

Syndrome de Trousseau

Trousseau's syndrome

T. Razanadahy(1)*, N.O. Andrianandrasana (2), M. Razakanaivo (1),
D. Ronchald (1), F. Rafaramino (3)

(1) Service de Radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar

(2) Service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar

(3) Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

* Auteur correspondant : T. Razanadahy (tahinifeffi@gmail.com)

Résumé

Il est aujourd'hui admis que l'épisode thrombotique veineux peut être la première manifestation d'un cancer occulte, amenant à définir le syndrome de Trousseau. Nous rapportons un cas, qui à notre connaissance est le premier décrit à Madagascar, d'un cancer occulte du sein gauche au stade localisé chez une femme de 45 ans découvert dans le cadre d'une maladie thromboembolique veineuse idiopathique, récidivante et de siège insolite. Nous insistons à travers notre travail sur l'aspect épidémiologique d'un syndrome de Trousseau ; et sur la nécessité de réaliser un bilan de dépistage d'un cancer, notamment dans la première année de diagnostic d'une maladie thromboembolique veineuse idiopathique, devant un âge supérieur à 50 ans, une localisation insolite, et un caractère d'emblée bilatérale ou récidivante de la thrombose.

Mots-clés : cancer, dépistage, occulte, thrombose, Trousseau

Abstract

In patients with occult cancer, venous thromboembolism may be the first clinical manifestation, leading to the definition of Trousseau's syndrome. We report a case, which to our knowledge is the first described in Madagascar. It was a localized occult left breast cancer in a 45-year-old woman discovered in the setting of unprovoked venous thromboembolism, recurrent and of unusual site. Our work highlights the epidemiological aspect of Trousseau's syndrome, and the need for cancer screening, particularly in the first year following the thrombotic event, for patients over 50 years old, and when thrombosis is bilateral or recurrent or an unusual site.

Key words: cancer, occult, screening, thrombosis, Trousseau

Introduction

La Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) et le cancer sont deux pathologies fréquemment intriquées. Il est aujourd'hui admis que l'épisode thrombotique veineux peut être la première manifestation d'un cancer occulte, amenant à définir le syndrome de Trousseau et posant le problème de la recherche du cancer occulte [1,2]. Lorsqu'aucun facteur de risque n'est pas retrouvé (chirurgie, traumatisme, immobilisation, etc), la MTEV est définie comme idiopathique ou non provoquée [1,3,4]. Sur une période de 12 mois suivant le diagnostic d'une MVTE idiopathique, la prévalence du cancer occulte est de 4% à 10% [1]. Nous

rapportons un cas, qui à notre connaissance est le premier décrit à Madagascar. Il s'agit d'un cancer occulte du sein gauche au stade localisé découvert dans le cadre d'une MVTE idiopathique et récidivante. Nous discuterons l'aspect épidémiologique d'un syndrome de Trousseau et le bilan recommandé pour le dépistage d'un cancer occulte.

Observation

Il s'agissait d'une femme de 45 ans, avec un antécédent de thrombose veineuse du membre supérieur gauche idiopathique en 2014 traité par Enoxaparine à

dose curative rapidement relayée par un antivitamine K pendant 3 mois. Elle a consulté en avril 2019 pour une douleur thoracique en faveur d'une thrombose de la veine cave supérieure (VCS) droite à l'angioscanner. Elle était non ménopausée, sans antécédent de traumatisme ni d'immobilisation ou d'alitement prolongé, ni de chirurgie.

Elle n'était pas tabagique, et ne prenait pas de traitement hormonal. L'examen clinique a montré un nodule, indolore et mobile du sein gauche, siégeant au niveau du quadrant supéro-externe. Les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires étaient libres. Les mammographies objectivaient à gauche une opacité bien limitée de 10 mm du quadrant externe gauche. Une biopsie du nodule était en faveur d'un adénocarcinome. Un scanner abdomino-pelvien (AP) en bilan d'extension était normal. Une mastectomie gauche avec un curage axillaire a été faite. L'étude anatomopathologique était en faveur d'un carcinome adénoïde kystique sans atteinte ganglionnaire. Elle a été mise sous Dabigatran pour la MVTE. Après 1 an, la patiente était en rémission et au scanner thoracique elle présentait une persistance de signe de thrombose partielle marginée de la VCS droite.

Discussion

Une MTEV se présentant par une thrombose veineuse profonde ou par une embolie pulmonaire, peut être la première manifestation d'un cancer jusque-là méconnu, amenant à définir le syndrome de Trousseau. La fréquence de mise en évidence d'un cancer lors du bilan étiologique d'une MTEV est plus grande lors des thromboses idiopathiques (risque relatif : 4,8) qu'à l'occasion de thromboses secondaires [3]. Le lien entre la MTEV et le cancer a été initialement décrit par Jean-Baptiste Bouillaud puis Armand Trousseau durant le XIX^e siècle, mettant en évidence l'état d'hypercoagulabilité favorisé par une néoplasie. La littérature rapporte 4% à 10% de découverte de cancer occulte dans l'année qui suit un épisode de thrombose idiopathique. Le risque de cancer est 6 à 7 fois plus élevé chez des patients avec une MTEV idiopathique par rapport à la population générale [1,3–6]. Cette tendance est particulièrement évidente dans les adénocarcinomes produisant de la mucine comme dans les cancers du pancréas et de l'ovaire. La mucine produite se lie à la P-sécrétine ou la L-sécrétine, qui sont exprimées à la surface des globules blancs ou des plaquettes, et accélère la thrombogenèse [6]. Cependant, le syndrome de Trousseau peut se développer dans divers cancers, y compris les cancers du sein, indépendamment de la production de mucine. D'une ma-

nière générale, les cancers produisent de nombreuses autres substances qui peuvent être impliquées dans la thrombogenèse, comme le facteur tissulaire, la protéine cystéine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et la cytokine (sécrétée par les cancers du sein) [6].

Il est intéressant de noter que le risque de détection de cancer occulte peut aller jusqu'à la 6^{ème} année de l'évènement thromboembolique [7]. Une prévalence de 6,7% chez les patients $\geq$ 50 ans et de 1% chez ceux $<$ 50 ans ont été retrouvées [2]. Néanmoins, l'éventualité d'un cancer occulte doit systématiquement être évoquée après 45 ans [1]. Une prédominance chez les patients tabagiques a été trouvée [3]. Dans notre cas, le cancer a été découvert 5 ans après l'apparition des premières manifestations de la MVTE chez une patiente de 45 ans sans antécédent toxique. Dix cancers solides étaient souvent associés à une MVTE : broncho-pulmonaire, estomac, grêle, colon, vessie, pancréas, tissus mous incluant le cœur, ovaire, rein, et peau. Pour les hémopathies malignes, le risque était élevé pour le lymphome non Hodgkinien, le myélome multiple, et la leucémie myéloïde aiguë [8]. Concernant le cancer du sein, correspondant à la pathologie cancéreuse diagnostiquée pour notre patiente, l'incidence des MTEV était parmi les plus faibles, 22 pour 10 000. Il y aurait 2 fois plus de risque de MTEV associée à un cancer métastatique comparé à un cancer localisé pour tout type de cancer [8]. Notre patiente était au stade localisé, probablement lié au fait que le carcinome adénoïde kystique mammaire est considéré comme une tumeur mammaire à faible potentiel de malignité. Les métastases à distance sont rares de l'ordre de 8% [9].

Quelques auteurs ont suggéré qu'un taux initial très élevé de D-dimères ($>$ 4000 mg/l) était prédictif d'un cancer occulte sous-jacent chez des patients présentant une thrombose idiopathique [1,10]. Certaines thromboses doivent inciter le clinicien au dépistage d'un cancer occulte : une thrombose veineuse d'emblée bilatérale, idiopathique, récidivante ou encore une thrombose de siège insolite (veine digestive, veine cave, veine axillaire ou jugulaire) [1]. Mais cette recherche est sujette à controverse. En effet, l'objectif théorique d'un dépistage précoce d'un cancer révélé par une MTEV serait la découverte d'un néoplasie à un stade moins avancé et en corollaire une augmentation de la survie [1] et de la diminution de la morbidité liée au cancer [5].

Pourtant, la recherche d'un cancer occulte pourrait être inutile ou trop coûteuse.

Les stratégies de dépistage sont définies par « limitées » ou « approfondis » [5]. Elles varient dans la littérature mais en général, le dépistage limité est cons-

titué par l'histoire de la maladie et les antécédents, un examen clinique complet, des tests sanguins basiques (ionogramme sanguin, créatininémie, tests hépatiques, une numération formule sanguine et une calcémie), la radiographie du thorax (si le scanner thoracique n'a pas été réalisé pour le diagnostic d'embolie pulmonaire) et selon le genre et l'âge les marqueurs tumoraux (sein, prostate, colon). Le dépistage approfondi comprend, le dépistage limité combiné à l'échographie abdomino-pelvienne, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et le tomographie par émission de positons (PET scanner) [4,5]. Des études de cohorte ont rapporté que le dépistage limité seul peut détecter de manière adéquate jusqu'à 90% des cancers occultes [5]. Lors d'une analyse coût-efficacité, il s'avère que le dépistage approfondi est plus coûteux que bénéfique. Le PET scanner n'a pas permis de détecter un plus grand nombre de cancers occultes par rapport au dépistage limité seul [5]. Pour notre cas, le cancer du sein a été découvert par un dépistage limité comprenant un examen clinique suivi d'une mammographie dans le cadre de l'exploration d'une thrombose idiopathique récidivante et de siège insolite.

L'attitude la plus rationnelle, telle que proposée par l'ISTH (International society on thrombosis and hemostasis) est donc de procéder au dépistage limité.

Tableau 1. Score prédictif du risque de développer un cancer chez les patients avec MTEV aiguë

Critères		Points
Sexe masculin		1
Age > 70 ans		2
Maladie pulmonaire chronique		1
Anémie		2
Plaquettes > 350 x10 ⁹ /l		1
Chirurgie récente (< 3 mois)		- 2
Antécédent de MTEV		- 1
Risque de cancer	Cohorte de dérivation	Cohorte de Validation
Haut risque (≥ 3 points)	12%	11,8%
Bas risque (≤ 2 points)	5,8%	3,6%

En l'absence de tout symptôme ni signe d'appel clinique ou d'anomalie aux tests de base, il faut s'assurer que le patient a bénéficié des examens de dépistage de néoplasie recommandés pour l'âge et le genre [7].

L'une des questions étudiées actuellement dans ce domaine est la possibilité de sélectionner des patients à haut risque de néoplasie qui pourraient bénéficier d'un dépistage approfondi de cancer au moment où ils

présentent une MTEV idiopathique. Des données du registre RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbolica) ont permis l'élaboration d'un score prédictif du risque de cancer occulte chez les patients avec MTEV aiguë. Mais il s'agit d'analyses rétrospectives qui n'ont bénéficié d'une validation prospective (Tableau 1) [3].

La première approche thérapeutique du syndrome de Trousseau consiste à éliminer, si possible, la tumeur responsable. Les patients porteurs de l'association cancer – MTEV devront être initialement traités par l'héparine de bas poids moléculaire ou un anticoagulant oral direct notamment l'inhibiteur direct du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) pour une durée de 3 à 6 mois. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment chez les patients atteints d'un cancer actif et du syndrome de Trousseau, car l'arrêt du traitement peut entraîner la récurrence des thromboses [10].

Conclusion

La recherche d'un cancer en cas de MVTE idiopathique apparaît contributive. Nous insistons à travers notre travail sur la nécessité de réaliser un bilan de dépistage limité devant toute MTEV idiopathique à la recherche d'un néoplasie sous-jacente surtout dans la première année de suivi ; particulièrement chez les patients supérieur à 50 ans, avec une localisation insolite ou un caractère d'emblée bilatérale ou récidivante de la thrombose.

Références

- Lévesque H. Cancer occulte et maladie thromboembolique veineuse : quelle enquête étiologique devant une maladie thromboembolique veineuse inaugurale ? *Pathol Biol* juin 2008;56(4):205-10.
- Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med* 19 sept 2017;167(6):410.
- Carcatera A, Serratrice J, Righini M, et al. Maladie thromboembolique veineuse idiopathique : faut-il rechercher un cancer occulte ? *Rev Méd Suisse* 2018;14(623):1840-3.
- Barbarit A, Guyon C, Poupin E, et al. Maladie thromboembolique et cancer : attitude et pratique de médecins de soins primaires en France. Une étude qualitative. *Bull Cancer* déc 2023;110(12):1311-21.
- Husseinadeh H, Carrier M. Occult cancer detection in patients with hemostatic disorder and venous thromboembolism. *Thromb Res* mars 2018;163:242-5.
- Okazaki M, Bando H, Ichioka E, et al. Four cases of Trousseau syndrome associated with breast cancer that exhibited central nervous system manifestations. *Int Cancer Conf J* juill 2020;9(3):146-50.
- Khan F, Rahman A, Carrier M. Occult cancer detection in venous thromboembolism: the past, the present, and the future. *Res Pract Thromb Haemost* juill 2017;1(1):9-13.
- Marks MA, Engels EA. Venous Thromboembolism and Cancer Risk among Elderly Adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 mai 2014;23(5):774-83.

9. Sellal N, Haddad H, Bouchbika Z, et al. Carcinome adénoïde kystique du sein : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Imag Femme* mars 2012;22(1):38-40.
10. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al.

Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* mai 2023;34(5):452-67.