 et l'interféron alpha sont moins décrits (114,115).

De plus, les **chirurgies** invasives contre le cancer peuvent favoriser la libération d'embolies ou bien l'interruption du traitement antithrombotique pour la réalisation des procédures, en particulier la biopsie chirurgicale d'une masse. Les procédures hématopoïétiques comme la greffe de cellules souches peuvent également augmenter le risque d'IC (49,70).

Enfin, les infections dues aux bactéries, virus, mycoses et parasites peuvent provoquer des IC en raison de l'immunodépression due aux traitements anticancéreux par mécanisme de vascularite, endocardite ou anévrisme.

Concernant la mortalité des patients, dans cette étude américaine, une fois l'IC survenu chez un patient atteint de cancer, quelle que soit l'étiologie de l'IC, le pronostic global était mauvais avec une médiane de survie faible à 4,5 mois (116). Plusieurs études ont révélé un taux de mortalité deux fois supérieur chez les patients associant IC et cancer en comparaison avec les patients ayant présenté un IC sans contexte de cancer (42,117,118). Bien que nous n'ayons pas effectué de tests comparatifs, les chiffres de notre étude semblent comparables aux autres études avec plus de deux fois plus de décès dans le groupe M.

3) Caractéristiques des cancers

Localisation

Le cancer du poumon était le cancer le plus fréquemment diagnostiqué parmi les patients pris en charge pour IC dans de nombreuses études dont la nôtre, avec une fréquence d'environ 30% (35,37,46,81,82). Le cancer colorectal était également bien représenté, en deuxième place dans notre étude mais parfois en première position (83,92,93,119). La répartition des localisations des cancers n'est pas strictement la même selon les études. Par exemple, dans cette étude coréenne, la tumeur maligne la plus fréquente était le cancer de l'estomac (17,7%), suivi du cancer génito-urinaire (14,7%) et du cancer du poumon (12,7%) (120). Ces différences sont probablement en lien avec l'incidence des sous-types de cancer qui n'est pas la même dans chaque pays et les différents designs d'études.

Certains cancers semblent cependant plus associés au risque d'IC car plus thrombogènes que d'autres. Par exemple, le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer pancréatique, le cancer de l'estomac, le cancer des voies urinaires et le cancer de l'ovaire étaient dans cette étude suédoise des cancers plus fréquemment observés chez les patients pris en charge pour IC (49). Malgré son potentiel thrombotique plus faible que d'autres cancers, le cancer de la prostate reste une cause fréquente de thromboses en raison de sa prévalence élevée dans la population générale (36,95,97,121). Le cancer du sein ne semble pas avoir de risque accru d'IC malgré sa forte incidence (36,118). Dans notre étude, nous avons peu de cancers de prostate (n=1) et du sein (n=2). Certaines localisations de cancer semblent ainsi plus souvent associées aux IC - *Annexe 15*.

Type histologique

Les tumeurs malignes les plus courantes associées aux thromboses sont les carcinomes (cancers d'origine épithéliale c'est-à-dire issus de la peau/muqueuse/glandes) (5). Plus spécifiquement, les adénocarcinomes sont les plus fréquents comme dans notre étude. Il s'agit d'une sous-catégorie de carcinomes développés dans la paroi des cellules épithéliales glandulaires. Ils sont à la fois associés aux thromboses veineuses (122) et artérielles dont les IC. Les adénocarcinomes concernaient 41% des cancers de notre étude et jusqu'à près de 87% des cancers associés aux IC (1,44,46,92,118,119). Ils sont surtout représentés par le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du pancréas et le cancer gastrique.

A noter que l'adénocarcinome est le type de cancer le plus fréquent quelle que soit la cause retenue de l'IC (44) ce qui suggère des mécanismes différents prothrombotiques liés aux adénocarcinomes. Parmi les mécanismes, il existe la production des mucines, qui dans le sang, favorisent un état d'hypercoagulabilité. Les mucines peuvent interagir avec les sélectines des plaquettes et PNN induisant des microthromboses riches en plaquettes (40,56).

Stade et métastases

Les cancers de la prostate et du sein sont habituellement des tumeurs localisées (98) et semblent moins associés aux IC.

Au contraire, les tumeurs de haut grade et métastatiques semblent davantage en lien avec les événements thrombotiques. Les thromboses artérielles dont les IC et infarctus du myocarde (103) ainsi que les thromboses veineuses (122) sont plus fréquentes chez les tumeurs de haut grade que les tumeurs de bas grade. Notre étude révélait des métastases chez 11 patients ayant un cancer. Plus de 35% et jusqu'à 80% des patients avaient des métastases à distance au moment de la survenue de l'IC selon les études (35,42,46,69,93,123). L'IC survient donc davantage chez les cancers agressifs, à des stades

avancés avec une masse tumorale importante qui ont tendance à être métastatiques (poumon, pancréas, colorectal). Ces résultats montrent l'association entre l'activité du cancer et le risque d'IC. Le stade métastatique du cancer au moment de l'IC conforte le fait que le cancer, bien que non connu était bien présent avant l'IC. Le premier signe de pathologie tumorale peut donc bien être l'IC avec une absence de signes cliniques ou de symptômes de cancer avant la découverte de l'IC (87).

4) Facteurs prédictifs de cancer

Caractéristiques épidémiologiques

Le groupe M n'était pas significativement plus âgé. Plusieurs études ont montré qu'un âge plus élevé au moment du diagnostic de l'IC était associé à une majoration du risque de cancer quel que soit le sexe des patients (35,93,98,124).

Facteurs de risque traditionnels d'infarctus cérébral

La présence des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels que sont l'HTA, le diabète, la FA, l'hypercholestérolémie chez les patients présentant un IC et un cancer est controversée.

La prévalence de ces facteurs semblait similaire ou discrètement diminuée dans certaines études chez les patients pris en charge pour IC et cancer en comparaison avec ceux indemnes de cancer (125) : les taux d'HTA (37), le diabète (126) et la dyslipidémie (35–37,118) n'étaient pas augmentés chez les patients présentant un cancer. La FA était similaire ou moins fréquente (35,36,126) chez ceux-ci. La dyslipidémie était également peu associée au surrisque de cancer. Cela est cohérent avec les résultats de notre étude.

A noter que certaines études présentaient des patients associant IC et cancer avec des facteurs de risque traditionnels augmentés, comme l'HTA (93), en comparaison avec les patients indemnes de cancer. Cela suggère qu'il existe des mécanismes probablement différents des infarctus cérébraux chez les patients présentant un cancer, d'une part ceux en lien directement avec le cancer et ceux en lien avec les facteurs de risques traditionnels.

La consommation alcool-tabagique est par ailleurs moins sujette aux controverses. Plusieurs études ont montré que la consommation de tabac était plus fréquente chez les patients atteints de cancer (36,93,124) tout comme la consommation d'alcool (124). Cette tendance est également retrouvée dans notre étude mais non significative, probablement en lien avec le faible nombre de patients du groupe M.

Dans cette étude danoise, les cancers survenant à la suite d'un IC étaient principalement des cancers liés au tabagisme comme le poumon, le côlon, les cancers des voies urinaires, alors qu'il n'y avait pas de surrisque pour les cancers habituellement fréquents non liés au tabagisme comme la prostate, le sein et le mélanome (127).

Comorbidités

Les patients atteints de cancer hospitalisés pour IC semblent avoir davantage d'antécédents d'évènements thromboemboliques veineux tels que les TVP et les EP jusqu'à un risque de 12% (85,117,118,128,129). Notre étude montrait également une association entre TVP et EP, IC et cancer mais elle était non significative. Cela suggère des mécanismes communs entre cancer et maladies thrombotiques qu'elles soient artérielles ou veineuses (118,129).

Cependant, comme dans d'autres études, nous n'avons pas retrouvé plus d'antécédent d'IC dans le groupe hospitalisé pour IC dont le cancer a été découvert dans les deux ans suivant (35,36,126). Il est possible que la présence d'un IC précipite le diagnostic du cancer et que le cancer soit diagnostiqué au moment du premier IC et non d'une récurrence.

D'autres facteurs ont été étudiés : Un IMC plus faible était retrouvé dans le groupe associant cancer et IC dans cette étude chinoise (37). Un IMC élevé (supérieur à 30) n'était pas retenu comme facteur prédictif de cancer chez les patients présentant un IC dans plusieurs études (35,93,118), tout comme la coronaropathie (35,93,118) et l'artériopathie périphérique (36).

Paramètres biologiques

Les patients cancéreux présentent souvent des troubles de la coagulation : l'élévation des facteurs V, VIII, IX et XI, du fibrinogène (35–37,120,130) du TCA (85) et des produits de dégradation de la fibrine (PDF) (57).

Cependant, dans notre étude, l'hémoglobine, les plaquettes, le TCA, le fibrinogène et l'albumine ne différaient pas entre les deux groupes. L'unique résultat biologique significatif obtenu est un TP abaissé dans le groupe M. Cependant ce résultat est à nuancer par le faible nombre de patients atteints de cancer et les hémopathies qui ont été incluses dans ce même groupe M bien que parmi les quatre patients avec une hémopathie inclus, seul un avait un TP abaissé. A contrario, ces deux études chinoises ont mis plutôt en évidence un TP augmenté (37,85). Concernant les autres paramètres, bien qu'il n'y ait aucune différence dans notre étude, le taux d'hémoglobine apparaît parfois inférieur chez les patients associant IC et cancer (35,36,120), tout comme l'hématocrite (126). Il ne semble pas exister de différence significative entre les deux groupes concernant les plaquettes (93,117).

La CRP était augmentée de manière non significative dans le groupe M dans notre étude. Plusieurs études ont montré qu'une CRP plus élevée était plus fréquemment associée aux patients avec cancer (35,36,92,130). L'albumine était similaire dans les deux groupes dans notre étude ainsi que dans cette étude espagnole (93), elle est parfois retrouvée abaissée (37).

D'autres marqueurs ont été investigués. Le dosage du sodium, de l'INR et des leucocytes n'étaient pas associés au risque de cancer (93). Les sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1), les sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) et la thrombomoduline (marqueurs de l'intégrité endothéliale) avaient des taux plus élevés en cas de cancer associé à l'IC (111). Le renouvellement cellulaire lié au cancer était associé à une activité LDH accrue dans le sérum dans cette étude allemande (117). Le dosage de la P-sélectine pourrait être intéressant mais est coûteux et peu disponible (122).

Sévérité de l'IC

Le NIHSS à l'admission n'était pas significativement différent entre les deux groupes dans plusieurs études (36,120,131). Il semble exister dans notre étude une discrète tendance non significative à un score NIHSS plus élevé dans le groupe M. Certaines études révélaient également un déficit clinique plus sévère chez les patients associant IC et cancer (35,83,117). A noter qu'un score NIHSS plus élevé à l'admission était associé à de mauvais résultats fonctionnels (88).

Caractéristiques radiologiques

Dans notre étude, les infarctus cérébraux concernant des circulations artérielles différentes avaient une tendance à être plus fréquemment retrouvés dans le groupe M (24% contre 17%), confirmés par d'autres études (37,41).

Certaines études ont préféré étudier la répartition des infarctus selon les territoires (mais possiblement issus de la même artère). Ces études montraient elles aussi davantage d'IC multiterritoriels (au moins deux territoires) chez les patients ayant un IC et un cancer (1,35,36,82). L'atteinte de territoires multiples semblent prédominer quelle que soit l'étiologie du cancer (117) et être davantage présente chez les patients avec IC cryptogénique (81,99,132). Dans cette étude chinoise, le cancer du système gastro-intestinal avait tendance à être associé à des infarctus multiterritoriels tandis que les cancers du poumon, du système génito-urinaire et les autres cancers n'étaient associés à aucun type d'infarctus (82). Cela suggère des mécanismes différents selon le type de cancer responsable.

Nous avons préféré étudier les localisations radiologiques selon les circulations artérielles car les infarctus multiples au sein d'un même territoire sont possiblement dus à la fragmentation d'un thrombus ou d'un embolie.

Dans cette étude coréenne étudiant l'ensemble des IC, 95/329 avaient des IC multiterritoriels (28,9%)(133) dont 20 bilatéraux antérieurs, 6 bilatéraux postérieurs et 11 antérieurs et postérieurs. La malignité était exclusivement associée aux infarctus cérébraux bilatéraux dans leur série de cas.

Mécanismes et étiologie de l'IC

La classification TOAST (78) ne semble pas être la plus appropriée pour classer les cancers mais celle-ci reste la référence dans la classification étiologique des IC.

Dans notre étude, la cause cardio-embolique dominait le groupe non M, tout comme dans cette étude japonaise (40). La cause cardio-embolique est également importante dans le groupe M, mais en deuxième position derrière les causes indéterminées.

Les causes traditionnelles, c'est-à-dire les macroangiopathies, les microangiopathies et les cardiopathies emboligènes ne semblent pas avoir la même répartition chez les patients avec ou indemnes de cancer. Les causes à type de macroangiopathie et microangiopathie étaient sous-représentées dans le groupe non M dans notre étude ainsi que dans ces études américaine et chinoise (35,69).

Selon la classification TOAST, on mettait en évidence dans notre étude davantage d'IC de cause déterminée (129) et de cause cryptogénique (1,45,46,79,81,126,134) dans le groupe M en comparaison avec le groupe non M. Dans une étude coréenne, un patient sur cinq ayant présenté un IC de cause cryptogénique, avait une tumeur maligne occulte au moment de l'AVC (90). Cependant, cette surreprésentation de patients atteints de cancer parmi les IC cryptogéniques n'était pas retrouvée dans toutes les études (92,124).

Probablement que deux groupes de patients associant cancer et IC sont présents (81) : Dans un sous-groupe, le cancer et l'IC coexistent, partageant les facteurs de risque vasculaires traditionnels et l'IC a un mécanisme conventionnel clair ayant peu ou pas de relation pathologique avec le cancer lui-même. Dans un autre sous-groupe de patients, sans ou avec peu de facteurs de risque cardiovasculaires, l'IC semble être directement lié à la présence d'une tumeur maligne, où souvent l'hypercoagulopathie s'avère être un mécanisme décisif.

Dans ce cas, les IC seraient causés par des microembolies en lien avec la coagulopathie (81,129). Les microembolies détectés au Doppler DTC dans les sept jours suivants un IC étaient très fréquentes chez les patients présentant un cancer (39) et étaient le plus souvent observées chez les patients ayant un IC d'une autre cause déterminée ou de cause cryptogénique que ceux avec des causes traditionnelles (45).

La classification TOAST ne prend pas en compte spécifiquement les cancers puisqu'ils sont regroupés dans les autres causes déterminées. Il est ainsi proposé deux classifications *Annexe 16* : une en 2020 (72) et une, dite TOAST modifiée (54) en 2022 qui conservent les trois sous-types d'étiologies traditionnelles, qui regroupent dans une dernière classe les causes déterminées et indéterminées et qui créent un sous-type dédié au cancer.

Ces classifications ont pour but de mieux cibler le mécanisme présumé de l'IC associé au cancer en distinguant ceux avec hypercoagulabilité (NBTE, CIVD, embolie paradoxal) et ceux sans hypercoagulabilité (lié directement à la tumeur, aux comorbidités, aux traitements) et ainsi mettre en place les traitements appropriés et améliorer le pronostic des patients. La classification de 2020 a l'avantage de considérer les patients atteints de cancer avec un IC de cause traditionnelle. Cependant, il faut garder en mémoire que plusieurs causes peuvent être associées. Certains types de cancers seraient plus enclins à l'un ou l'autre des sous-groupes. Par exemple, comme nous l'avons vu précédemment, il semble exister davantage d'IC par hypercoagulabilité parmi les cancers pulmonaires et colorectaux en comparaison avec les cancers du sein et de la prostate.

5) En pratique : Que pouvons-nous proposer aux patients pris en charge pour infarctus cérébral ?

a) La recherche de cancer pour tout patient

Quelle que soit la cause de l'IC, il nous paraît important de rechercher la présence de cancer en s'appuyant tout d'abord sur les données clinico-bio-radiologiques disponibles dès l'admission du patient.

La consommation alcoolo-tabagique peut nous aiguiller. 80% des cancers du poumon ont été attribués au tabac d'après l'Institut national du cancer (34). Dans cette étude danoise (135), 1% des fumeurs actifs avaient développé un cancer du poumon au cours de la première année suivant l'IC. A noter cependant que le cancer du poumon occulte a été rarement trouvé chez les patients pris en charge pour AVC qui n'ont jamais fumé. Par ailleurs, un antécédent de TVP/EP peut nous orienter.

Nous pouvons nous appuyer sur les données biologiques si disponibles à l'admission comme la CRP, la NFS-Plaquettes et le bilan de coagulation comprenant les D-dimères et le TP.

Les données radiologiques comme une imagerie évoquant des lésions dans plusieurs circulations artérielles peuvent être un appui dans notre démarche diagnostique. Cependant, il faut être vigilant à l'absence de variation anatomique (ACP fœtale, ou ACA azygos qui pourraient donner des IC des circulations antérieure et postérieure). Un score NIHSS plus élevé à l'admission peut également être un argument pour poursuivre les recherches en faveur d'un cancer.

Après avoir pris connaissance des données disponibles à l'admission, l'interrogation systématique du patient à la recherche de signes évocateurs de cancer semble judicieuse. La seule présence de certains facteurs clinico-bio-radiologiques ne peut permettre de diagnostiquer un cancer. Il est nécessaire de poursuivre l'interrogatoire à la recherche par exemple d'une perte de poids involontaire, une asthénie, la palpation d'une masse, une perte de sang, une occlusion intestinale, l'apparition de ganglions, une fièvre inexpliquée et ceux même si le diagnostic étiologique semble être trouvé.

b) La réalisation d'examens complémentaires en cas de symptômes

Il n'existe à ce jour pas d'examen radiologique systématique à la recherche d'un cancer chez l'ensemble des patients ayant présenté un IC devant les risques liés à l'irradiation des patients et le faible rendement diagnostique.

Une étude danoise en 2014 a proposé la réalisation systématique d'un TDM thoracique pour diagnostiquer un cancer à la suite d'un AVC : Le dépistage des cancers pulmonaires par TDM des apex pulmonaires chez les patients hospitalisés pour IC a permis de détecter un cancer du poumon chez 1,1% (8 sur 750). L'étude n'a donc pas soutenu la tomodensitométrie complète du thorax en routine pour les patients hospitalisés pour IC (136).

Dans cette étude espagnole (128), un bilan diagnostique de routine à la recherche d'une néoplasie chez les patients ayant présenté une TVP ou EP complété par d'autres explorations en cas d'anomalies (endoscopie digestive, bronchoscopie, TDM-TAP, échographie de prostate, myélogramme...) ont été proposés. Un deuxième screening avec entre autres des marqueurs biologiques tumoraux (CA-125, PSA, ACE) a permis de détecter des tumeurs plus précocement. Une étude randomisée multicentrique a proposé la recherche d'une tumeur maligne occulte chez les patients atteints de TVP idiopathique et a

également montré une détection précoce des tumeurs malignes et à un stade débutant (137).

Dans un contexte d'IC avec des signes cliniques évocateurs de cancer, il paraît nécessaire de poursuivre rapidement les explorations.

c) Le rappel de l'importance de la prévention

En l'absence de signes en faveur d'un cancer, il convient de s'assurer que le patient est à jour dans le dépistage du cancer adapté à son âge.

Un peu plus de la moitié des patients ayant présenté un IC ont moins de 75 ans et sont concernés par les programmes de dépistages nationaux. Ils sont disponibles pour trois cancers (le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer du col de l'utérus). Pour le cancer de la prostate, il existe également une stratégie de dépistage individuel.

Le dépistage organisé du cancer colorectal est réalisé tous les deux ans, aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans. Ce dépistage repose sur la réalisation d'un test immunologique simple et indolore à la recherche de sang occulte dans les selles. Le taux de participation au test de dépistage sur la période 2021-2022 est de 34,3% en France et 37% dans le Doubs. Contrairement à ce qui était attendu, le taux de participation n'a pas augmenté avec le passage au test immunologique plus sensible et plus facile d'emploi. Il reste très inférieur à l'objectif européen minimal acceptable de 45% (138).

Pour le cancer du sein, une mammographie de diagnostic doit être prescrite tous les deux ans chez les femmes entre 50 et 74 ans sans facteur de risque particulier. Une tuméfaction, une rétraction cutanée ou mamelonnaire, une inflammation, un écoulement mamelonnaire, un eczéma du mamelon, une adénopathie axillaire pourraient nous faire réaliser une surveillance plus rapprochée, nous serions alors dans un processus de diagnostic. Après avoir augmenté jusqu'en 2011-2012 pour atteindre un pic à 52,3%, la participation au programme de dépistage est en diminution depuis 10 ans, pour toutes les tranches d'âge et toutes les régions. Le taux national de participation pour la période 2021-2022 est de 47,7% en France et 54 % dans le Doubs, pour un objectif européen de 70% (139).

Pour les femmes de 30 à 65 ans, le test de dépistage du cancer du col de l'utérus est le test de détection des virus HPV (Human papillomavirus) à haut risque. Ce test est réalisé sur des cellules prélevées au niveau du col de l'utérus lors d'un frottis. Entre 25 et 30 ans sont réalisés des examens cytologiques. Le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal puis tous les 5 ans dès lors que le résultat du

test est négatif. La couverture nationale du dépistage du cancer du col de l'utérus pour l'ensemble des femmes concernées (25-65 ans) est de 59% en 2018-2020 soit en légère augmentation par rapport aux années précédentes. La couverture diminue de manière importante avec l'âge à partir de 50 ans pour tomber à 43,9% chez les femmes de 60-65 ans (140).

Pour le cancer de la prostate, un dépistage individuel à l'aide du PSA (Prostate Specific Antigen ou antigène spécifique de la prostate) est recommandé à partir de 50 ans. Un taux élevé peut inciter à réaliser un toucher rectal qui permettra d'orienter le diagnostic.

D'autre part, il convient de rappeler l'importance de la prévention secondaire et des règles hygiéno-diététiques. Il s'agit de contrôler l'HTA, l'hyperlipidémie, le diabète et de recommander l'arrêt de l'alcool et du tabac (141). Cela correspond également à la prévention du surpoids et de l'obésité grâce à une alimentation équilibrée (riche en fruits et légumes, en produits céréaliers complets, sans excès de viandes, de charcuteries...), à la limitation des aliments gras et sucrés et à la pratique d'une activité physique régulière.

6) Les points forts et les limites de l'étude

Notre étude a plusieurs points forts :

Tout d'abord, elle a étudié les patients dans leur globalité en s'appuyant sur les caractéristiques clinico-bio-radiologiques des patients. Nous avons choisi de n'exclure aucun cancer et notamment d'inclure les cancers hématologiques. De plus, notre suivi était homogène avec suivi à 24 mois après chaque IC ou jusqu'au décès si le décès est survenu dans les deux ans. Ensuite, nous avons choisi volontairement d'exclure les patients avec un cancer connu pour éliminer le facteur confondant que sont les effets prothrombogènes des traitements cancéreux. D'autre part, lorsque les cancers connus étaient inclus dans les études, il s'agissait des cancers actifs et cette notion pouvait varier incluant selon les études : les cancers récemment diagnostiqués, les cancer métastatiques, la récurrence d'un cancer connu, un traitement administré dans les 6 mois (35,37,90) ou dans les 12 mois (36) précédents et suivants l'IC. Nous avons croisé les données avec celles du registre des cancers qui est exhaustif et rigoureusement rempli. Les données du réseau RUN-FC ont été relues intégralement avec l'aide des dossiers médicaux. Enfin, il s'agit de la première étude française sur cette thématique.

Cependant, notre étude a certaines limites :

Il s'agit d'une étude monocentrique, n'étudiant que les patients qui habitaient dans le Doubs hospitalisés au CHU de Besançon. Le Réseau RUN-FC n'est pas exhaustif et certains patients hospitalisés au CHU de Besançon, particulièrement dans d'autres services que la neurologie, n'ont probablement pas été inclus dans le réseau. Probablement que quelques patients présentant un IC mineur n'ont pas été hospitalisés et donc manquent à cette étude (bien que tout AVC nécessite une hospitalisation selon la HAS). De plus, cette étude est rétrospective avec des données incomplètes. Enfin, le nombre de patients ayant présenté un cancer dans les deux ans est trop faible pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives et réaliser des analyses multivariées. Il n'y avait pas de stratégies de dépistage systématique du cancer et par conséquent la fréquence de cancer pourrait être supérieure à celle rapportée.

7) Quelles perspectives thérapeutiques pour ces patients ?

Diagnostiquer le cancer le plus rapidement pourrait permettre la mise en place du traitement de prévention secondaire de l'IC adapté, soit un traitement anticoagulant, soit un antiagrégant plaquettaire.

Chaque molécule a ses avantages et ses inconvénients (142) :

Les anticoagulants traitent plus directement l'hypercoagulabilité médiée par le cancer. L'héparine (anti Xa) est connue pour bloquer les interactions des P-sélectines et L-sélectines. Elle semble supérieure aux AVK qui ne font qu'abaisser la production de thrombine. Par ailleurs, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont des propriétés anti-néoplasiques. Peu d'études existent sur les AOD (Anticoagulants oraux directs). Dans cette petite cohorte coréenne rétrospective, le dabigatran et le rivaroxaban ont montré des résultats cliniques et une sécurité similaire par rapport aux HBPM (énoxaparine, daltéparine) dans le traitement des IC cryptogéniques chez les patients ayant un cancer actif (143). Cependant le risque de saignement semblait plus élevé avec les anticoagulants qu'avec les antiplaquettaires, en particulier les saignements intracrâniens.

Les antiagrégants plaquettaires sont des traitements de première intention des IC. Ils peuvent avoir des propriétés antinéoplasiques directes en inhibant la croissance et la propagation de la tumeur. La prise est simple par voie orale une fois par jour. Cependant, ils

jouent moins sur l'hypercoagulabilité et augmentent le risque d'ulcères gastro-intestinaux et de saignements.

Il existe peu d'études étudiant les différents médicaments. Dans cette étude américaine, les taux cumulés des principaux saignements, les événements thromboemboliques et la survie n'étaient pas significativement différents entre les groupes de patients présentant IC et cancer que le traitement soit une HBPM ou de l'aspirine (144). Le choix de la molécule est complexe et il n'existe pas d'étude randomisée. Par conséquent, aucune directive internationale n'a réalisé de recommandation sur ce sujet.

Une approche individualisée est donc nécessaire. Il a été proposé de choisir le traitement de prévention secondaire selon le mécanisme identifié de cancer, afin de tenter de réduire le risque de récurrence et la mortalité (54).

Cette étude multicentrique coréenne suggère le fait de traiter les AVC d'origine traditionnelle dans un contexte de cancer, de la même manière que si celui-ci n'était pas présent, c'est à dire un traitement antiagrégant plaquettaire en cas de macroangiopathie ou microangiopathie et un traitement anticoagulant en cas de cardiopathie emboligène (81). Pour les patients ayant une cause non traditionnelle, afin de choisir entre un traitement anticoagulant et antiagrégant, il convient de chercher le mécanisme de l'IC en recherchant une hypercoagulabilité (54).

Une anticoagulation pourrait être efficace dans la coagulopathie (AOD, héparine), dans la CIVD (héparine), l'endocardite non bactérienne thrombotique (chirurgie valvulaire, héparine) et l'embolie paradoxale avec +/- TVP et FOP (AOD, héparine, chirurgie de fermeture de FOP). Une antiagrégation pourrait être la plus adaptée en cas d'agrégation plaquettaire anormale, d'infarctus septique ou d'infarctus tumoral.

Ensuite, certains cancers semblent être plus à risque de complications hémorragiques, par leur nature (cancer digestif) ou par leur agressivité (envahissement métastatique avec saignement récent). Enfin le traitement doit être évalué en fonction de l'espérance de vie du patient.

Au total, une approche individualisée est requise en s'intéressant tout particulièrement au mécanisme de l'IC, au type de cancer et son stade (métastatique ou non) qui peuvent faire varier le risque hémorragique et à l'espérance de vie du patient.

V. CONCLUSION

La découverte d'un cancer après un IC n'est pas un événement rare. Notre étude rétrospective, monocentrique a révélé une fréquence à 5% de cancers diagnostiqués dans les 2 ans suivant un IC (n = 34/679) dont plus d'un tiers d'entre eux ont été diagnostiqués le premier mois. Les cancers les plus fréquemment mis en évidence étaient localisés au niveau du poumon (n=9) et du colon (n=5). Les adénocarcinomes étaient le type de cancer le plus représenté (n=14). Certains cancers semblent être ainsi plus à risque d'évènements thrombotiques. Parmi les 21 patients dont le statut était connu, 11 étaient métastatiques. Il doit probablement être nécessaire d'avoir une masse tumorale importante pour induire des phénomènes vasculaires.

Selon les types de tumeurs, les mécanismes induisant l'IC ne sont probablement pas les mêmes. Pour certains patients associant les deux pathologies, l'IC serait en lien direct avec le processus tumoral (endocardite non bactérienne thrombotique, CIVD...), tandis que pour d'autres, l'IC serait en lien avec des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Connaître les différents mécanismes peut être judicieux pour choisir le traitement le plus adapté, éviter des IC ultérieurs et améliorer le pronostic des malades.

Concernant nos deux groupes M et non M, ils ne différaient pas significativement selon l'âge et le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires et l'antécédent d'IC. Selon la classification TOAST, les causes cryptogéniques et autres causes déterminées étaient plus fréquentes dans le groupe M que dans le groupe non M, bien que non significatives.

Notre étude a permis de mettre en évidence de façon significative qu'un unique marqueur de cancer en raison d'un nombre trop faible de patients ayant présenté un cancer. Il s'agit du TP qui apparaît significativement abaissé dans le groupe M. Toutefois, nos résultats suggèrent davantage de consommation alcoolo-tabagique, un NIHSS et une CRP plus élevés, davantage d'antécédents de TVP/EP, des infarctus dans plusieurs circulations artérielles dans le groupe M comme cela a été antérieurement décrit dans la littérature.

Nous proposons cette prise en charge pour l'ensemble des patients hospitalisés pour IC, en l'absence de cancer connu, même si l'étiologie de l'IC semble évidente :

Tout d'abord nous pouvons nous appuyer sur les données clinico-bio-radiologiques de l'admission qui certes ne peuvent affirmer le cancer mais peuvent aider dans notre démarche diagnostique. Ensuite, il nous semble judicieux de réinterroger soigneusement les patients à la recherche de signes suspects de cancer (altération de l'état général, recherche de masse...). En cas de symptômes évocateurs, il nous paraît indispensable de poursuivre

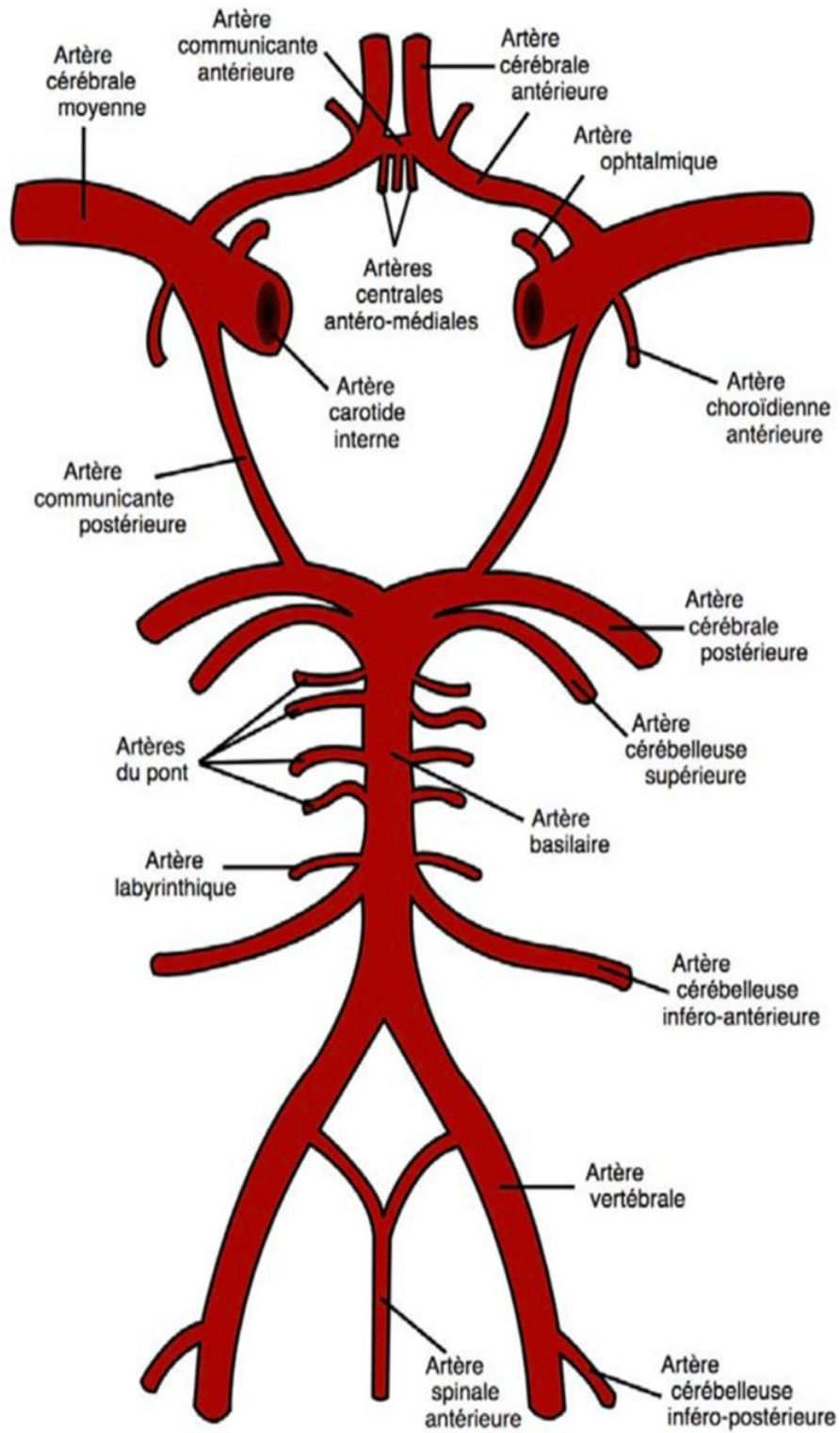
rapidement les explorations. Enfin, il nous semble important de leur rappeler l'intérêt des tests de dépistage des cancers organisés ainsi que l'importance de la prévention secondaire et des mesures hygiéno-diététiques.

La recherche future est primordiale avec de plus grandes cohortes et/ou des études multicentriques pour confirmer la présence de marqueurs pour le diagnostic de cancer occulte chez les patients hospitalisés pour IC, de déterminer l'utilité des stratégies de dépistage de cancer chez ces patients et d'étudier dans cette population l'efficacité des thérapeutiques disponibles (anticoagulants ou antiagrégants).

ANNEXES

SCORE NIH																				
1a DEGRE DE CONSCIENCE 0 = éveillé 1 = réveillé par stimulation orale 2 = réagit à la douleur 3 = mouvements stéréotypés ou rien																				
1b REPONSE AUX 2 QUESTIONS (lieu ? date ?) 0 = répond aux 2 questions 1 = répond à 1 question 2 = répond à 0 question																				
1c REPONSE AUX 2 ORDRES (ex : lever la main, fermer les yeux) 0 = répond aux 2 ordres 1 = répond à 1 ordre 2 = répond à 0 ordre																				
2 REGARD (dans le meilleur cas) 0 = normal 1 = limitation 2 = déviation tonique																				
3 CHAMP VISUEL 0 = normal 1 = quadransopie 2 = hémianopsie 3 = hémianopsie latérale - cécité corticale																				
4 PARALYSIE FACIALE 0 = pas d'asymétrie 1 = PF mineure (asymétrie) 2 = PF centrale (moitié inférieure de la face) 3 = PF totale (pas de mouvement d'un côté de la face)																				
5 MOTRICITE DU BRAS : bras tendu à 90° 0 = normal (> 10 s) 1 = discrète chute avant 10 s 2 = effort contre gravité 3 = ébauche de mouvement 4 = aucun mouvement																				
5a MAIN ECARTEE, DOIGTS TENDUS 0 = reste écartée, doigts tendus > 5 s 1 = reste écartée, doigts tendus < 5 s 2 = extension des doigts impossible																				
6 MOTRICITE JAMBE : genou fléchi à 90° 0 = normale (> 5 s) 1 = discrète chute avant 5 s (sans percuter le lit) 2 = effort contre gravité 3 = ébauche de mouvement 4 = aucun mouvement																				
7 ATAXIE 0 = aucune, non testable 1 = 1 membre 2 = 2 membres																				
8 SENSIBILITE 0 = normale 1 = hypoesthésie 2 = anesthésie																				
9 LANGAGE 0 = normal 1 = réduction du langage 2 = communication impossible (mais non mutique) 3 = mutisme																				
10 DYSARTHRIE 0 = aucun 1 = quelques troubles de l'articulation 2 = discours inintelligible ou mutisme																				
11 NEGLIGENCE 0 = pas d'anomalie 1 = négation partielle du déficit 2 = négation complète du déficit																				
12 TROUBLES OCULOMOTEURS 0 = non 1 = oui																				
13 DEGLUTITON 0 = non 1 = oui																				
TOTAL																				

Annexe 1 : Score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)



Annexe 2 : Polygone de Willis

SFNV SOCIÉTÉ FRANÇAISE NEUROVASCULAIRE **L'AVC NOUS SOMMES TOUS CONCERNÉS !**

+ DE 140 000 VICTIMES D'AVC / an en France
DONT 32 000 AIT*

L'AVC est UNE DES PRINCIPALES CAUSES DE MORTALITÉ en France et dans le monde

1 PERSONNE SUR 6 AURA UN AVC dans sa vie

1/3 DES PATIENTS gardent un HANDICAP

18 ANS **50 ANS** **60 ANS** **75 ANS**

CAS D'AVC -1% 10% près de 90%

FACTEURS DE RISQUE CAUSES : infectieuses, Cardiaques, Maladies artérielles, Maladies du Sang. HYPERTENSION, TABAGISME, CHOLESTÉROL, DIABÈTE, OBÉSITÉ, ARYTHMIE CARDIAQUE. AUMENTENT APRÈS 55 ANS. Facteurs de risque et augmentation : Drogues et Pollution.

MORTALITÉ 10% EN MOYENNE. Une des 10 principales causes de mortalité infantile. 30% de mortalité à 30 jours. 1^{ère} CAUSE DE MORTALITÉ avant le cancer du sein. 3^{ème} CAUSE DE MORTALITÉ 2 à 3 fois de décès que la femme à âge égal.

SÉQUELLES 75% DES SURVIVANTS ONT UN HANDICAP PHYSIQUE. 1 AVC / 2 entraîne un handicap moteur ou un trouble du langage. 40% seulement représentent une activité professionnelle à plein temps.

*AIT : Accident ischémique transitoire (faux AVC)
**Mortalité avec troubles visuels, sensoriels, épileptiques

www.societe-francaise-neurovasculaire.fr / www.accidentvasculairecerebral.fr

Source : *Accident vasculaire cérébral en France : données hospitalières pour l'AF en 2014 et évolutions 2008-2014 (EVS) 17 février 2017, pp. 94-94. // **Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2014 et évolutions 2008-2017 (EVS) 17 février 2017, pp. 95-95.

SFNV SOCIÉTÉ FRANÇAISE NEUROVASCULAIRE **L'AVC NOUS SOMMES TOUS CONCERNÉS !**

L'AVC CHEZ LA FEMME

PLUS DE 18 000 DÉCÈS/AN

CAS D'AVC CHEZ LA FEMME > CHEZ L'HOMME. CAR ELLE VIT PLUS LONGTEMPS. PRÈS DE 55 000 FEMMES HOSPITALISÉES/AN POUR UN AVC

FACTEURS DE RISQUE Migraine avec aura*, Fibrillation atriale, Diabète, Hypertension, Dépression, Stress psycho-social. 3 « MOMENTS » CLÉS DE LA VIE D'UNE FEMME CHANGEMENTS DU STATUT HORMONAL. 1 - PILULE ASSOCIÉE AU TABAC + MIGRAINE AVEC AURA*. 2 - GROSSESSE DEUX FACTEURS EN AUGMENTATION PENDANT CETTE PÉRIODE : HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET MALADIES CARDIAQUES. 3 - MÉNOPAUSE TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUÉS.

MORTALITÉ 1^{ÈRE} CAUSE AVANT LE CANCER DU SEIN

SÉQUELLES 1 AVC SUR 2 ENTRAÎNE UN HANDICAP MOTEUR OU UN TROUBLE DU LANGAGE. Handicaps invisibles : Dépression - Anxiété - Fatigue - Anémie - Troubles sexuels.

*Prégnance avec troubles visuels, sensoriels, épileptiques

www.societe-francaise-neurovasculaire.fr / www.accidentvasculairecerebral.fr

Source : *Accident vasculaire cérébral en France : données hospitalières pour l'AF en 2014 et évolutions 2008-2014 (EVS) 17 février 2017, pp. 94-94. // **Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2014 et évolutions 2008-2017 (EVS) 17 février 2017, pp. 95-95.

SFNV SOCIÉTÉ FRANÇAISE NEUROVASCULAIRE **L'AVC NOUS SOMMES TOUS CONCERNÉS !**

L'AVC CHEZ LES SÉNIORS

75% DES PERSONNES TOUCHÉES PAR UN AVC ONT PLUS DE 65 ANS

PRÈS DE 29 000 DÉCÈS/AN

CAS D'AVC AVANT 75 ANS IL Y A PLUS D'HOMMES > FEMMES. LA TENDANCE S'INVERSE À PARTIR DE 85 ANS PARCE QUE LES FEMMES ONT UNE ESPÉRANCE DE VIE SUPÉRIEURE. + DE 80 000 SÉNIORS DE 65 ANS ET + HOSPITALISÉS / AN

FACTEURS DE RISQUE Hypertension, Tabagisme, Cholestérol, Diabète, Obésité, Arythmie cardiaque

MORTALITÉ DEPUIS 2008 LE TAUX DE MORTALITÉ A DIMINUÉ DE PRÈS DE 13% CHEZ LES SÉNIORS. UNE TENDANCE QUI SE CONFIRME VS LES POPULATIONS PLUS JEUNES.

SÉQUELLES A PARTIR DE 75 ANS RISQUE DE DÉMENCE X3 POUR LES PERSONNES TOUCHÉES PAR UN AVC. L'AVC CONSTITUE LA 2^{ÈME} CAUSE DE DÉMENCE CHEZ LES SÉNIORS

www.societe-francaise-neurovasculaire.fr / www.accidentvasculairecerebral.fr

Source : *Accident vasculaire cérébral en France : données hospitalières pour l'AF en 2014 et évolutions 2008-2014 (EVS) 17 février 2017, pp. 94-94. // **Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2014 et évolutions 2008-2017 (EVS) 17 février 2017, pp. 95-95.

SFNV SOCIÉTÉ FRANÇAISE NEUROVASCULAIRE **L'AVC NOUS SOMMES TOUS CONCERNÉS !**

L'AVC CHEZ L'ENFANT

L'AVC : UNE DES 10 PRINCIPALES CAUSES DE MORTALITÉ INFANTILE

500 à 1 000 CAS PAR AN EN FRANCE

CAS D'AVC - de 1% DES AVC CONCERNENT LES < 18 ANS. RARE : PRÈS D'1 FOIS SUR 2 LES PREMIERS SIGNES NE SONT PAS IMMÉDIATEMENT ASSOCIÉS À L'AVC. 2 PÉRIODES À RISQUE : Néonatal & Adolescence.

CAUSES 50% DES AVC CHEZ L'ENFANT ONT UNE CAUSE INCONNUE. Les causes connues : artères (artériopathie), cardiaques

MORTALITÉ 10% DE MORTALITÉ*

SÉQUELLES 1^{ÈRE} CAUSE DE HANDICAP ACQUIS DE L'ENFANT. 75% des survivants ont un handicap physique et/ou une détérioration des capacités intellectuelles.

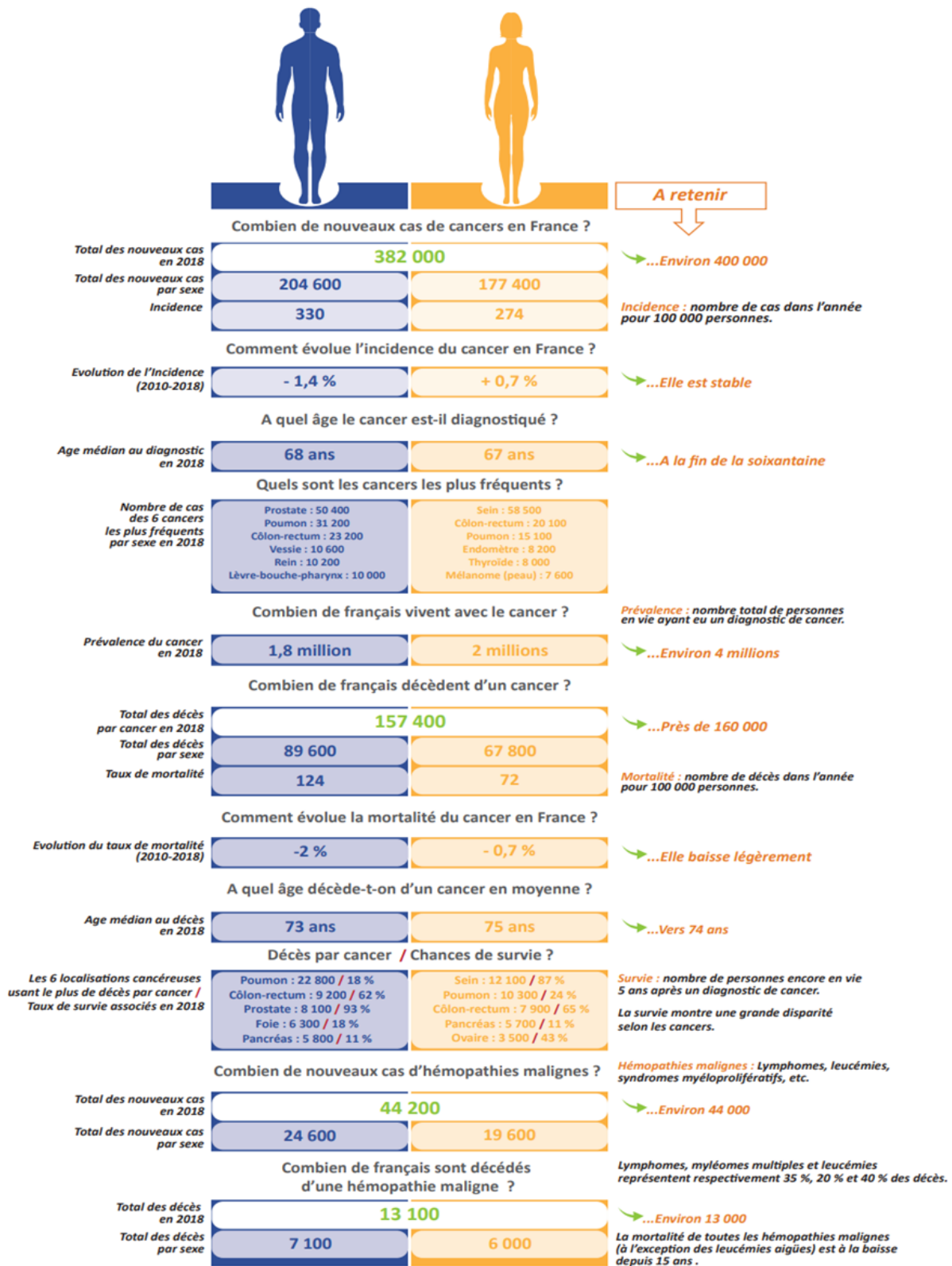
Reconnaitre l'AVC chez l'enfant : PRÉCOCE OU TARDIF : Paralysie unilatérale (hémiplégie), Trouble du langage (aphasie), Crises épileptiques, Retard psychomoteur, difficultés scolaires.

*50% des enfants victimes d'AVC font un second AVC.

www.societe-francaise-neurovasculaire.fr / www.accidentvasculairecerebral.fr

Source : *Accident vasculaire cérébral en France : données hospitalières pour l'AF en 2014 et évolutions 2008-2014 (EVS) 17 février 2017, pp. 94-94. // **Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2014 et évolutions 2008-2017 (EVS) 17 février 2017, pp. 95-95. // *Management and 2 year follow up of children aged 25 days to 17 years hospitalized for a first stroke in France (2009-2007) Arch Pediatr. 2014 Volume 21, Issue 12, December 2014, pp 1205-1205.

Annexe 3 : Campagne nationale française de prévention des AVC de la Société française de Neurologie Vasculaire de 2018



Annexe 4 : Les chiffres clés des cancers en France en 2018 - Ligue contre le Cancer (19)

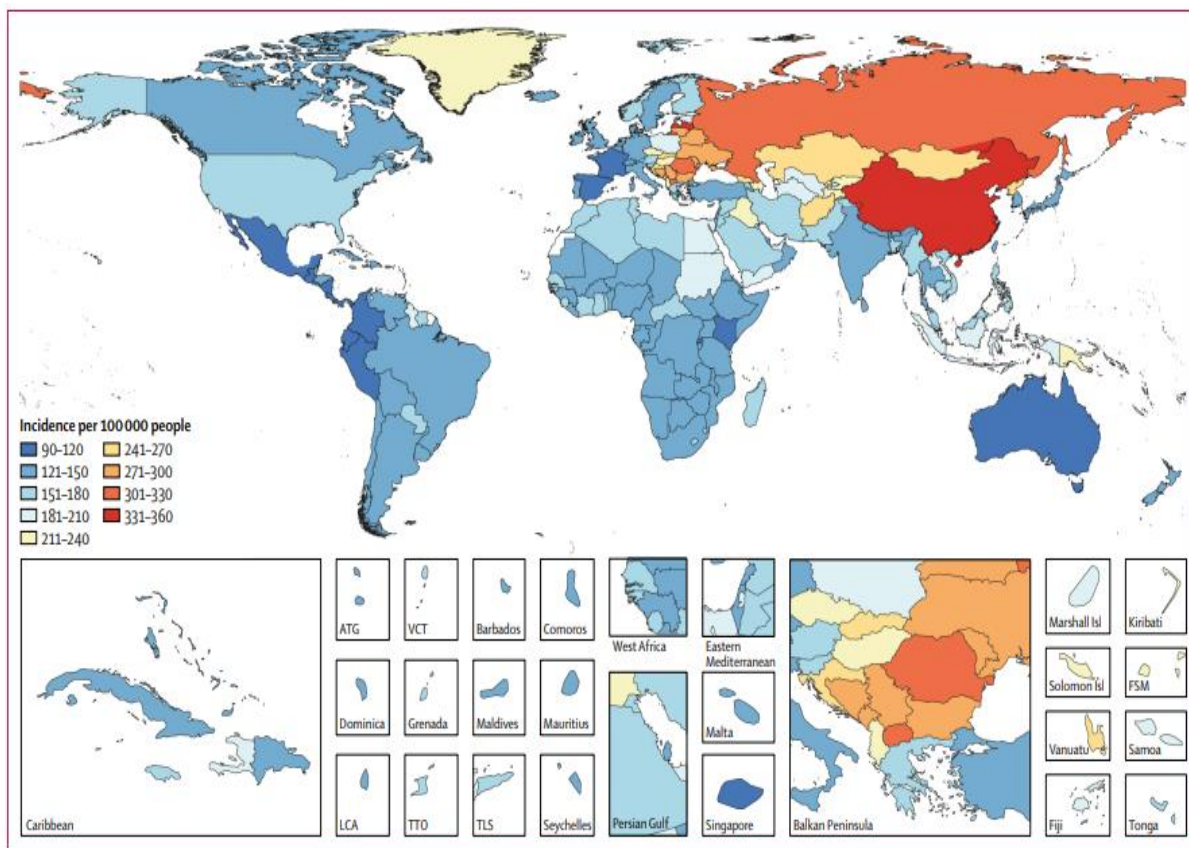
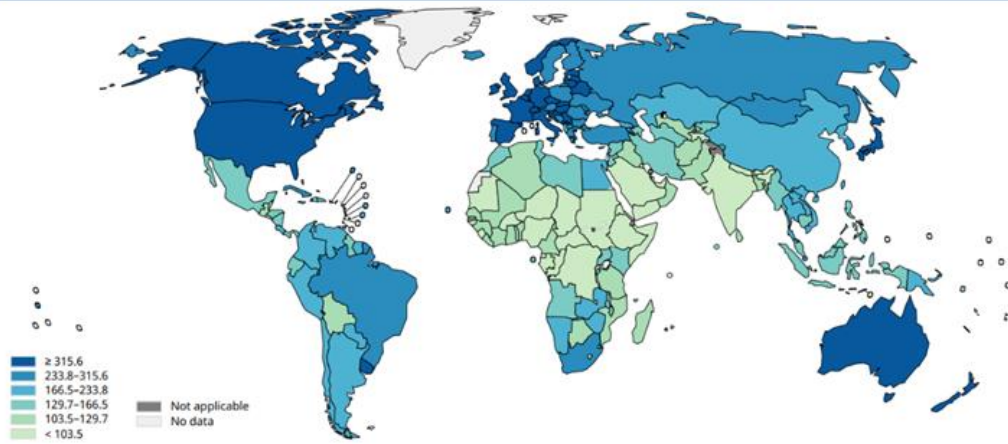


Figure 1: Age-standardised stroke incidence by country, for both sexes, 2016

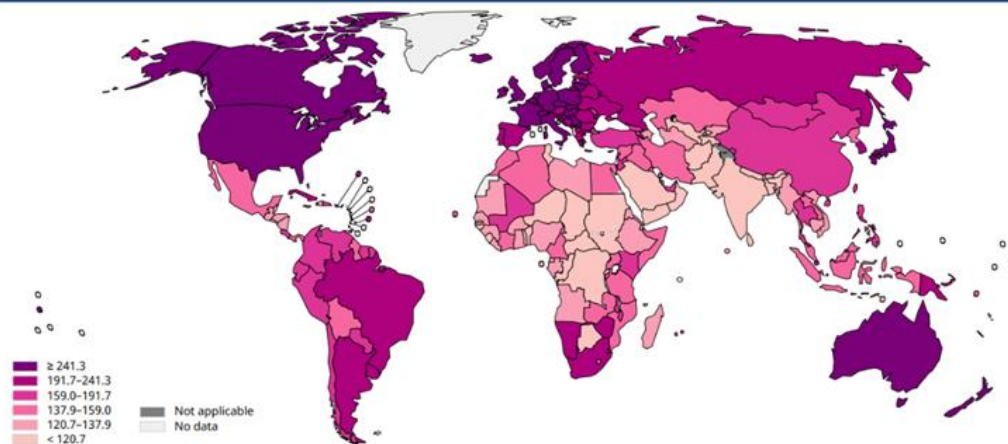
ATG=Antigua and Barbuda. FSM=Federated States of Micronesia. Isl=Islands. LCA=Saint Lucia. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. TLS=Timor-Leste. TTO=Trinidad and Tobago.

Annexe 5 : Incidence des infarctus cérébraux dans le monde, standardisée sur l'âge en 2016 (145)

Age standardized (World) incidence rates, all cancers, males, all ages



Age standardized (World) incidence rates, all cancers, females, all ages

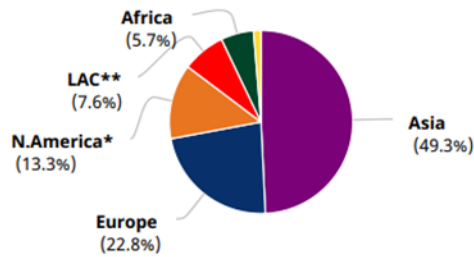


Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: IARC (<https://gco.iarc.fr/today/>)
 World Health Organization

World Health Organization
 © International Agency for Research on Cancer 2020

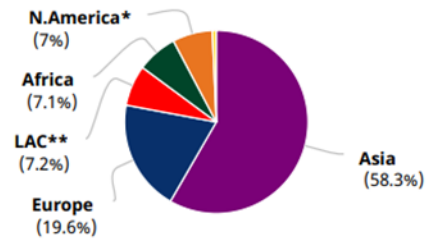
Annexe 6 : Incidence des cancers dans le monde, standardisée sur l'âge, selon le sexe dans 185 pays en 2020 (23)

Incidence, both sexes



	Population	Number
Asia	9 503 710	
Europe	4 398 443	
*Northern America	2 556 862	
**Latin America and the Caribbean	1 470 274	
Africa	1 109 209	
Oceania	254 291	
Total	19 292 789	

Mortality, both sexes



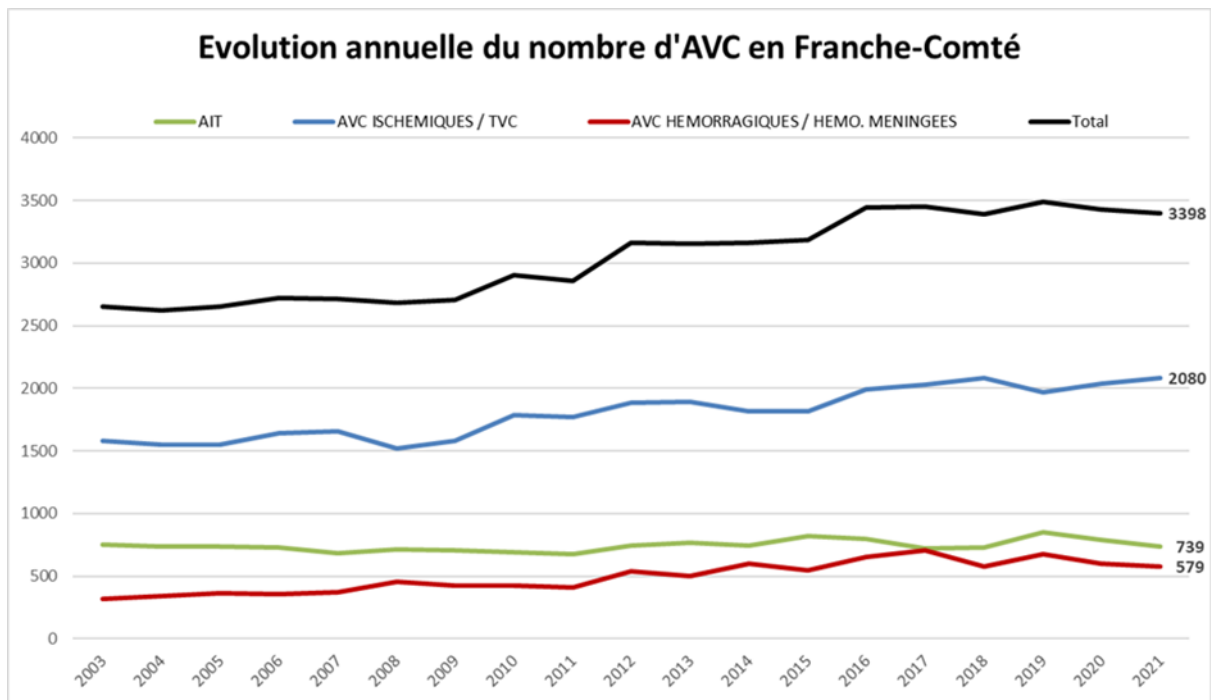
	Population	Number
Asia	5 809 431	
Europe	1 955 231	
**Latin America and the Caribbean	713 414	
Africa	711 429	
*Northern America	699 274	
Oceania	69 354	
Total	9 958 133	

[The Global Cancer Observatory](#) - All Rights Reserved, December, 2020.

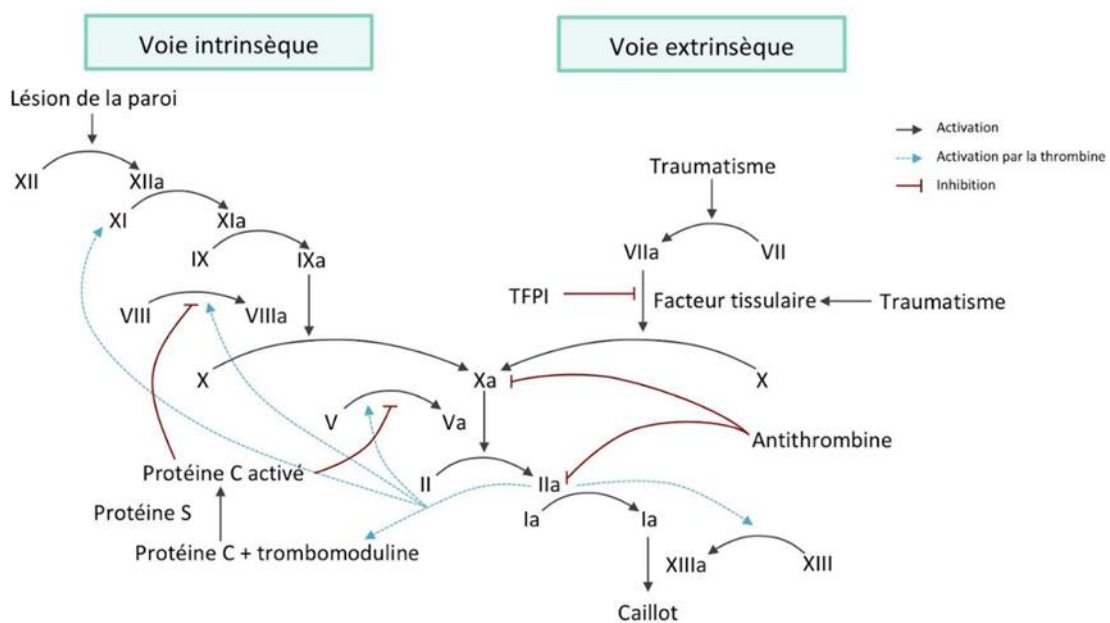
Annexe 7 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers dans le monde, en décembre 2020 (26)

	France		Monde	
	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>
Incidence	Prostate Poumon Colorectal	Sein Colorectal Poumon	Poumon Prostate Colorectal	Sein Colorectal Poumon
Mortalité	Poumon Colorectal Prostate	Sein Poumon Colorectal	Poumon Foie Colorectal	Sein Poumon Colorectal

Annexe 8 : Synthèse des cancers solides les plus fréquents et les plus mortels en France et dans le monde en termes d'incidence et de mortalité en 2018



Annexe 9 : Nouveaux cas d'infarctus cérébraux en Franche-Comté entre 2003 et 2021 (Réseau RUN-AVC)



Annexe 10 : La cascade de la coagulation

TABLE 1. TOAST Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke

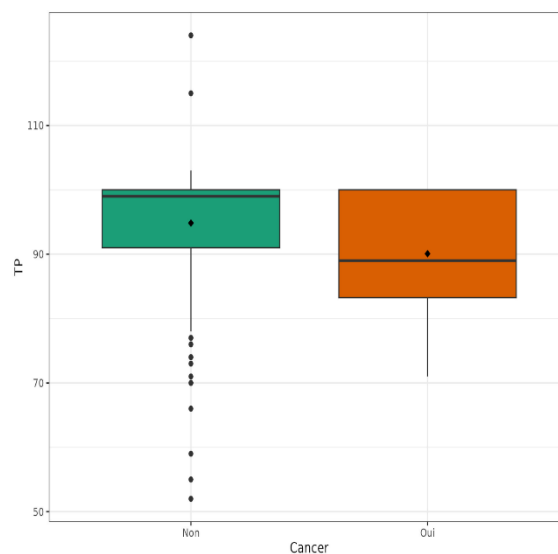
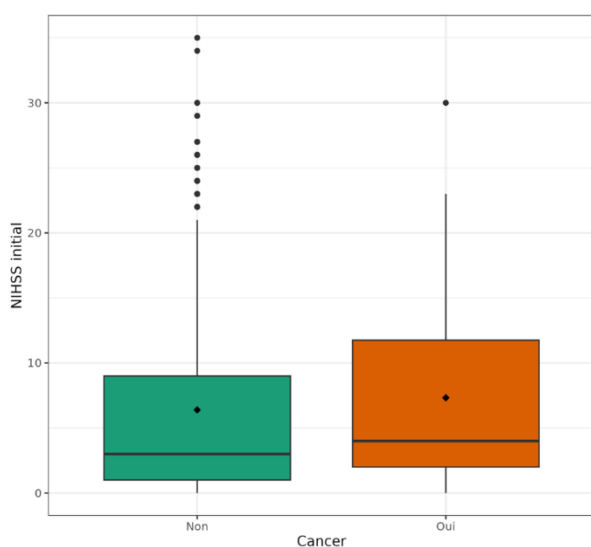
- Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*
- Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*
- Small-vessel occlusion (lacune)*
- Stroke of other determined etiology*
- Stroke of undetermined etiology
 - a. Two or more causes identified
 - b. Negative evaluation
 - c. Incomplete evaluation

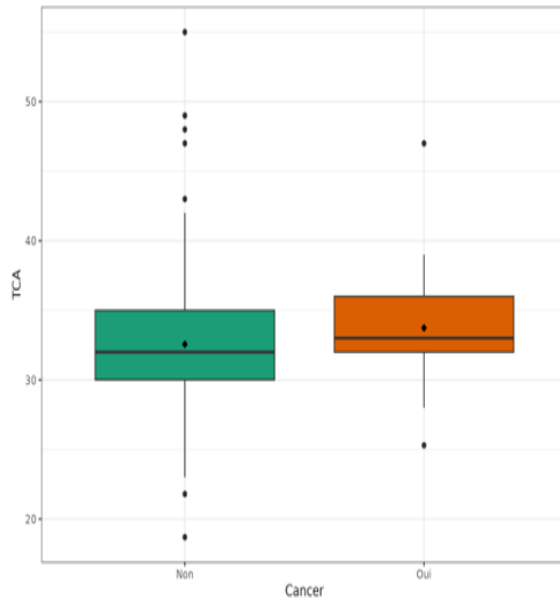
TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.
 *Possible or probable depending on results of ancillary studies.

Annexe 11 : La classification TOAST (78)

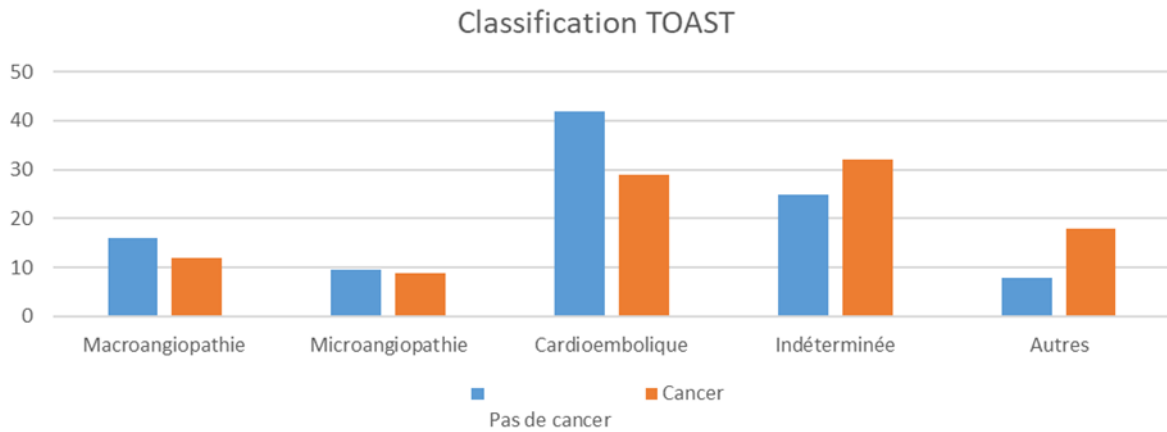
Cardiopathies à risque embolique élevé	Cardiopathies à risque modéré ou mal déterminé
Prothèse valvulaire mécanique	Rétrécissement mitral sans fibrillation atriale
Rétrécissement mitral avec fibrillation atriale	Rétrécissement aortique calcifié
Fibrillation atriale avec facteur de risque associé	Calcifications annulaires mitrales
Thrombus dans l'atrium ou le ventricule gauche	Bioprothèse valvulaire
Maladie de l'atrium	Foramen ovale perméable
Infarctus du myocarde récent (< 4 semaines)	Anévrisme du septum interauriculaire
Akinésie segmentaire étendue du ventricule gauche	Endocardite non bactérienne
Cardiomyopathie dilatée	
Endocardite infectieuse	
Myxome de l'atrium	

Annexe 12 : Classification des cardiopathies à risque emboligène élevé ou modéré ou mal déterminé





Annexe 13 : Boîtes à moustache comparant le TP, le TCA et le NIHSS dans le groupe M (cancer) et non M (absence de cancer)

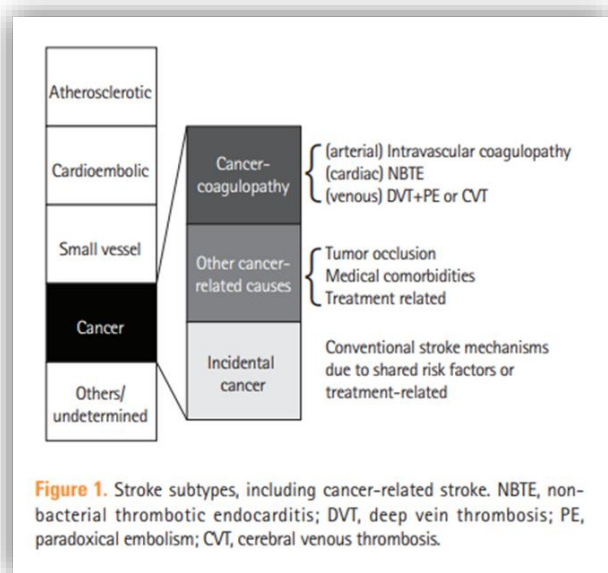


Annexe 14 : Diagramme en barre de la classification TOAST dans le groupe M (cancer) et le groupe non M (absence de cancer)

Localisation	Population		Par sexe et tranche d'âge							
	Effectif	%	Hommes				Femmes			
			[0;70[[70 et +]		[0;70[[70 et +]	
Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Colon-rectum	1291	9,0	344	9,2	385	9,2	227	6,9	335	10,9
Estomac	241	1,7	86	2,3	89	2,1	28	0,8	38	1,2
Foie	354	2,5	131	3,5	142	3,4	29	0,9	52	1,7
Hémopathie	1588	11,1	403	10,8	490	11,7	288	8,7	407	13,2
Mélanome	490	3,4	120	3,2	122	2,9	165	5,0	83	2,7
Autre tumeur de la peau	63	0,4	12	0,3	29	0,7	4	0,1	18	0,6
Spinocellulaire	1133	7,9	128	3,4	547	13,1	83	2,5	375	12,2
Poumon	1385	9,7	459	12,3	449	10,7	273	8,3	204	6,6
Prostate	1941	13,6	968	25,9	973	23,3	-	-	-	-
Rein	362	2,5	135	3,6	112	2,7	56	1,7	59	1,9
SNC	467	3,3	121	3,2	63	1,5	167	5,1	116	3,8
Sein	1896	13,3	9	0,2	11	0,3	1196	36,2	680	22,1
Thymus – cœur – autre	25	0,2	12	0,3	5	0,1	5	0,2	3	0,1
Col de l'utérus	115	0,8	-	-	-	-	89	2,7	26	0,8
Corps de l'utérus	265	1,9	-	-	-	-	135	4,1	130	4,2
Vessie-voie-urinaire	523	3,7	131	3,5	282	6,7	30	0,9	80	2,6
Total*	14296	100	3732	100	4180	100	3301	100	3083	100

Annexe 15 : Répartition des localisations de cancer par sexe et par tranche d'âge à partir du registre des tumeurs du Doubs de 2017 à 2020

**Toutes les localisations ne sont pas présentes dans ce tableau.*



- Large-artery atherosclerosis
- Cardioembolism
- Small-vessel occlusion
- Stroke of other/ undetermined determined etiology
- Cancer
 - Cancer-related hypercoagulability
 - * Intravascular coagulopathy
 - * NBTE
 - * Paradoxical embolism
 - Non-coagulopathy coexisting with cancer
 - * Non-stenotic atherosclerosis
 - * Abnormal platelet aggregation
 - * Tumor compression and tumor complications

Annexe 16 : Propositions de classification des IC selon le mécanisme pathogène : A gauche, une classification proposée en 2020 (72) et à droite, une classification appelée TOAST modifiée proposée en 2022 (54)

BIBLIOGRAPHIE

1. Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer. *J Neurol Sci.* 15 juill 2007;258(1-2):80-3.
2. Borowski A, Ghodsizad A, Gams E. Stroke as a first manifestation of ovarian cancer. *J Neurooncol.* févr 2005;71(3):267-9.
3. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2012;9(8):437-49.
4. Suvorava N, Richmond S, Patel N, Bell B, Mesa H. Between a rock and a hard place: Between a rock and a hard place. *Am J Hematol.* mars 2016;91(3):351-3.
5. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 15 sept 2007;110(6):1723-9.
6. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 30 oct 2022]. Accidents vasculaires cérébraux. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/accidents-vasculaires-c%C3%A9r%C3%A9braux>
7. Score NIHSS [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/calculateurs/NIHSS.html>
8. Inserm [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Accident vasculaire cérébral (AVC) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>
9. Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Qu'est-ce que le cancer ? Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/26088_quest-ce-que-le-cancer
10. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_830203/fr/accident-vasculaire-cerebral-prise-en-charge-precoce-alerte-phase-prehospitaliere-phase-hospitaliere-initiale-indications-de-la-thrombolyse
11. Les risques de décès un an après un accident vasculaire cérébral | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/les-risques-de-deces-un-apres-un-accident-vasculaire-cerebral>
12. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 4 août 2023]. L'accident vasculaire cérébral. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/l-accident-vasculaire-cerebral>
13. IdF FA. Les AVC en chiffres [Internet]. France AVC IdF. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://franceavc-idf.fr/generalites-sur-lavc/lavc-en-chiffres/>
14. sfnv [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Campagne Presse SFNV 2018 - AVC, Nous sommes tous concernés. Disponible sur: <https://www.societe-francaise-neurovasculaire.fr/avc-nous-sommes-tous-concernes>
15. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
16. info-cancers-2018.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/info-cancers-2018.pdf>
17. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>

18. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas JL. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *médecine/sciences*. 1 août 2009;25(8-9):727-32.
19. Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Les chiffres clés du cancer en France. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/26089_les-chiffres-cles-des-cancers
20. WHO EMRO | Accident vasculaire cérébral | Thèmes de santé [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.emro.who.int/fr/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
21. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 - PubMed [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575491/>
22. Les cancers en chiffres [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres>
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
24. Cancer : plus de 19 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020 | ONU Info [Internet]. 2020 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1084572>
25. Cancer [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>
26. 39-All-cancers-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
27. DP_AVC_Urgence_2015.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Le_CHRU/Espace_presse/DP_CP_2015/DP_AVC_Urgence_2015.pdf
28. 3A_2019_Est_Reg-Dep-Inc_MortaparCancer_FicheReg27_BFC.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Recherche/acteurs_de_la_recherche/RegistreTumeursDoubs/Documents/menu3/3A_2019_Est_Reg-Dep-Inc_MortaparCancer_FicheReg27_BFC.pdf
29. 3A_Rapport_Epidemio_Cancer_Franche-Comte_1980-2010.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Recherche/acteurs_de_la_recherche/RegistreTumeursDoubs/Documents/menu3/3A_Rapport_Epidemio_Cancer_Franche-Comte_1980-2010.pdf
30. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Bourgogne-Franche-Comté [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/bourgogne-franche-comte/documents/rapport-synthese/2019/estimations-regionales-et-departementales-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancers-en-france-2007-2016-bourgogne-franche-comte>
31. Bulletin_Registre_2021_2022.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/fileadmin/user_upload/MEDIATHEQUE/Recherche/acteurs_de_la_recherche/RegistreTumeursDoubs/Documents/pdf/Bulletin_Registre_2021_2022.pdf
32. CHU - Registre des tumeurs du Doubs [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr/la-recherche/les-acteurs-de-la-recherche-au-chu/registre-des-tumeurs-du-doubs.html>
33. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke*. juill 2017;48(7):1744-51.
34. Panorama des cancers en France_2021.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e->

cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf

35. Jiang J, Shang X, Zhao J, Cao M, Wang J, Li R, et al. Score for Predicting Active Cancer in Patients with Ischemic Stroke: A Retrospective Study. *BioMed Res Int.* 2021;2021:5585206.
36. Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Kvistad CE. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2018;45(1-2):42-7.
37. Sun B, Fan S, Li Z, Guo W, Liu L, Zhou Y, et al. Clinical and Neuroimaging Features of Acute Ischemic Stroke in Cancer Patients. *Eur Neurol.* 2016;75(5-6):292-9.
38. Ohara T, Farhoudi M, Bang OY, Koga M, Demchuk AM. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. *Int J Stroke.* févr 2020;15(2):122-31.
39. Navi BB, Sherman CP, Genova R, Mathias R, Lansdale KN, LeMoss NM, et al. Mechanisms of Ischemic Stroke in Patients with Cancer: A Prospective Study. *Ann Neurol.* juill 2021;90(1):159-69.
40. Ito S, Ueda A, Murate K, Hirota S, Fukui T, Ishikawa T, et al. Differentiation of cancer from atrial fibrillation in patients with acute multifocal stroke. *J Neurol Sci.* 15 sept 2016;368:344-8.
41. Wang JY, Zhang GJ, Zhuo SX, Wang K, Hu XP, Zhang H, et al. D-dimer >2.785 µg/ml and multiple infarcts ≥3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neurol Res.* nov 2018;40(11):948-54.
42. Guo YJ, Chang MH, Chen PL, Lee YS, Chang YC, Liao YC. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* avr 2014;23(4):e249-254.
43. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke.* nov 2012;43(11):3029-34.
44. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, et al. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated d-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer: Cancer-associated ischemic stroke. *Geriatr Gerontol Int.* juill 2012;12(3):468-74.
45. Seok JM, Kim SG, Kim JW, Chung CS, Kim GM, Lee KH, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* août 2010;68(2):213-9.
46. Shin YW, Lee ST, Jung KH, Kim DY, Park CK, Kim TM, et al. Predictors of survival for patients with cancer after cryptogenic stroke. *J Neurooncol.* juin 2016;128(2):277-84.
47. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Demchuk AM, Kim Y, et al. D-dimer as a predictor of early neurologic deterioration in cryptogenic stroke with active cancer. *Eur J Neurol.* janv 2017;24(1):205-11.
48. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* févr 2002;86(3):389-95.
49. Woock M, Martinez-Majander N, Seiffge DJ, Selvik HA, Nordanstig A, Redfors P, et al. Cancer and stroke: commonly encountered by clinicians, but little evidence to guide clinical approach. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221106362.
50. Hasegawa Y, Setoguchi T, Sakaida T, Iuchi T. Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2020;41(5):1245-50.
51. Falanga A, Rickles F. Pathophysiology of the Thrombophilic State in the Cancer Patient. *Semin Thromb Hemost.* avr 1999;25(02):173-82.
52. Kwaan HC, Lindholm PF. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer. *Semin Thromb Hemost.* juin 2019;45(04):413-22.
53. Eilertsen KE, Østerud B. Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology.
54. Chen YJ, Dong RG, Zhang MM, Sheng C, Guo PF, Sun J. Cancer-related stroke: Exploring personalized therapy strategies. *Brain Behav.* sept 2022;12(9):e2738.

55. Reddel CJ, Tan CW, Chen VM. Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences. *Cancers*. 16 janv 2019;11(1):E100.
56. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and Cancer- A Complicated Relationship. 2015;
57. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients.
58. Yu JL, Rak JW. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost*. nov 2004;2(11):2065-7.
59. Gerotziapas GT, Galea V, Mbemba E, Khaterchi A, Sassi M, Baccouche H, et al. Tissue factor over-expression by human pancreatic cancer cells BXPC3 is related to higher prothrombotic potential as compared to breast cancer cells MCF7. *Thromb Res*. juin 2012;129(6):779-86.
60. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* *EJSO*. juin 2003;29(5):417-22.
61. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, Delbosc S, Boisseau W, Deschildre C, et al. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. mars 2018;49(3):754-7.
62. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Kim SJ, Cho YH, Kim GM, et al. Cancer Cell-Derived Extracellular Vesicles Are Associated with Coagulopathy Causing Ischemic Stroke via Tissue Factor-Independent Way: The OASIS-CANCER Study. *Rodrigues ML, éditeur. PLOS ONE*. 18 juill 2016;11(7):e0159170.
63. Thomas GM, Panicot-Dubois L, Lacroix R, Dignat-George F, Lombardo D, Dubois C. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J Exp Med*. 31 août 2009;206(9):1913-27.
64. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 15 sept 2003;112(6):853-62.
65. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*. 13 oct 2011;118(15):4015-23.
66. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, Varki A. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci*. 4 août 1998;95(16):9325-30.
67. Demers M, Wagner D. NETosis: A New Factor in Tumor Progression and Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 3 mars 2014;40(03):277-83.
68. Bang OY, Chung JW, Cho YH, Oh MJ, Seo WK, Kim GM, et al. Circulating DNAs, a Marker of Neutrophil Extracellular Traposis and Cancer-Related Stroke: The OASIS-Cancer Study. *Stroke*. oct 2019;50(10):2944-7.
69. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. janv 1985;64(1):16-35.
70. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand*. janv 2009;119(1):1-16.
71. Rogers L. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Semin Neurol*. juill 2010;30(03):311-9.
72. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ, et al. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 31 janv 2020;22(1):1-10.
73. Merkler AE, Navi BB, Singer S, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Diagnostic yield of echocardiography in cancer patients with ischemic stroke. *J Neurooncol*. mai 2015;123(1):115-21.
74. Taylor F, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation: On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost*. 2001;86(11):1327-30.

75. Bonnet L, Raposo N, Blot-Souletie N, Faruch Bilfeld M, Chollet F, Mazière J, et al. Stroke Caused by a Pulmonary Vein Thrombosis Revealing a Metastatic Choriocarcinoma. *Circulation*. 9 juin 2015;131(23):2093-4.
76. Intracerebral-hemorrhage-caused-by-a-neoplastic-aneurysm-from-small-cell-lung-carcinoma-case-report.pdf.
77. Taccone FS, Salmon I, Marechal R, Blecic SA. Paraneoplastic vasculitis of central nervous system presenting as recurrent cryptogenic stroke. *Int J Clin Oncol*. avr 2007;12(2):155-9.
78. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. janv 1993;24(1):35-41.
79. Navi BB, Singer S, Merkle AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke*. août 2014;45(8):2292-7.
80. Giray S, Sarica FB, Arlier Z, Bal N. Recurrent ischemic stroke as an initial manifestation of an concealed pancreatic adenocarcinoma: Trousseau's syndrome. *Chin Med J (Engl)*.
81. Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, Chung PW, Park KY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke*. avr 2010;41(4):798-801.
82. Hong CT, Tsai LK, Jeng JS. Patterns of acute cerebral infarcts in patients with active malignancy using diffusion-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;28(4):411-6.
83. Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, Næss H. Prior Cancer in Patients with Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mai 2014;23(5):919-25.
84. Lin J, Wu S, Xu R, Shi Q, Tian C, Cui F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Lung Cancer-Associated Acute Ischemic Stroke. *BioMed Res Int*. 18 déc 2019;2019:1-7.
85. Zhang YY, Chan DKY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand*. déc 2006;114(6):378-83.
86. Kneihsl M, Enzinger C, Wünsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol*. janv 2016;263(1):150-6.
87. Taccone FS, Jeanette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. août 2008;17(4):169-74.
88. Cutting S, Wettengel M, Connors JJ, Ouyang B, Busl K. Three-Month Outcomes Are Poor in Stroke Patients with Cancer Despite Acute Stroke Treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. avr 2017;26(4):809-15.
89. Réseau des Urgences Neurologiques de Franche-Comté [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.fc-sante.fr/run-fc/>
90. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PloS One*. 2012;7(9):e44959.
91. Logiciel de biostatistique en ligne - statistiques médicales | pvalue.io [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.pvalue.io/fr/>
92. Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, Næss H. Cancer-Associated Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. déc 2015;5(3):107-13.
93. Quintas S, Rogado J, Gullón P, Pacheco-Barcia V, Dotor García-Soto J, Reig-Roselló G, et al. Predictors of unknown cancer in patients with ischemic stroke. *J Neurooncol*. mai 2018;137(3):551-7.
94. Jacob L, Kostev K. Cancer risk in stroke survivors followed for up to 10 years in general practices in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. avr 2019;145(4):1013-20.
95. Rioux B, Gioia LC, Keezer MR. Risk of Cancer Following an Ischemic Stroke in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mars 2022;49(2):225-30.

96. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol.* avr 2016;3(4):280-7.
97. Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* oct 2013;22(7):1146-50.
98. de la Aleja JG, Martínez-Salio A, Benito-León J. Association between Incident Cancer and Subsequent Stroke. *Ann Neurol.* oct 2015;78(4):660.
99. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.* août 2017;70(8):926-38.
100. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer.* août 2012;48(12):1875-83.
101. Chen PC, Muo CH, Lee YT, Yu YH, Sung FC. Lung Cancer and Incidence of Stroke: A Population-Based Cohort Study. *Stroke.* nov 2011;42(11):3034-9.
102. Erichsen R, Sværke C, Sørensen HT, Sandler RS, Baron JA. Risk of Colorectal Cancer in Patients with Acute Myocardial Infarction and Stroke: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 nov 2013;22(11):1994-9.
103. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 21 févr 2019;133(8):781-9.
104. Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, Feijen EAM, Kremer LC, Border WL, et al. Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 1 janv 2018;36(1):44-52.
105. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F, et al. Sustained Inflammation Due to Nuclear Factor-Kappa B Activation in Irradiated Human Arteries. *J Am Coll Cardiol.* mars 2010;55(12):1227-36.
106. van Aken ESM, van der Laan HP, Bijl HP, Van den Bosch L, van den Hoek JGM, Dieters M, et al. Risk of ischaemic cerebrovascular events in head and neck cancer patients is associated with carotid artery radiation dose. *Radiother Oncol.* avr 2021;157:182-7.
107. Delanian S. Is radiation-induced arteriopathy in long-term breast cancer survivors an underdiagnosed situation?: Critical and pragmatic review of available literature. *Radiother Oncol.* avr 2021;157:163-74.
108. Hung SK, Lee MS, Chiou WY, Lee CC, Chen YC, Lai CL, et al. High Incidence of Ischemic Stroke Occurrence in Irradiated Lung Cancer Patients: A Population-Based Surgical Cohort Study. *Minna JD, éditeur. PLoS ONE.* 7 avr 2014;9(4):e94377.
109. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack After Head and Neck Radiotherapy: A Review. *Stroke.* sept 2011;42(9):2410-8.
110. Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: A retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* févr 2006;108(2):150-6.
111. Seet RCS, Rabinstein AA, Lindell PE, Uhm JH, Wijdicks EF. Cerebrovascular Events After Bevacizumab Treatment: An Early and Severe Complication. *Neurocrit Care.* déc 2011;15(3):421-7.
112. Zuo PY, Chen XL, Liu YW, Xiao CL, Liu CY. Increased Risk of Cerebrovascular Events in Patients with Cancer Treated with Bevacizumab: A Meta-Analysis. *Coleman WB, éditeur. PLoS ONE.* 15 juill 2014;9(7):e102484.
113. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* janv 2010;49(3):287-97.
114. Psimaras D, Bompaire F, Taillia H, Ricard D, Taillibert S. Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées. *Bull Cancer (Paris).* sept 2012;99(9):851-63.

115. Mirault T. Complications vasculaires des thérapies ciblées en pathologie tumorale. *JMV-J Médecine Vasc.* mars 2017;42(2):97.
116. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. CME Stroke in patients with cancer.
117. Kassubek R, Bullinger L, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Althaus K, et al. Identifying ischemic stroke associated with cancer: a multiple model derived from a case-control analysis. *J Neurol.* avr 2017;264(4):781-91.
118. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A, D'Amore C, et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thromb Res.* mai 2018;165:33-7.
119. Uemura J, Kimura K, Sibazaki K, Inoue T, Iguchi Y, Yamashita S. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. *Eur Neurol.* 2010;64(3):140-4.
120. Kim JM, Jung KH, Park KH, Lee ST, Chu K, Roh JK. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study. *J Neurooncol.* févr 2013;111(3):295-301.
121. Owusu-Guha J, Guha A, Miller PE, Pawar S, Dey AK, Ahmad T, et al. Contemporary utilization patterns and outcomes of thrombolytic administration for ischemic stroke among patients with cancer. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* févr 2021;16(2):150-62.
122. Dammacco F, Vacca A, Procaccio P, Ria R, Marech I, Racanelli V. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin Exp Med.* mai 2013;13(2):85-97.
123. Rioux B, Touma L, Nehme A, Gore G, Keezer MR, Gioia LC. Frequency and predictors of occult cancer in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* janv 2021;16(1):12-9.
124. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, et al. Cancer in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* juin 2015;46(6):1601-6.
125. Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L, Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol.* sept 2009;94(2):221-6.
126. Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The Activity of Malignancy May Determine Stroke Pattern in Cancer Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* avr 2015;24(4):778-83.
127. Tybjerg AJ, Babore AD, Olsen TS, Andersen KK. Types of occult cancer in stroke and the relation to smoking. *Acta Neurol Scand.* nov 2020;142(5):486-92.
128. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* juin 2004;2(6):876-81.
129. Romeiro AC, Valadas A, Marques J. Acute Ischemic Stroke on Cancer Patients, a Distinct Etiology? A Case-Control Study. *Acta Médica Port.* 11 sept 2015;28(5):613-8.
130. Cocho D, Gendre J, Boltes A, Espinosa J, Ricciardi AC, Pons J, et al. Predictors of Occult Cancer in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* juin 2015;24(6):1324-8.
131. Sheng B, Fong MK, Chu YP, Cheong APYY, Teng SKY, Chu JPS, et al. Stroke and Cancer: Misfortunes Never Come Singularly. *Int J Stroke.* août 2013;8(6):E30-E30.
132. Schwarzbach CJ, Fatar M, Eisele P, Ebert AD, Hennerici MG, Szabo K. DWI Lesion Patterns in Cancer-Related Stroke - Specifying the Phenotype. *Cerebrovasc Dis Extra.* 30 oct 2015;5(3):139-45.
133. Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of Acute Multiple Brain Infarction on Diffusion-Weighted Imaging.
134. Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology.* 1 juill 2014;83(1):26-33.
135. Babore AD, Tybjerg AJ, Andersen KK, Olsen TS. Occult lung cancer manifesting within the first year after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* sept 2020;29(9):105023.
136. Bentsen L, Christensen A, Havsteen I, Hansen H, Ovesen C, Christensen H. Frequency of new pulmonary neoplasm incidentally detected by computed tomography

- angiography in acute stroke patients-a single-center study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* mai 2015;24(5):1008-12.
137. 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.* juin 2004;2(6):884-9.
138. Cancer colorectal : participation aux tests de dépistage 2021-2022 | Santé publique France [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/cancer-colorectal-un-taux-de-participation-aux-tests-de-depistage-stable-en-2021-2022>
139. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2021-2022 et évolution depuis 2005 [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2021-2022-et-evolution-depuis-2005>
140. Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>
141. Salazar-Camelo RA, Moreno-Vargas EA, Cardona AF, Bayona-Ortiz HF. Ischemic stroke: A paradoxical manifestation of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2021;157:103181.
142. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol.* mai 2018;83(5):873-83.
143. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, et al. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* déc 2017;26(12):2976-80.
144. Navi BB, Marshall RS, Bobrow D, Singer S, Stone JB, DeSancho MT, et al. Enoxaparin vs Aspirin in Patients With Cancer and Ischemic Stroke: The TEACH Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 mars 2018;75(3):379.
145. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* mai 2019;18(5):439-58.

PLAN DÉTAILLÉ

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
I. INTRODUCTION	5
1) Historique	5
2) Généralités	5
a) Infarctus cérébral.....	5
b) Cancer	6
3) Epidémiologie	7
a) En France	7
b) Dans le monde.....	8
c) En Franche-Comté.....	10
4) Facteurs de risque.....	12
a) Facteurs risques traditionnels des infarctus cérébraux	12
b) Facteurs de risque des cancers.....	12
c) Facteurs de risque communs aux deux pathologies	12
d) Recherche de facteurs prédictifs : les D-dimères	13
5) Physiopathologie : l'hypercoagulabilité en contexte de cancer.....	14
a) Activation de la cascade de la coagulation	14
b) Libération de facteurs procoagulants et de cytokines	16
c) Modification des propriétés des autres cellules	17
6) Etiologie des infarctus cérébraux en contexte de cancer	18
7) Rationnel de l'étude	22
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	25
1) Population de l'étude	25
2) Source de données.....	25
3) Diagramme de flux.....	27
4) Données recueillies.....	28
5) Analyses statistiques	30
III. RÉSULTATS.....	31
1) Fréquence des cancers dans les deux ans suivant un infarctus cérébral	31
2) Caractéristiques des cancers.....	32
a) Localisation	32
b) Type histologique	32
c) Présence de métastases au diagnostic	32
3) Caractéristiques des deux groupes : recherche de facteurs prédictifs de cancer	33
a) Caractéristiques épidémiologiques, comorbidités	33
b) Caractéristiques biologiques	35
c) Caractéristiques de l'infarctus cérébral.....	35
4) Devenir des patients	37
IV. DISCUSSION.....	39
1) Nouveaux diagnostics de cancer chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral.....	39
2) Cancer actif et infarctus cérébral.....	40
3) Caractéristiques des cancers.....	42
4) Facteurs prédictifs de cancer	44
5) En pratique : Que pouvons-nous proposer aux patients pris en charge pour infarctus cérébral ?.....	48
a) La recherche de cancer pour tout patient	48

b) La réalisation d'examens complémentaires en cas de symptômes	49
c) Le rappel de l'importance de la prévention	50
6) Les points forts et les limites de l'étude.....	51
7) Quelles perspectives thérapeutiques pour ces patients ?	52
V. CONCLUSION	55
ANNEXES	57
BIBLIOGRAPHIE.....	69

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : LERICHE Astrid, née FAYOLLE

Thèse soutenue le : 20 octobre 2023

Titre de la thèse : Fréquence, caractéristiques et facteurs prédictifs des cancers diagnostiqués dans les deux ans suivant un infarctus cérébral : une étude rétrospective réalisée au CHU de Besançon (STROKANCER)

Résumé :

Introduction : Un infarctus cérébral peut être la première manifestation d'un cancer. L'hypercoagulabilité semble jouer un rôle majeur. A ce jour, aucun marqueur ou score n'est utilisé en pratique clinique pour déterminer la pertinence de la recherche d'un éventuel cancer chez un patient ayant présenté un infarctus cérébral. L'objectif principal de notre étude est de déterminer la fréquence de diagnostic de cancer dans les deux ans suivant un infarctus cérébral au sein de notre population. Les objectifs secondaires consistent à décrire la localisation, le type histologique, le stade et la durée au bout de laquelle le diagnostic de cancer est établi. D'autre part, nous allons analyser les caractéristiques clinico-bio-radiologiques des patients ayant présenté un infarctus cérébral afin d'évaluer si certaines d'entre elles pourraient orienter vers une malignité méconnue associée.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective, observationnelle, monocentrique, concernant les patients ayant présenté un infarctus cérébral entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019, pris en charge au CHU de Besançon, habitant dans le département du Doubs (25), répertoriés dans la base de données du Réseau des urgences neurologiques de Franche-Comté (Réseau RUN-FC).

Résultats : Notre analyse portait sur 679 patients, en majorité des hommes (57%), d'un âge moyen de 70,5 ans. Un diagnostic de cancer a été posé chez 34 (5%) de ces patients dans les deux ans ayant suivi l'infarctus cérébral, dont pour un tiers d'entre eux dans le premier mois suivant l'infarctus cérébral. Les localisations préférentielles des cancers étaient le poumon (26%) et le côlon (15%). Concernant la nature des lésions, celles-ci étaient majoritairement des adénocarcinomes (41%), souvent découverts à un stade métastatique (52%). Seul un TP abaissé s'est avéré être un marqueur significatif de survenue de cancer dans notre étude. Toutefois, il semblait exister une tendance à un surrisque de cancer en cas d'intoxication éthylo-tabagique, d'antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, en cas de CRP ou de NIHSS élevés à l'admission ou d'infarctus cérébraux intéressant plusieurs circulations artérielles.

Conclusion : La découverte d'un cancer après un infarctus cérébral n'est pas événement rare. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués sont des adénocarcinomes du poumon et du colon, souvent précocement après l'infarctus cérébral et à un stade déjà avancé.

Lors de l'hospitalisation pour infarctus cérébral, la prise en considération des données clinico-bio-radiologiques de l'admission, notamment des marqueurs de coagulation apparaît judicieuse pour dépister un éventuel cancer quelle que soit l'étiologie de l'infarctus cérébral. Ces marqueurs doivent être complémentaires d'une recherche de signes généraux évocateurs de cancer. La prévention secondaire et les dépistages organisés doivent également être mis en œuvre.

Mots clés : Infarctus cérébral, cancer, hypercoagulabilité, facteurs prédictifs

