

REPUBLIQUE FRANCAISE
UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE
SPECIALITE GYNECO-OBST.
ATTES.DE FORM.SPECIALISEE

REPUBLIQUE DU BENIN
UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN
FACULTE DE SCIENCES DE LA SANTE
SPECIALITE GYNECO-OBSTETRIQUE
CERTICAT D'ETUDES SPECIALISEES

**CANCER DE SEIN REVELE PAR UN SYNDROME
NEUROLOGIQUE PARANEOPLASIQUE : A
PROPOS D'UN CAS OBSERVE DANS LE SERVICE
DE GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE DU
CENTRE HOSPITALIER LOUIS PASTEUR DE
CHERBOURG**

**MEMOIRE DE FIN DE STAGE POUR L'OBTENTION DE
L'ATTESTATION DE FORMATION SPECIALISEE EN
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
*ANNEE UNIVERSITAIRE 2002-2003***

PRESENTE PAR : Docteur DEMBELE ADAMA, né au Burkina Faso

**Directeur de Mémoire :
Docteur Ulmann Denis**

**Coordonnateurs de la Formation :
Professeur Boulanger J.Ch. (Amiens)
Professeur Herlicoviez .M.(Caen)
Professeur Leroy J.L.(Lille)
Professeur Marpeau L.(Rouen)**

**RESUME DU MEMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT DEVANT LES
MEMBRES DU JURY COMPOSE DE QUATRE UNIVERSITES (ROUEN
CAEN – AMIENS - LILLES) , POUR L'OBTENTION DE
L'ATTESTATION DE FORMATION SPECIALISEE EN
GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE, LE 30 SEPTEMBRE 2003, AU
CHU DE ROUEN- FRANCE**

Messieurs les membres du jury

Chers Maîtres

**Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites
ce jour.**

**Le travail que nous vous présentons marque la fin de
notre stage d'Attestation de Formation spécialisée en gynécologie
Obstétrique avec inscription académique à l'Université de Caen.**

**Le sujet du mémoire que nous avons élaboré au bout d'une année
de stage pratique dans le service du Dr Ulmann est :**

" cancer du sein révélé par un syndrome paranéoplasique neurologique : à propos d'un cas observé dans le service de gynécologie obstétrique du CHLP de Cherbourg."

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Une femme sur neuf risque d'être atteinte d'un cancer de sein au cours de sa vie. Les données statistiques estiment que environ 30 000 cancers de sein sont diagnostiqués chaque année en France. Il y a en moyenne 10 000 décès du au cancer du sein chez la femme. Ceci apparaît comme un véritable problème de santé publique.

La précocité du diagnostic du cancer du sein permet une meilleure prise en charge de la patiente qui en est atteint. En effet, les indications thérapeutiques sont fonction, entre autres , de la taille et du type de la tumeur, de la présence ou non de ganglions envahis et de métastases.

Le cancer de sein peut-être associé à un syndrome paranéoplasique cérébelleux. La recherche d'autoanticorps antineuronaux dans le sérum des patientes présentant un tel

tableau est positif une fois sur deux. Parmi ces anticorps antineuronaux, l'autoanticorps anti-yo est quasi spécifique d'une tumeur gynécologique ou mammaire.

Le SPC quand il est associé à un cancer de sein chez une patiente, précède sa découverte dans 65% des cas, avec présence associée d'anticorps anti-yo dans le sérum. Ainsi ces anticorps antineuronaux pourraient être un élément de diagnostic précoce de cancer de sein. Leur présence dans le sérum d'une patiente présentant un syndrome cérébelleux devrait inciter à rechercher un cancer primaire notamment mammaire.

C'est ce que nous avons présenté à travers ce travail. En effet, dans le service de gynécologie du CHLP de Cherbourg, nous avons observé un cas de SPC chez une patiente de 52 ans. La positivité des anticorps anti-yo dans le sérum de la patiente a fait rechercher un cancer gynécologique ou mammaire. La mammographie a révélé la présence de microcalcifications et le diagnostic de cancer a été confirmé par prélèvement

biopsique. La symptomatologie neurologique a persisté après traitement du cancer.

De la revue de la littérature il apparaît que les SPC auraient une origine auto-immune. Il s'établirait ainsi comme une réaction antigènes – anticorps entre la tumeur maligne et l'organisme, les SPC devenant conséquence de ce phénomène. Ils pourraient dans ce sens être un élément d'avenir dans le diagnostic précoce du cancer du sein.

Il serait en outre intéressant d'envisager une étude prospective en codifiant de façon précise les données. Cela permettrait notamment de suivre l'évolution du SPC en fonction du taux des anticorps antineuronaux dans le sérum avant et après traitement du cancer.

Cela fait au moins une quinzaine d'année que les publications dans la littérature se font sur les SPN et Cancer. Plusieurs hypothèses sont avancées sur la physiopathologie et on peut se demander si un jour on ne parviendra pas à faire très précocement le diagnostic du cancer notamment du cancer du sein sur la base de la réaction antigène-anticorps.

Messieurs les membres du jury, Chers maîtres nous vous remercions de votre attention.

CE MEMOIRE A ETE SOUTENU AVEC SUCCES LE 30/09/03 A ROUEN - FRANCE ET A OBTENU LA NOTE : MENTION TRES HONORABLE, FELICITATION DU JURY, AVEC PUBLICATION AUTORISEE EN PRESENCE DU JURY CI- APRES:

**PROFESSEUR BOULANGER JEAN CLAUDE : Professeur des Universités Chef de Service, Centre Gynécologique – Obstétrique
CHU Amiens**

- **PROFESSEUR HERLICOVIEZ MICHEL : Professeur des Universités
Chef de Service, Hôpital Clemenceau CHU Caen**

- **PROFESSEUR LEROY JEAN LOUIS : Professeur des Universités Chef
de Service Hôpital Jeanne Deflandre Service Gynéco-Obstétrique
CHU de Lille**

- **PROFESSEUR MARPEAU LOIC : Professeur des Universités Chef de
Service, Hôpital Charles Nicolle CHU de Rouen**

CANCER DU SEIN REVELE PAR UN SYNDROME PARANEOPLASIQUE : A PROPOS D'UN CAS OBSERVE DANS LE SERVICE DE MATERNITE DU CENTRE HOSPITALIER LOUIS PASTEUR DE CHERBOURG.

I – INTRODUCTION

II – RAPPEL

II – 1 ANATOMIE DU SEIN

II - 2 LE CANCER DU SEIN

III – LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NEUROLOGIQUES

III - 1 DEFINTION

III - 2 LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NEUROLOGIQUES(SNP)

III - 3 LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NON NEUROLOGIQUES

III - 4 SNP ET AUTOANTI CORPS ANTI NEURONAU

III - 5 SNP ASSOCIE AU KC DU SEIN

IV - OBSERVATION : NOTRE CAS

IV - 1 CARACTERISTIQUES DE LA PATIENTE

IV - 2 HISTOIRE DE LA MALADIE

V - REVUE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION

V - 1 SNP ET DECOUVERTE D'UN CANCER GYNECOLOGIQUE

V - 2 SPC AVEC ANTI-YO ET CANCER GYNECOLOGIQUE OU MAMMAIRE

V - 3 ANTICORPS ANTINEURONAUX ET CANCER DU SEIN

V - 4 SPC, MALADIE AUTOIMMUNE ET AUTOANTICORPS ANTI-YO :
ESSAI PHYSIOPATHOLOGIQUE

V - 5 SPC : TRAITEMENT

V - 6 SPC ASSOCIE A UNE TUMEUR GYNECOLOGIQUE : PRONOSTIC

VI - CONCLUSION

VII - BIBLIOGRAPHIE

DEDICACES

AUX COORDONATEURS DE LA FORMATION

- **Pr. BOULANGER J. CH**
- **Pr. HERLICOVIEZ M.**
- **Pr. LEROY J.L.**
- **Pr. MARPEAU L.**

C'est un Honneur pour nous de soumettre notre travail à votre appréciation. Ce travail marque la fin de notre stage d'Attestation de Formation Spécialisée en gynécologie et Obstétrique avec inscription académique à l'Université de Caen. Ce stage pratique se déroule dans le service de gynécologie- obstétrique du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Cherbourg depuis le début de l'année Universitaire 2002-2003 (Novembre 2002).

Nous sommes recommandé par la faculté de médecine de l'Université Nationale du Bénin à Cotonou auprès de l'université de Caen. En effet nous sommes inscrit en CES (Certificat d'Etudes Spécialisées) de Gynécologie et obstétrique à la Clinique Universitaire de Gynécologie et Obstétrique (CUGO) de l'Université Nationale du Bénin (Cotonou), Service du **Pr Alihonou Eusèbe**, Professeur des Universités au Bénin, Coordonnateur de la formation de CES de gynécologie – obstétrique, Docteur Honoris Causa de l'université Laval du Québec au Canada et Docteur Honoris Causa de l'Université Catholique de Belgique. Dans le cadre de la coopération Nord-Sud et cela depuis une vingtaine d'année, la CUGO envoie dans les pays à Technologies Médicales Avancées, les médecins inscrits en CES de Gynécologie-Obstétrique de l'université Nationale du Bénin à Cotonou. L'objectif principal est de permettre à ces médecins dans le cadre de leur CES de Gynécologie et Obstétrique, d'avoir une formation assez approfondie sur les technologies nouvelles en gynécologie et obstétrique.

La fin du stage est sanctionnée par un mémoire de fin de stage en vue de l'obtention de l'attestation de formation spécialisée de gynécologie-obstétrique. C'est dans ce

contexte que se situe ce mémoire que nous avons élaboré sous la direction du Docteur Ulmann Denis chef de service de Gynéco- Obstétrique du Centre hospitalier Louis pasteur de Cherbourg.

Cher Maîtres, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites et vous prions d'agréer l'expression de notre profond respect.

Docteur Dembélé Adama

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE: DR ULMANN DENNIS.

Cher Maître:

Nous ne saurons comment vous remercier pour avoir accepté de diriger ce travail. Cela fait bientôt une année que nous sommes dans votre service dans le cadre de notre stage d'AFS (Attestation de Formation spécialisée). Nous avons appris à vous apprécier très positivement tant sur le plan technique que humain. C'est certainement dans votre service que nous avons pu atteindre nos objectifs de stage. Nous n'oublierons jamais la précision de vos gestes chirurgicaux, le calme avec lequel vous avez géré des situations obstétricales difficiles. Vous nous avez appris à évaluer les difficultés opératoires sur le sein, à poser une fronde de TVT avec prudence et à mettre un trocart de cœlioscopie avec courage et modestie. La discrétion et l'humilité avec laquelle vous abordez vos patientes nous ont convaincu que l'on peut être très compétent et rester humble. Conscient de nos faiblesses par rapport à votre médecine de pays du Nord, vous nous avez supporté et encouragé bien des fois.

C'est donc avec justesse que nous vous appelons Maître, et nous essayerons dans la mesure du possible de tendre vers l'idéal que vous avez su très discrètement réveillé en nous. Soyez remercié pour tout.

AU DOCTEUR ATTAL JEAN PIERRE

Cher Maître

Nous nous permettons de vous remercier très sincèrement pour vos remarques combien pertinentes tout au long de ce travail. Vous nous avez appris à être précis et concis à dire les choses simplement et clairement. Nous avons déjà de vous l'idée d'un gynécologue obstétricien complet dont la très haute compétence se découvre au premier contact. Vous nous avez enseigné ces petits trucs en échographie et particulièrement en écho-doppler; ces petits trucs qui font la netteté de l'image et facilite la recherche de l'objectif; ces petits trucs qui relèvent d'une longue et riche expérience en échographie.

Vous êtes pour nous non seulement un Maître mais aussi et surtout un ami chez qui nous avons plusieurs fois trouvé refuge à des moments difficiles de notre stage. Cela prouve s'il en était besoin que la relation Nord- sud pour peu qu'on le veuille peut dépasser les frontières de la science.

Soyez remercié pour tout.

A L'EQUIPE D'ENCADREMENT DES STAGES DE SPECIALITE

DOCTEUR DESPRES MAX

Nous vous remercions pour l'encadrement technique que vous nous avez donné. C'est avec vous que nous avons compris que l'obstétrique est surtout une question de précision des termes et de justesse dans la conduite à tenir. Vous êtes sans aucun doute un obstétricien accompli qui a le réflexe de la pédagogie face à vos élèves. Par delà les frontières de race et de culture la science peut rester universelle dans un monde qu'on veut d'espoir et d'espérance. Pour nous avoir aidé à rester dans ce service pendant deux semestres, soyez infiniment remercié.

DOCTEUR N'DAYZAMBA GERARD

Nous vous sommes reconnaissant pour toute l'attention que vous avez porté à notre égard. Nous avons trouvé auprès de vous une personne qui nous a écouté et conseillé à plusieurs reprises. Vous resterez pour nous un exemple de discrétion et de compétence. Soyez remercié pour tout.

DOCTEUR MACOUMI EMMANUEL

Nous vous exprimons notre gratitude pour tous les conseils que vous nous avez prodigué tout au long de ce stage. Que cela soit dans les différentes conduites à tenir ou que

cela soit dans des domaines aussi varié que l'informatique, vous nous avez guidé à plusieurs reprises. Nous saurons vous en être reconnaissant.

DOCTEUR ALDEBERT ALAIN

Vous êtes un chirurgien compétent. Cela a été un délice pour nous d'opérer avec vous. Pour tous ces moments passés ensemble dans le travail souvent pendant des gardes intéressantes soyez remercié.

DOCTEUR VINYES NATHALIE

Nous vous remercions pour le respect avec lequel vous nous avez encadré. Votre souci est de transmettre vos connaissances sans blesser ni humilier ; et cela est du domaine de l'art. A plusieurs reprises vous nous avez convaincu de la justesse de vos conduites à tenir. Pour ces moments de travail intense qui font les bons souvenirs du stage, soyez remerciée.

A MADAME CECILE MARIE DIT CALAIS, CADRE SUPERIEUR

Madame,

Nous ne saurons comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour nous. Tout au cours de ce stage vous nous avez soutenu techniquement et moralement bien des fois. Cadre Supérieur et Sage-femme Maîtresse, vous nous avez fasciné par le sens aigu d'organisation qui est en vous. Discrète et accueillante, vous constituez certainement une des pièces maîtresses de ce service dont le patrimoine est si lourd à gérer. Vous êtes de ces personnes qui savent se faire respecter sans élever la voix. C'est pour cela que vous méritez notre plus grand respect. Pour tout ce que vous avez fait pour nous, nous vous disons un grand
Merci

A MADAME ROUSSEL E. SURVEILLANTE

Nous aurons toujours de vous l'image d'une personne extrêmement gentille. C'est en grande partie grâce à vous que nous avons pu poursuivre notre stage à merveille. Vous êtes de ces infirmières compétentes et infatigables qui savent être sensibles au climat moral d'un service et apporter la réponse qu'il faut. A plusieurs reprises vous nous avez encouragé. Tous ceux qui sont passés dans ce service pour un stage sont unanimes pour reconnaître que l'accueil que vous faites est exemplaire. Votre sens de l'Organisation et le souci que vous avez de l'encadrement des stagiaires à quelques niveaux que ce soit rend le séjour du pavillon dont vous êtes responsable, très agréable. Pour tout ce que vous avez déjà fait et pour tout ce que vous ferez pour nous, soyez remerciée de tout cœur.

AUX SAGE-FEMMES DE LA MATERNITE DU CHLP

Nous avons très rapidement su vous apprécier. En effet pour un service où il y a en moyenne 2500 accouchements par an nous avons été amené à nous retrouver très souvent dans la salle de travail. La bonne éducation et le respect avec lequel vous vous êtes adressée à nous sans tenir compte de la différence de race et de culture a rendu notre stage des plus agréables. Sage-femmes mais aussi femmes sages vous êtes obstétriciennes. En Afrique chez nous les vieilles accoucheuses ont l'habitude de dire que la meilleure personne pour diriger un accouchement devrait être certainement celle qui a déjà accouché. En effet pour dire vraiment d'une contraction utérine qu'elle est involontaire, progressive en intensité, douloureuse, rythmée, il faut l'avoir peut-être vécue ne serait-ce qu'une fois. Vous voyez donc vous êtes irremplaçable. A toutes les sage-femmes de Cherbourg nous disons un grand merci.

Dr Dembélé Adama

AUX AIDE-SOIGNANTES DU SERVICE DE MATERNITE

C'est certainement avec vous que nous avons connu un climat de famille. A travers les pauses café nous nous sommes dits bien des choses sur l'Afrique et l'Europe. Nous nous sommes retrouvés si proches et en même temps si lointains. Vous nous avez toujours respecté et vous avez su nous apporter le soutien nécessaire quand sous le poids de la nostalgie et de la fatigue nous devenions subitement tristes. Merci pour tout, franchement

A toutes les femmes qui souffrent du cancer du sein

A toutes les femmes qui vivent dans la peur du cancer du sein

A toutes les femmes qui souffrent d'être femme

Femme, Féminine, Ô toi, femme, je pense à toi

I - INTRODUCTION

I – INTRODUCTION

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme, en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Une femme sur neuf risque d'être atteinte d'un cancer de sein au cours de sa vie.

Le pronostic du cancer du sein est lié, entre autre, à la précocité du diagnostic. Les syndromes paranéoplasiques (SP) sont des manifestations hétérogènes retrouvées dans certaines tumeurs malignes. Ils peuvent précéder la découverte d'une tumeur. Ils peuvent persister après la guérison réussie de la tumeur. Ils peuvent aussi évoluer simultanément aux manifestations métastatiques.

Les syndromes paranéoplasiques sont rares mais le cancer du sein compte parmi les tumeurs les plus fréquemment associés à un syndrome paranéoplasique. Lorsque le SP est connu avant le diagnostic de la tumeur, il convient d'attribuer aux manifestations cliniques leur origine néoplasique. Le diagnostic d'un syndrome paranéoplasique pourrait ainsi contribuer à diagnostiquer précocement un cancer du sein.

Les syndromes paranéoplasiques se traduisent fréquemment par des manifestations neurologiques, notamment lorsqu'ils sont associés au cancer du sein. Différents syndromes paranéoplasiques neurologiques (SPN) ont été décrits, regroupant des manifestations cliniques diverses. De manière non exceptionnelle, le SPN se manifeste par un syndrome paranéoplasique cérébelleux (SPC).

II RAPPEL : ANATOMIE DU SEIN – CANCER DU SEIN

II – 1

ANATOMIE DU SEIN.

Anatomie externe de surface.

Le sein est un cône à base thoracique situé entre la troisième et la sixième côte. C'est un organe pair situé de part et d'autre du sternum. Son sommet est le mamelon, excroissance formée de tissu fibro-élastique ferme, souple, mobile, protubérant en plein milieu de l'aréole qui elle est une zone circulaire autour du mamelon. En dessous du mamelon et de la partie centrale de l'aréole se trouve un muscle circulaire dont la contraction allonge et durcit le mamelon. Il existe juste en dessous de la peau de l'aréole de petites glandes que l'on peut voir à fleur de peau qui sont les tubercules de Morgagni. Ils prennent le nom de tubercule de Montgomery pendant la grossesse.



Le sein est divisé en quatre quadrants par des lignes arbitraires et perpendiculaires qui se croisent au niveau du mamelon.

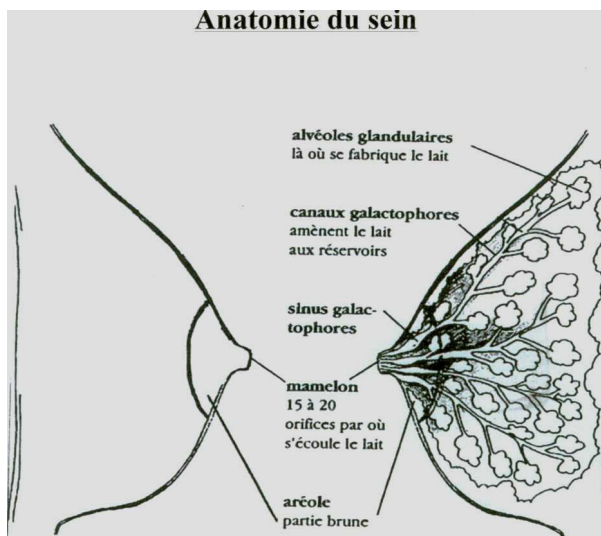
Les seins sont situés sur les muscles pectoraux et sont attachés à ceux-ci par une couche de tissu conjonctif appelé fascia ou aponévrose.

Anatomie interne

Il est composé de tissus adipeux, de tissu glandulaire et de tissus conjonctifs fibreux. Ces tissus se répartissent fondamentalement en deux éléments :

- Les alvéoles ou acini qui sont les éléments sécréteurs du lait.
- L'appareil excréteur qui est l'ensemble des conduits par lesquels circule le lait.

La structure interne du sein est ainsi constituée de plusieurs lobes, séparés par des cloisons que l'on appelle « septa » qui sont formés de tissu conjonctif. Ce tissu conjonctif constitue le

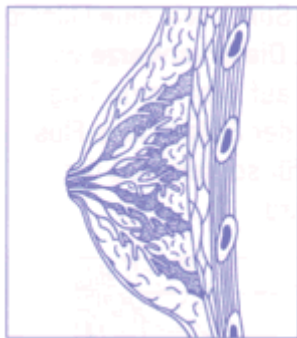


tissu de soutien. Chaque lobe est divisé en plusieurs lobules. Les lobules correspondent aux acini ou alvéoles glandulaires. C'est dans les alvéoles glandulaires que sont disposées les cellules sécrétrices qui produisent le lait de la glande mammaire. La disposition de ces structures pourrait se comparer à une

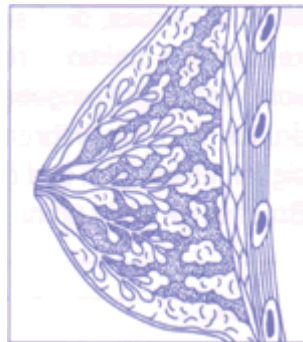
grappe de petits raisins. Les raisins représenteraient les glandes sécrétrices formées de cellules, et les tiges représenteraient les conduits ou canalicules qui apporteront le lait des cellules sécrétrices vers le mamelon. Le mamelon est l'appareil excréteur.

Dans le sein, les canaux des lobules s'unissent pour former un seul canal galactophore pour chaque lobe. Ces canaux principaux convergent tous vers le mamelon un peu à la façon d'une roue de bicyclette allant de l'extérieur de la roue vers le centre. Avant d'atteindre le mamelon, les canaux s'élargissent pour former de petites ampoules ou petits réservoirs. Ce sont les sinus lactifères ou galactophores. Dans chaque sein, 15 à 20 de ces canaux parviennent au mamelon. Le tissu adipeux se dépose immédiatement sous la peau et entre les lobes.

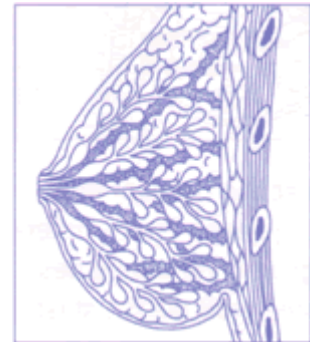
Les structures du sein sont instables. Leur étude est comme une photographie. Selon le moment où la photographie anatomique aura été prise, les canaux galactophores pourront être vus rétrécis ou élargis, les lobules réduits ou développés, etc. Ces changements sont liés au cycle menstruel



début du cycle



milieu du cycle



phase progestative

Moyens d'amarre.

Les moyens d'amarre supérieurs sont constitués essentiellement par le fascia superficialis et le ligament suspenseur du sein. L'ensemble constitue la travée fibroglandulaire. Les moyens d'amarrage inférieurs sont un épaississement plus net de ces travées. Cet épaississement va tirer la peau en profondeur et constitué le sillon sous-mammaire.

Vascularisation.

Le sein est richement vascularisé. Les artères abordent la glande par sa face superficielle. Ce sont l'artère mammaire interne dont les branches perforantes des six premiers espaces irriguent la partie interne de la glande, l'artère principale, perforante du deuxième espace appelée artère principale interne de Salmon. Les autres artères sont : les artères mammaire (thoracique) externe, thoracique suprême et thoraco-acromiale branches de

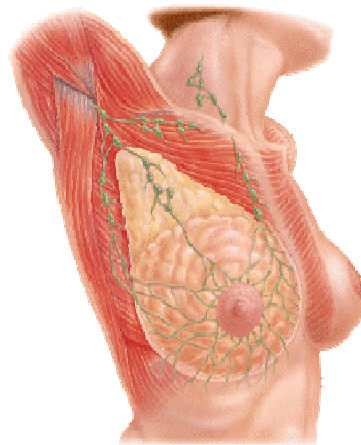
l'artère axillaire, ainsi que quelques rameaux. L'ensemble donne deux pédicules importants à connaître dans la pratique des curages axillaires : - Mammaire externe, qui vascularise la glande mammaire. C'est le premier paquet vasculaire de direction verticale rencontré au cours de la lymphadénectomie. Il est presque nécessairement sacrifié durant l'intervention sans conséquence fâcheuse.

- Scapulaire inférieure, qui fournit la vascularisation principale et le drainage veineux du muscle grand dorsal et qui doit être absolument respecté (veine et artère), pour préserver les possibilités de constitution d'un lambeau myo-cutané de grand dorsal. Sa direction est presque verticale.

Les veines profondes se jettent dans les veines mammaires externe et interne.

Les lymphatiques présentent à décrire 3 catégories de collecteurs. Les premiers se rendent aux ganglions axillaires passant soit en dessous soit à travers du grand pectoral, les autres issus de la partie interne de la

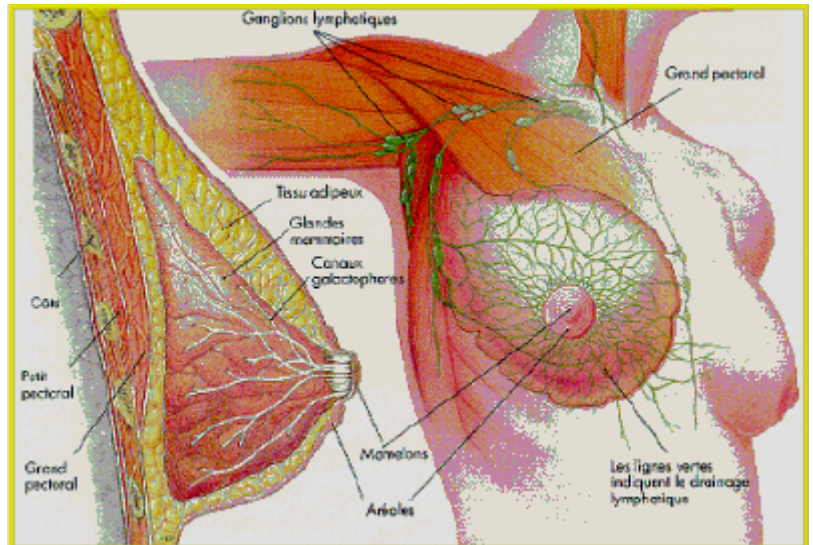
glande, traversent les 4 premiers espaces et se jettent dans les ganglions mammaires internes ou plus rarement se rendent directement au groupe des ganglions sus-claviculaires.



Les Nerfs.

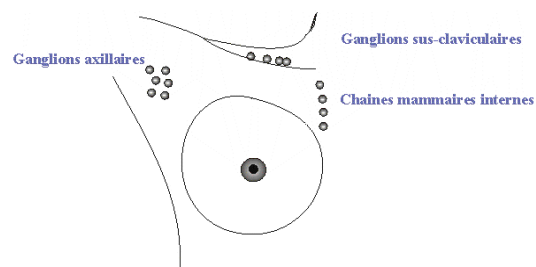
Quatre éléments nerveux sont à connaître.

- Le nerf du grand dentelé (nerf de Charles Bell) qui descend à la partie postérieure du creux axillaire, le long du grand dentelé. Il s'agit généralement du premier élément nerveux identifié, constamment sous contrôle de la vue au cours du curage, dès lors que l'on a pris la précaution de le libérer du fascia qui l'entoure, pour le repositionner au contact du muscle homologue.



- Le nerf du grand dorsal, qui rejoint un ou deux centimètres sous la veine axillaire, le pédicule scapulaire inférieur. Sa direction est grossièrement parallèle à celle du nerf du grand dentelé, et se situe généralement dans le même plan horizontal. Ces caractéristiques anatomiques le rendent assez aisé, à identifier.

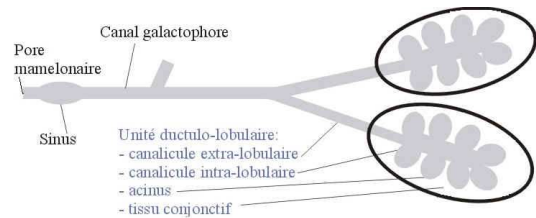
- L'anse des pectoraux, qui est une anastomose entre nerf du grand et du petit pectoral. Sa section entraîne une atrophie du grand pectoral, qui peut être disgracieuse.



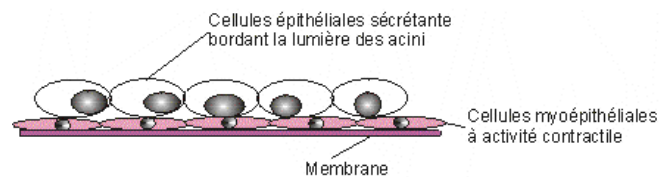
- Le deuxième perforant intercostal, qui croise transversalement le curage axillaire, pour s'anastomoser au brachial cutané interne et participe à l'innervation sensitive de la face interne du bras.

HISTOLOGIE

Les canaux galactophores se ramifient en canaux secondaires jusqu'à l'unité terminale. Cette unité terminale est constituée d'un canalicule extra-lobulaire se continuant par un canalicule intra-lobulaire dans lequel se jettent plusieurs canalicules terminaux ou acini.



La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales sécrétantes reposant sur des cellules myoépithéliales à activités contractiles. L'ensemble se disposant sur une membrane basale. Ces acini sont entourés d'un tissu conjonctif lâche tandis que le tissu conjonctif extra-lobulaire est dense et peu cellularisé. Un tissu adipeux en proportion entoure tous ces constituants.



Paroi des canaux

Le type histologique de cancer du sein

C'est l'un des facteurs importants pour déterminer le pronostic de la maladie. Du tissu cancéreux est prélevé par biopsie chirurgicale ouverte ou par ponction-biopsie avec une aiguille de gros calibre.

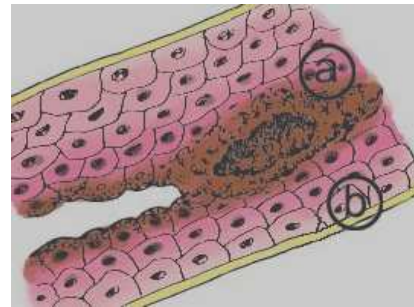
Les tumeurs mammaires sont soit lobulaires ou canalaire selon qu'elles se développent au niveau des lobules ou plus souvent des canaux de la glande mammaire. On peut classer les cancers du sein dans les deux catégories suivantes :

Le carcinome non invasif in situ

Les cellules cancéreuses se développent strictement à l'intérieur des canaux galactophores. Nous citerons :

- le carcinome canalaire in situ. Il représente 2 à 3 % des cancers du sein. Ils sont non palpables. Le carcinome canalaire in situ ou non invasif (dcis ductal carcinoma in situ) est une forme pré-invasive de cancer du sein. C'est un cancer confiné aux cellules de l'épithélium de la lumière des canaux.

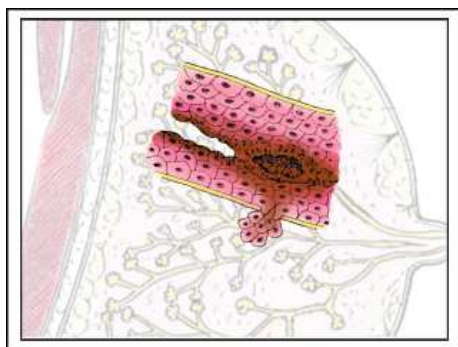
- Le carcinome lobulaire in situ. Il représente 2 à 3% des cancers du sein. Le carcinome lobulaire in situ (lcis lobular cancer in situ) est aussi une forme pré-invasive de cancer du sein. Il est habituellement de découverte fortuite à une biopsie du sein faite pour autre raison. Chez 38% des femmes, le cancer



invasif peut se développer aussi tard que 20 ans après le diagnostic initial de cancer in situ. Dans 50% des cas il peut être bilatéral et dans 40-90% des cas il peut être multifocal.

Le carcinome invasif

- Carcinome canalaire infiltrant. C'est le cancer le plus fréquent. 70 à 80% des cancers



du sein. Il comprend une variété de types histologiques. Il est palpable de consistance dure. Ce cancer a le pire pronostic avec des métastases fréquentes aux ganglions ainsi que des métastases aux os, poumons, foie et cerveau.

- Carcinome médullaire infiltrant. 5 à 8% des cancers du sein. C'est une grosse lésion bien solide définie souvent rencontrées chez les femmes plus jeunes et post-ménopausées.
- Carcinome colloïde(mucineux). 2 à 4% des cancers du sein. Sa croissance lente peut donner une grosse tumeur. Se rencontre chez les femmes post ménopausées. Meilleur pronostic que le cancer canalaire infiltrant.
- Cancer tubulaire. 1 à 2% des cancers du sein. Souvent multicentrique, bilatéral avec une histoire familiale de cancer de sein.
- Carcinome lobulaire infiltrant. 5 à 10% des cancers du sein. Pas de masse palpable mais plutôt un vague épaissement du tissu mammaire. Métastases fréquentes aux ganglions, aux méninges du cerveau et aux surfaces séreuses.
- Maladie de Paget du sein. 1 à 4% des cancers du sein. Se présente comme un eczéma chronique du mamelon avec rougeur croûte et écoulement mamelonnaire. Ces changements mamelonnaires cachent un cancer canalaire sous-jacent. Une masse est palpable dans la moitié des cas.
- Carcinome inflammatoire. Moins de 3% des cancers du sein. Simule une inflammation du sein qui devient rouge, enflé, chaud avec épaissement de la peau. Cela est dû au blocage du système lymphatique par la croissance rapide de la tumeur cancéreuse. Le pronostic est mauvais.
- Cystosarcome phyllode. Tumeur solide qui simule un fibroadénome bénin. Peut atteindre un volume important. Les métastases pourraient se propager par voie sanguine.
- Autres sarcomes moins connus. Moins de 1%. Leur pronostic est relativement bon. On cite les cancers adénoïde kystique(0,4%), juvénile sécrétoire(0,3%), cribiforme(0,3%), épidermoïde, sudoripare...

II 2

LE CANCER DU SEIN

Epidémiologie

Il faut rappeler que le cancer du sein est une maladie où la cellule connaît une désorganisation architecturale et structurale importante. Rechercher les causes plus ou moins directes de ces phénomènes, revient à rechercher les agents et circonstances qui peuvent perturber le métabolisme cellulaire nucléaire. Ce sont les agents cancérogènes dont l'ensemble est inclus dans les facteurs de risque. Il convient de souligner que les facteurs de risque seuls ne suffisent pas à prédire avec précision la survenue d'un cancer. Certaines femmes possédant un ou plusieurs de ces facteurs peuvent ne jamais développer de cancer du sein. A l'inverse une femme qui ne présenterait aucun de ces facteurs ne serait pas pour autant à l'abri de tout risque de cancer.

Incidence du cancer du sein : les données de juillet 2001 estiment que 25277 cancers du sein sont diagnostiqués chaque année en France. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme (1% des cancers chez l'homme). Il y a en moyenne 10 000 décès dus au cancer du sein chaque année en France. Le cancer du sein est cause de décès par cancer chez 20% des femmes. En Europe chaque jour au moins 45 femmes apprennent qu'elles ont un cancer du sein. Il progresse constamment de 1,5% par an. Une femme sur neuf risque de contracter le cancer du sein au cours de sa vie. Cette augmentation vaut pour tous les groupes d'âge incluant les jeunes femmes. De meilleurs moyens de diagnostic ne suffisent pas expliquer cette augmentation importante ni le fait que les femmes vivent plus longtemps.

Facteurs de risque hormonaux : le cancer du sein est sous influence hormonale notamment œstrogène endogène... La patiente typique du cancer du sein est une femme de la cinquantaine avancée qui n'a jamais eu d'enfant ou qui en eu peu et cela après 30 ans. Le lien entre cancer du sein et fonction reproductrice est bien établi. Tous les facteurs qui vont augmenter

l'exposition aux œstrogènes vont constituer un facteur de risque. Les événements exposant au risque sont :

- Puberté précoce et ménopause tardive. La durée de vie génitale et donc d'exposition est plus longue.
- Grossesses : le risque diminue avec le nombre de grossesses et augmente avec le caractère tardif de la première grossesse (conception après l'âge de 30 ans). La grossesse, puis l'allaitement possible interrompent le cycle menstruel pendant des mois, ce qui met en repos l'épithélium des canaux du sein. Ce sont les grossesses « jeunes » qui protégeraient la femme contre le cancer du sein.
- Le traitement hormonal substitutif de la ménopause, s'il est suivi pendant plus de 10 ans pourrait être un facteur de risque.
- Obésité post ménopausique : les œstrogènes sont produits par les ovaires aussi par les cellules adipeuses. Le développement de la masse grasseuse augmente la sécrétion œstrogénique.

Facteurs de risque environnementaux : l'environnement détermine l'habitude alimentaire. Seraient incriminées comme facteur de risque la consommation excessive de graisse, l'excès de calories et de prise de protéines animales.

Facteur de risque génétique et hérédité : parmi les cancers du sein un certain nombre est lié à des facteurs génétiques ou familiaux. Les statistiques démontrent que les risques pour une femme sont 2,5 fois plus élevés si sa mère a été atteinte de cancer sein en préménopause ; ils sont deux fois plus élevés si sa sœur en a été victime. Ce phénomène est dû à des facteurs génétiques et familiaux. En effet, les membres d'une même famille ont habituellement des modes de vie et des habitudes alimentaires semblables. Mentionnons que :

- Des maladies génétiques (syndrome de Li-Fraumeni, syndrome du cancer sein-ovaire et maladie de Cowden) entraînent systématiquement une forte prédisposition au cancer

du sein chez celles qui en sont atteintes. Des gènes spécifiques sont maintenant sur la cartographie génétique de ces patientes (ainsi que chez les hommes biologiquement apparentés)

- Les statistiques montrent une plus forte prépondérance du cancer du sein (2 à 2,5 fois) à l'intérieur de certaines familles.

On a récemment découvert (1990) deux gènes, leBRCA1 (breast cancer gene) et BCRA2, responsables d'une forme de cancer héréditaire du sein. De tous les cancers du sein, 5% sont attribuables ces gènes.

Nous retiendrons de ces facteurs de risques :

- Un cancer du sein diagnostiqué antérieurement chez la patiente.
- Une histoire familiale de cancer de sein : mère en préménopause (surtout si le cancer est bilatéral), sœur, mère en postménopause.
- L'âge de la patiente.
- Une première grossesse tardive.
- Le nombre de grossesse (peu ou pas de grossesse).
- Des premières menstruations précoces et une ménopause tardive.
- Certaines habitudes alimentaires comme la consommation excessive de gras animal sur une longue période depuis l'adolescence.
- L'obésité et l'excès d'apport énergétique.
- Certaines formes de mastopathies fibro-kystiques (formes hyperplasiques)
- L'absence d'allaitement maternel.
- Le manque d'exercice physique est un facteur malheureusement trop souvent sous-estimé

Histoire naturelle du cancer du sein.

Comme pour les autres cancers les mécanismes de la cancérogenèse sont impliqués : initiation, promotion, progression. Le développement du cancer, du développement initial à partir d'une cellule souche à la dissémination métastatique du processus cancéreux passe par plusieurs stades. L'ordre classique suivant est bien connu : carcinome non invasif in situ, carcinome invasif, envahissement ganglionnaire, métastases lointaines. On estime qu'il faut 7 à 8 ans avec des extrêmes allant de 1 à 20 ans avant l'émergence d'une lésion cancéreuse de 1 centimètre de diamètre et ensuite, 3 à 4 années supplémentaires avec des écarts de 6 mois à 10 ans pour entraîner le décès.

Le temps de doublement moyen de la tumeur est de 2 mois ans ce qui veut dire que dès que la tumeur est décelable (environ de 1cm si le sein est de taille normale) le tableau va se modifier rapidement. La durée moyenne de la phase infraclinique serait de 5 ans. La survenue de métastases précède de quelques mois le diagnostic clinique.

Le diagnostic de cancer évoqué, il faut agir sans délai. La seule urgence est celle de la réflexion et de la définition d'une stratégie thérapeutique. La vie de la tumeur se chiffre en mois.

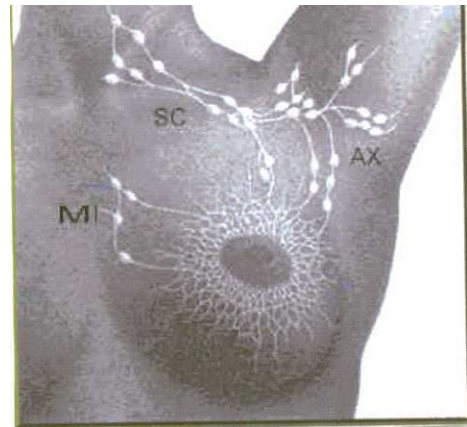
Le cancer du sein atteint de préférence les quadrants supéro-externes car plus riches en tissu fibro-glandulaire. L'évolution spontanée est fatale à plus ou moins brève échéance. Avec les traitements actuels la probabilité de guérison est d'autant plus grande que la lésion est petite. On obtient 60% de chance de guérison pour les tumeurs de moins de 3 cm de diamètre et 90% pour des tumeurs de moins de 1 cm. Les causes d'échec sont généralement la conséquence d'un envahissement métastatique. La croissance rapide correspond à des constatations cliniques et histologiques.

Ce sont d'abord et surtout aux ganglions de l'aisselle que se propagent les carcinomes mammaires : 55 à 60% des formes opérables s'accompagnent d'un envahissement axillaire synchrone. Le cheminement de ces métastases se fait du bas vers le haut de l'aisselle sans généralement sauter de relais. Si le premier niveau n'est pas atteint, le risque d'avoir une adénopathie située plus en aval est très faible. Cette observation permet d'envisager de limiter les curages axillaires et se situe au centre des expérimentations concernant les ganglions sentinelles.

L'atteinte des ganglions mammaires internes est liée à celles des ganglions axillaires, et au siège de la tumeur.

Quand il s'agit des cancers centraux ou des quadrants internes, ils sont envahis dans des cas N-axillaires et dans 40% des N+ axillaires.

Cette extension régionale se fait par fuite des cellules « évadées » de la tumeur et « acceptées » dans les



ganglions au niveau des chaînes mammaire interne, mammaire externe et axillaire, creux sus-claviculaire.

L'extension à distance se fait plus particulièrement vers les os, les poumons, le foie et le cerveau. Ce processus métastatique est très variable et dépend des caractéristiques de la tumeur.

De plus en plus une autre conception s'impose par rapport à l'histoire naturelle du cancer du sein. Le cancer du sein est une maladie générale. En d'autres termes le cancer in situ est-il une étape obligatoire avant le cancer invasif ? Est-ce que tous les cancers in situ ont acquis la capacité de devenir infiltrant ?

Les réponses restent encore ambiguës. Les études montrent qu'un risque élevé peut être associé avec une maladie proliférative et en particulier lorsqu'il existe une hyperplasie

atypique. Le carcinome canalaire in situ (et non le lobulaire in situ) est probablement un stade de transition dans l'histoire naturelle du cancer du sein. L'événement le plus déterminant au cours de la croissance d'un cancer de sein reste la dissémination métastatique.

Diagnostic Positif

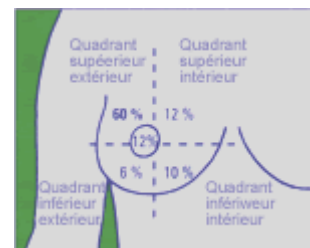
Les circonstances de diagnostic se résument essentiellement à une tumeur mammaire, dure et indolore dans 60% des cas. Le plus souvent des cas c'est la patiente elle-même qui découvre l'anomalie du sein. De moins en moins on fera cas d'une rétraction mamelonnaire ou cutanée, d'un écoulement mamelonnaire hémorragique, d'adénopathies axillaires, de métastases, de mastite carcinomateuse. Parfois il s'agit d'une découverte au cours d'un examen systématique.

La démarche diagnostique repose sur le trépied suivant : clinique, radiologique, histologique.

Clinique.

C'est un nodule du sein dont on précisera le siège, la consistance, le caractère indolore, la forme, les limites, la taille (mensuration dans les 2 dimensions), les rapports avec les plans adjacents : peau (phénomène de la peau d'orange), plans profonds (manœuvre de Tillaux, adduction contrariée du bras, placée à l'horizontale). Par pression de différent secteur du sein, on essaiera de faire sourdre un écoulement et de préciser le galactophore intéressé.

Dans les aires axillaires, sus-claviculaires, cervicales, on doit rechercher des ganglions dont on précisera la consistance, la mobilité, l'uni ou la bilatéralité.



Il ne faut pas oublier de palper les deux côtés (10 à 15% des cancers sont bilatéraux d'emblée), mains à plat, en refoulant la glande sur gril costal, en explorant les quadrants, les sillons mammaires, le mamelon, le prolongement axillaire.

Les données de cet examen seront consignées dans un schéma précisant ; la place de la tumeur dans la classification TNM, l'allure évolutive clinique.

Dans certaines circonstances il ne s'agit ni de tumeur ni de douleur mais d'un examen systématique qui amène à faire des investigations plus approfondies.

L'étape qui devrait suivre est celle du bilan paraclinique.

La mammographie.

Il permet l'établissement d'un diagnostic combiné pré-opératoire. Il reste le pilier central du dépistage et cancer du sein avec une sensibilité à 80%. Les clichés sont face et profil des 2 seins et les obliques.

Les signes mammographiques principaux évoquant la possibilité d'un cancer de seins sont :

- **Les opacités** ; elles peuvent être circonscrites arrondie ou ovalaire à limite régulière. Sans aucun contexte clinique elle correspond dans 10% des cas à lésions malignes. Elles peuvent être stellaires avec un centre dense composé de cellules tumorales, de nécroses et de fibrose réactionnelle. La collerette de spicule entourant le centre dense correspond en réalité à une réaction fibreuse du stroma.
- **La désorganisation** ; il s'agit d'une rupture de l'architecture mammaire et il faut exclure une image construite, une cicatrice post-opératoire ou post-infectieuse. Les aspects sont divers incluant le centre prolifératif d'Aschoff, la cicatrice fibreuse, les lésions sclérosantes non encapsulées, l'épithéliose infiltrante.

- *Les microcalcifications* ; la détection de microcalcifications nécessite la réalisation de clichés techniquement parfaits avec des contrôles de qualité et une analyse minutieuse à la loupe. C'est un signe sensible mais peu spécifique, 20% des microcalcifications étant d'origine maligne. Dans 10% des cas les microcalcifications sont des oxalates de calcium d'origine sécrétoire ou nécrotique, dans 90% des cas il s'agit de phosphates de calcium. Il faut tenir compte de la classification morphologique de Legal, les microcalcifications vermiculaires ou branchées (type5) étant suspect de malignité à 90%. Il faut tenir compte en outre du nombre et de la topographie.

Ces anomalies radiologiques peuvent être classées en degré de gravité croissante. La classification américaine faite par le Collège Américain de Radiologie les classe en 5 grades :

- ACR 1 aucune anomalie.
- ACR 2 bénin 0%.
- ACR 3 probablement bénin < 5%.
- ACR 4 suspect 5 à 70%.
- ACR 5 malin >70%.

Il faut tenir compte dans la définition de ces grades de tous les éléments qui caractérisent l'image radiologique. On décrira avec précision, les opacités avec ou sans macrocalcification, les cicatrices connues, les microcalcifications, les calcifications vasculaires, les asymétries focales de densité etc.

Les mammographies classées ACR1 et 2 n'ont pas de valeur prédictive et ne nécessitent pas d'examen complémentaire ou de surveillance. Les mammographies classées ACR5 ont suffisamment de présomption de malignité pour aller directement à l'intervention, avec ou sans preuve cytologique ou histologique intermédiaire dans un but de stratégie.

L'échographie.

La glande mammaire étant un organe superficiel on utilise une sonde à fréquences élevées (8à12 MHZ) de faible pénétrance mais qui permet d'obtenir une bonne résolution.

En première intention l'échographie est utilisée devant un nodule évocateur d'un fibroadénome chez une femme jeune, surtout si elle est enceinte. Le plus souvent en seconde intention devant toute anomalie clinique ou mammographique et en cas de sein dense. L'objectif principal de l'échographie est de différencier les lésions solides des lésions liquidiennes. On observera :

- Le grand axe ; un axe vertical ou oblique plaide en faveur d'une lésion maligne.
- Les contours ; des contours flous plaident en faveur d'une tumeur maligne ou d'une dystrophie.
- L'échostructure ; homogène, en faveur de la bénignité et hétérogène en faveur de la malignité.
- Les transmissions des échos ; un renforcement postérieur du faisceau ultrasonore plaide en faveur d'une lésion bénigne et inversement.

On retiendra pour la présomption d'une tumeur maligne une masse échogène hétérogène, à contours irréguliers avec une atténuation postérieure du faisceau ultrasonore et un grand axe lésionnel vertical ou oblique.

Les autres possibilités d'investigations par l'imagerie sont :

- La galactographie qui est un examen radiologique complémentaire, utilisé en cas d'écoulement spontané unilatéral et uniorificiel, non élucidé par l'examen clinique, mammographique et échographique.
- La tomodensitométrie
- La mammo numérique

Les prélèvements cytologiques.

L'architecture du tissu ne peut être appréciée sur ce type de prélèvement qui ne comporte que quelques cellules. Ces cellules peuvent être obtenues de deux manières, soit par ponction à l'aiguille fine, soit en recueillant le produit d'un écoulement mamelonnaire.

Les prélèvements histologiques.

Ces études intègrent l'étude cytologique dans son environnement architectural. Les différents plans de coupe réalisés dans ces cas ne nécessitent qu'une coloration par l'hématoxylline-éosine-saphran. Les études immunohistochimiques (coloration des anticorps) sont essentiellement utilisées en pratique quotidienne pour la recherche de récepteurs hormonaux.

Les micros et macro biopsies sont réalisés à l'aide d'aiguille de 14 à 11 G, souvent sous contrôle échographique. Les prélèvements ainsi obtenus sont déposés dans le formol et envoyés au laboratoire d'anatomopathologie.

Les pièces opératoires pour les lésions non palpables sont obtenues par exérèse souvent échoguidée. Il faut s'assurer de la bonne résection de la lésion par une radiographie de la pièce. Dans tous les cas, il est impératif d'orienter correctement la pièce opératoire et de réaliser un marquage des berges.

Aspects Pronostics.

Le pronostic du cancer du sein dépend de plusieurs facteurs de risque dont les trois principaux sont ; l'atteinte des ganglions axillaires et/ou mammaire interne, la taille et le type histologique de la tumeur, l'invasion tumorale. Ce pronostic est établi aussi bien à travers la clinique qu'après le traitement. Il est fondamental de définir la tumeur dans la classification TNM en tenant compte des poussées évolutives inflammatoires.

Scarff, Bloom et Richardson (SBR) ont établi des critères histopronostics sur trois types de paramètres :

- degré de différenciation
- irrégularité nucléaire
- activité mitotique

Ces critères permettent le classement en trois grades histopronostiques (I à III) de gravité croissante. Il s'agit de critères généralement post - chirurgical.

Clinique :

- âge ; 35 ans et plus.
- Taille de la tumeur ; plus de 2 cm
- N ; plus de 2 ganglions, inflammation ++
- Métastases ; facteurs de mauvais pronostic.

Post- Chirurgical :

- a) taille.
- b) N ; nombre de ganglions atteints rapportés au nombre de ganglions identifiés (10 ganglions not nécessaire pour être représentatifs de l'envahissement axillaire) ; rupture capsulaire ; 3 sous-groupes : N- ; N + 1 à Ganglions ; N + > 3 ganglions.
- c) Grade histopronostique : (SBR) (différenciation tumorale, anisocaryose, mitose) : I (bon pronostic) ; II (pronostic intermédiaire) ; III (pronostic défavorable). Le grade histopronostique étant essentiellement basé sur l'importance de la différenciation de la tumeur appréciée à partir de la présence ou non de tubes glandiformes, de l'anisonucléose (irrégularité de la taille des noyaux des cellules) cotée de 1 à 3, sur l'activité mitotique (plus grand nombre de mitoses trouvées en un seul champ microscopique au grossissement par 400) cotée de 1 à 3.

- d) Récepteurs hormonaux : facteurs prédictifs de survie et d'hormonosensibilité (75% si : Re+ Rp+ ; 30% si Re- Rp-) . Pas de traitement adjuvant si R-
- e) Nombre de cellules en phaseS (voie de recherche) ; KI67 ; aneuploïdie ; cathepsine D ; UPA ; P53 ; Pail ; oncogènes(her-2/neu ; récepteurs à L'EGF)

Indications thérapeutiques.

Il est bien admis que le cancer est une maladie générale dont le pronostic dépend entièrement des métastases. Des critères de haut risque sont déterminés sur des paramètres histologiques et servent à poser les indications d'une chimiothérapie.

L'hormonodépendance de certaines tumeurs, précisée par le dosage de récepteurs hormonaux permet une hormonothérapie associée.

Les moyens sont bien connus : la chirurgie avec la chirurgie radicale (Halsted ou Patey) et la chirurgie conservatrice ; la radiothérapie qui vient en complément d'un traitement chirurgical conservateur, le plus souvent par télécobalt portant le plus souvent sur la paroi thoracique et la chaîne mammaire interne ; la chimiothérapie avec divers protocoles préconisés (cmf, fac, avcf) ; l'hormonothérapie qui comporte la castration chirurgicale, radiologique ou médicamenteuse, la progestérone, les anti-oestrogènes dont le tamoxifène (nolvadex) , l'aminoglutéthimide ; l'immunothérapie (BCG, Corynebacterium parvum, poly A-poly U) .

Les indications sont encore discutées. Mais on retiendra de manière générale.

- Traitement loco-régional : Quand T1, T2 inférieure à 3 cm on pratiquera volontiers un traitement chirurgical conservateur par tumorectomie ou une quadrantectomie, et curage axillaire avec une radiothérapie complémentaire qui tiendra compte de [N(-) localisation externe :sein N(+) localisation interne : sein, aire mammaire interne N(+) : sein, ensemble

des aires ganglionnaires]. Quand T2 supérieure à 3 cm, T3 on pratiquera une intervention radicale type Patey avec une radiothérapie complémentaire.

- Traitement adjuvant : La chimiothérapie est prescrite en cas de haut risque de métastases : grade III, T2 T3, Invasion ganglionnaire supérieure à 3. Les modalités sont fonction des critères pronostics, de l'âge, du statut hormonal, de la tolérance.

L'Hormonothérapie est indiquée en cas de présence simultanée des deux types de récepteurs.

Elle peut durer 2 à 5 ans.

Indications particulières.

Les cancers inflammatoires : c'est une contre indication à la chirurgie première. L'étape chirurgicale se bornera à confirmer le diagnostic par un prélèvement ganglionnaire et une biopsie cutanée. La chimiothérapie est menée très précocement. Le traitement loco-régional est le plus souvent radio-thérapeutique.

Les cancers bilatéraux d'emblée : chaque tumeur est traitée en fonction de ses caractères propres. Le traitement général est fonction de la lésion la plus péjorative.

Les métastases : métastases osseuses ; hormonothérapie androgénique et irradiation des foyers algiques. Métastases hépatiques ; surtout chimiothérapie. Métastases pulmonaires ; association hormonothérapie et chimiothérapie.

Surveillance.

Elle se fera tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et une fois par an. La mammographie, l'échographie hépatique, la scintigraphie osseuse sont demandés tous les ans. On peut doser les différents marqueurs, Ca 15-3, MCA (mucine-like associated antigen) dont la présence semble corrélée à la présence de métastases.

III – LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES

III 1 DEFINITIONS

A - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES (SP) :

Ceux sont des manifestations hétérogènes occasionnées par des tumeurs malignes(T. Meyer-heim). Les signes cliniques peuvent être neurologiques, hématologiques, cutanés, endocrinologiques, rénaux, vasculaires ou rhumatologiques selon les tumeurs. Parfois le SP est une simple fièvre.

Les SP sont rares, et ne sont dus ni à l'accroissement local de la tumeur, ni aux métastases d'une tumeur primaire. Ils ne sont pas secondaires à des complications infectieuses, métaboliques, iatrogènes ou carencielles, toutes complications fréquentes des cancers.

Un SP peut précéder ou être contemporain de la découverte de la tumeur. Il peut persister ou disparaître après ablation de celle-ci. Lorsqu'il disparaît après exérèse ou traitement de la tumeur primitive, le SP peut être récurrent avec une rechute locale ou l'apparition de métastases.

Les cancers Bronchiques, mammaires et digestifs sont les tumeurs les plus fréquemment associés à un SP.

B - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NEUROLOGIQUES :

Ils se définissent par l'association d'une *atteinte neurologique* et d'un cancer extra-cérébral indépendamment des phénomènes métastatiques infectieux ou métaboliques ou carentiels.

Du fait de leur rareté ils sont de diagnostic relativement difficile. La découverte d'auto-anticorps antineuronaux circulants, spécifiques des syndromes paranéoplasiques neurologiques, a été une avancée significative dans l'étude de ces syndromes(J.Honorat).

C - LE SYNDROME CEREBELLEUX PARANEOPLASIQUE (SPC)

C'est un syndrome paranéoplasique neurologique. Les signes cliniques attestent une *dégénérescence cérébelleuse*. Il débute le plus souvent selon un mode subaigu.

III-2 LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES

NEUROLOGIQUES

Le début des troubles est le plus souvent insidieux, plus rarement aigu. Luque souligne que le diagnostic initial de SPN est difficile car les troubles s'installent en quelques semaines . Kaiser remarque que l'ataxie par laquelle débute un SPC s'installe progressivement, et que les premiers signes sont rarement très francs. Anderson constate également que le plus souvent, les signes cliniques d'un SPN s'installent en quelques jours, voire en quelques heures sur un mode pseudovasculaire. Dalmu a une opinion opposée, et constate que le SPN est un trouble de survenue brutale et d'évolution rapide.

On porte le diagnostic de SPN sur:

- Un tableau évocateur
- La présence d'auto-anticorps neuronaux, mais ceux-ci sont inconstants
- La présence d'une tumeur, mais le SPN peut précéder la découverte de la tumeur. Parfois, malgré des explorations systématiques bien conduites, on ne retrouve pas de tumeur. Il faut alors renouveler les explorations.
- L'absence d'autres étiologies, vasculaires, métastatiques, métaboliques, carencielles, toxiques, iatrogènes, infectieuses pouvant donner le même tableau clinique que le SPN, qu'il faut systématiquement rechercher.

Les SPN se traduisent par différents tableaux cliniques. Selon J. Honorat (Lyon) les syndromes paranéoplasiques neurologiques au sens strict sont présents chez environ 4-

5% des patients atteints de cancer. Ils peuvent atteindre aussi bien le cerveau, le cervelet, la moelle épinière le système nerveux périphérique que les muscles, respectivement la jonction neuromusculaire. Ils doivent être distingués des syndromes neurologiques dus aux métastases et aux suites de traitement. Nous rappellerons les principaux tableaux cliniques des SPN associés aux tumeurs malignes.

A – LE SYNDROME PARANEOPLASIQUE CEREBELLEUX

Le syndrome Paranéoplasique Cérébelleux (SPC) complique les tumeurs gynécologiques ou mammaires, les cancers du poumon à petites cellules et la maladie de Hodgkin.

La symptomatologie clinique habituelle est un syndrome cérébelleux bilatéral, statique et cinétique. Le patient se plaint de troubles de la marche pouvant rendre impossible la locomotion, et de dysarthrie. Un nystagmus est constamment retrouvé. D'autres signes inconstants peuvent s'associer au syndrome cérébelleux mais ils sont généralement modérés; les plus fréquents sont des troubles cognitifs (le plus souvent labilité de l'humeur et troubles de la mémoire), une dysphagie, une diplopie, ou des signes de neuropathie périphérique (Peterson).

Dans le liquide céphalorachidien (LCR), il y a souvent une lymphocytose modérée et/ou une hyperprotéïnorachie avec un profil oligoclonal à l'immunoélectrophorèse. Il est normal environ dans 20% des cas.

Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique sont normaux au début. Dans les formes évoluées, on objective une atrophie du cervelet avec dilatation du quatrième ventricule. Il n'y a pas d'atteinte du tronc cérébral.

En fonction du type de tumeur et des anticorps associés ainsi que sur la base des données neuropathologiques, on peut distinguer deux grands groupes de SPC :

- **Dans le premier groupe** : les signes neurologiques et anatomopathologiques restent circonscrits au cervelet. Les lésions observées consistent en une disparition élective des cellules de Purkinje. La réaction inflammatoire est absente ou discrète et il n'y a que peu ou pas de lésions en dehors du cervelet. C'est dans ce groupe que se trouvent les femmes ayant un cancer gynécologique (sein, ovaire, utérus, trompe, etc.) et un anticorps anti-Yo circulant (Peterson K.) .On peut observer en plus des troubles de la mémoire ou une démence associés. On distingue également les patients présentant une maladie de Hodgkin et un anticorps anti-Tr circulant (Graus F.). Certaines patientes peuvent avoir des anticorps anti- CV2 (Antoine J.C.) et chez d'autres aucun anticorps n'est mis en évidence. Chez tous les patients de ce premier groupe, les troubles neurologiques sont rarement la cause de la mort et les patientes peuvent être stabilisées si la tumeur est stérilisée, contrairement au deuxième groupe.
- **Dans le deuxième groupe** : les troubles débutent par un syndrome cérébelleux, mais l'atteinte neurologique s'étend rapidement à d'autres groupes neuronaux pour donner un tableau d'encéphalomyélonévrite

(Mason). Les patients de ce deuxième groupe présentent généralement des anticorps anti-Hu circulants. Chez ces patientes les lésions histologiques ne sont pas restreintes au cervelet et la disparition neuronale est associée à une réaction inflammatoire importante diffuse.

Devant un tel tableau, le diagnostic de syndrome paranéoplasique cérébelleux ne sera cependant porté qu'après élimination de plusieurs éventualités :

- Les métastases cérébrales ou cérébelleuses qui ne sont pas souvent associées à une démence, et s'accompagnent le plus souvent d'une hypertension intracrânienne.
- Les troubles neurologiques induits par certains médicaments: analgésiques divers, tranquillisants et certaines chimiothérapies (5 fluoro-uracile, procarbazine, nitroso-urées) qui peuvent entraîner des ataxies cérébelleuses.
- Une cause virale.
- Un hématome cérébral
- Un infarctus cérébelleux
- L'alcoolisme et les troubles carenciels

La lésion anatomo-pathologique fondamentale est une atrophie cérébelleuse subaiguë par dégénérescence élective des cellules de Purkinje, (Dubas F) et inconstante infiltration de cellules inflammatoires (Anderson).

B - LES ENCEPHALOPATHIES PARANEOPLASIQUES

LES ENCEPHALITES LIMBIQUES(HONORAT.J)

La tumeur associée est le plus souvent un cancer du poumon à petites cellules, une tumeur testiculaire, une maladie de Hodgkin, un thymome, plus rarement un cancer de sein.

Les signes cliniques peuvent s'installer en quelques heures ou quelques jours, ou parfois être plus insidieux. Précocement il y a une anxiété et une dépression mais le trouble principal est l'atteinte de la mémoire antérograde avec oubli à mesure. Ensuite s'installent l'agitation, la confusion, l'hypersomnie, les hallucinations et une épilepsie partielle ou généralisée.

L'évolution est marquée par une démence d'installation progressive, mais des rémissions après traitement du cancer sont possibles.

Le liquide céphalorachidien comporte une lymphocytose modérée et/ou une hyperprotéïnorachie avec parfois un profil oligoclonal à l'électrophorèse.

Le scanner cérébral est habituellement normal, mais l'IRM encéphalique montre classiquement un hyper signal T2 des lobes temporaux.

Les diagnostics différentiels sont essentiellement: les encéphalites virales et particulièrement les infections à herpès virus, le syndrome de Korsakoff carentiel, les crises temporales partielles idiopathiques, les gliomes hippocampiques de bas grade et une possible méningite carcinomateuse.

La présence d'un anticorps antineuronal circulant permet d'affirmer l'origine paranéoplasique (anti-Hu ou anti-Cv2), mais chez 50% des patients, la recherche peut être négative (Alamowitch S.)

LES ENCEPHALOMYELONEVRITES

Les patientes plus fréquemment présentent une atteinte multifocale du système nerveux, particulièrement chez les patientes présentant un anticorps anti-Hu.

Les troubles sont mono focaux au début de l'évolution puis s'étendent en quelques jours, ou parfois en quelques semaines ou mois.

Le liquide céphalorachidien est le plus souvent inflammatoire.

Dans 90% des cas, ces syndromes sont associés au cancer anaplasique à petites cellules du poumon, les autres cancers étant l'exception.

L'évolution se fait dans un délai de dix mois environ vers la mort.

C - LES AUTRES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NEUROLOGIQUES

LE SYNDROME DE LAMBERT-EATON (T. MEYER- HEIM)

Pour T.MEYER le syndrome de Lambert-Eaton fait partie des syndromes paranéoplasiques neurologiques les plus fréquents. Il se manifeste chez environ 1-2% des patients souffrant de cancer bronchique à petites cellules.

Le tableau clinique comporte une fatigue générale, des myalgies et une faiblesse musculaire, particulièrement des membres inférieurs, une ptose et une dysrégulation neurovégétative comme la sécheresse buccale.

Contrairement à la myasthénie grave, le traitement d'épreuve avec Tensilon (edrophonium), reste sans effet.

Les anticorps anti- VGCC (anti-voltage-gated calcium Channel) peuvent être mis en évidence chez 85% des patients, comme occasionnellement des anticorps anti-Hu.

Son mécanisme physiopathologique s'expliquerait par l'inhibition pré-synaptique par des anticorps de la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques.

En ce qui concerne le traitement, les immunosuppresseurs peuvent être prescrits, de même que l'hydrochloride de guanidine et la Diaminopyridine^{3,4} qui entraînent un prolongement des potentiels présynaptiques.

LA MYASTHENIE GRAVE

La myasthénie grave est un autre syndrome paranéoplasique influençant la transmission neuromusculaire. Elle n'apparaît pas seulement en association avec les thymomes malins, mais aussi lors d'hyperplasie du thymus, lors de thymomes bénins, dans le cadre d'une thyrotoxicose, ou d'une arthrite rhumatoïde. Contrairement au syndrome de Lambert-Eaton, une myasthénie à l'effort apparaît lors de stimulations répétées, avec diplopies, et troubles de la déglutition .Elle s'améliore rapidement avec le traitement d'épreuve par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tel que le Tensilon.

Des anticorps bloquant fortement les récepteurs d'acétylcholine postsynaptiques peuvent être mis en évidence dans le sérum. Les inhibiteurs de la cholinestérase tels que la pyroostigmine et la néostigmine sont un traitement efficace.

LES NEUROPATHIES SENSITIVOMOTRICES

La polyneuropathie sensitivomotrice est une manifestation paranéoplasique neurologique fréquente. C'est un SPN qui complique essentiellement les cancers du sein et les cancers pulmonaires à petites cellules. Des réactions immunologiques et / ou des lésions de vascularites sont postulées.

Les neuropathies sensitivomotrices sont dues à une dégénérescence myéline-axonale.

Les neuropathies paranéoplasiques peuvent être purement sensitives. C'est le syndrome de Denny-Brown. Il évolue progressivement en plusieurs semaines ou mois sous forme de paresthésies principalement distales et de douleurs, avec diminution de la sensibilité profonde.

Sur le plan physiopathologique c'est une inflammation ganglionnaire suivie d'une dégénérescence axonale. Des anticorps anti-Hu peuvent être mis en évidence dans le sérum de la patiente

LES OPSOCLONUS- MYOCLONUS PARANEOPLASIQUES

Les signes neurologiques précèdent généralement la découverte du cancer, qui est dans la plupart des cas bronchique ou mammaire.

Cliniquement il y a des mouvements oculaires conjugués, involontaires, multidirectionnels, déclenchés ou aggravés par la fixation volontaire ou les mouvements de poursuite. L'opsoclonus est souvent associé à des myoclonies musculaires. Il peut être observé au cours d'une infection virale, d'une encéphalite toxique ou métabolique, d'un traumatisme crânien, d'une tumeur cérébrale, d'une hydrocéphalie.

Chez l'adulte quand il est d'origine paranéoplasique il est associé à une ataxie cérébelleuse statique, à des vertiges ou à une dysarthrie. L'évolution est subaiguë.

Le liquide céphalorachidien peut être inflammatoire.

Le scanner et l'IRM cérébral sont normaux.

Il n'y a pas de lésions neuronales spécifiques de cette affection.

Les anticorps les plus fréquemment rencontrés sont les anti-Ri et les anti-Hu

LE SYNDROME DE L'HOMME RAIDE

C'est le stiff-man syndrome des anglo-saxons. Il est rare et est caractérisé par la survenue d'une *hypertonie généralisée* qui évolue par accès, conséquence d'une activité musculaire continue. Une hyperactivité des interneurons de la moelle est rendue responsable de l'hypertonie, sans que la physiopathologie exacte soit connue.

La présence d'anticorps anti-amphysines (Antoine J. C.) doit être recherchée dans les formes paranéoplasiques. Les syndromes de l'homme raide non paranéoplasiques sont associés dans 60% des cas à des anticorps anti-glutamate décarboxylase (anti-Gad).

UN TABLEAU DE RETINOPATHIE

Lorsqu'une baisse d'acuité visuelle est associée à une encéphalomyélonévrite paranéoplasique, la baisse d'acuité visuelle est souvent liée à une névrite optique. Quand l'atteinte visuelle est isolée, il s'agit d'une rétinopathie qui précède en général la découverte de la tumeur. Ce syndrome appelé Car-syndrome par les anglo-saxons (Cancer associated retinopathy), est la plupart du temps associé à une tumeur bronchique parfois gynécologique.

Les patients se plaignent d'épisodes transitoires d'obscurcissement visuel et d'une sensibilité exagérée à la lumière, puis d'une baisse rapide et progressive de l'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité.

Au fond d'œil on observe une diminution de calibre des artères rétiniennes. Les réponses de l'électrorétinogramme sont absentes. Il y a une dégénérescence diffuse des photorécepteurs et de la couche ganglionnaire externe. Les grandes cellules ganglionnaires rétiniennes et le nerf optique sont épargnés.

Des anticorps spécifiques de cette atteinte appelés anti-Car et reconnaissant une protéine de la rétine de 26 kd ont été caractérisés (Luque F. A.). Si une atteinte visuelle (uvéite, neuropathie optique) est associée à une autre atteinte du système nerveux, il faut penser à rechercher des anti-corps anti-Cv2 (Honorat J.).

La corticothérapie est parfois efficace.

LES AUTRES FORMES CLINIQUES

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques que nous venons de décrire regroupent les troubles neurologiques les plus fréquemment rencontrés, mais de multiples formes cliniques ont été décrites, sans que l'on puisse toujours affirmer l'origine paranéoplasique de l'anomalie neurologique. On peut notamment citer les myélites subaiguës les atteintes isolées du neurotone, la sclérose primaire en plaque.

III – 3 LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NON NEUROLOGIQUES

A - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES CUTANES

Selon Weiss P. une trentaine de syndrome paranéoplasiques cutanés ont été connus ce jour. Il faut faire la distinction entre les syndromes paranéoplasiques cutanés et les métastases cutanés, ou l'infiltration locale d'une tumeur primaire. Les critères suivants doivent être remplis d'après Curth pour que l'on puisse parler de syndrome paranéoplasique cutané:

- apparition simultanée d'une tumeur et de la manifestation cutanée
- évolution parallèle de la tumeur et du syndrome paranéoplasique cutané
- un syndrome paranéoplasique spécifique est associé à une tumeur spécifique
- l'association entre la tumeur et le syndrome paranéoplasique cutané est statistiquement significatif.

Cependant il existe des cas décrits dans la littérature où la corrélation temporelle diffère de cette simultanéité. Nous les citerons:

1. Acanthosis Nigricans
2. Ichtyose Acquisée
3. Dermatomyosite
4. Le syndrome de Sweet

B – LES ATTEINTES NON CUTANÉES

Nous citerons :

- Les syndromes paranéoplasiques hématologiques avec l'anémie tumorale, l'érythrose, la leucocytose, la réaction leucémoïde, la thrombocytose
- Les syndromes paranéoplasiques vasculaires et rhumatologiques dont le syndrome de Sjören, le phénomène de Raynaud.
- Les syndromes paranéoplasiques endocrinologiques l'hypercalcémie paranéoplasique, le syndrome de Cushing paranéoplasique.
- Les syndromes paranéoplasiques rénaux les glomérulonéphrites paranéoplasiques, le syndrome de Stauffer.

Nous regroupons dans le tableau ci-contre les organes ou systèmes d'organes le plus souvent touchés par des paranéoplasies.

Tableau 1 : Différents syndromes paranéoplasiques non neurologiques

SPN CUTANE
SPN HÉMATOLOGIQUES
SPN RENAUX
SPN NEUROLOGIQUES
SPN ENDOCRINOLOGIQUES
SPN VASCUL. RHUMATO.
SPN DIVERS(fièvre, ostéoarth.)

III - 4 SPN et AUTO-ANTICORPS

ANTINEURONAUX

Depuis une quinzaine d'années, différents auto-anticorps anti-neuronaux ont été décrits dans le sérum et / ou le liquide céphalorachidien des patients atteints de SPN. Ces anticorps sont toutefois inconstants. Quand ils sont retrouvés, il existe une corrélation entre l'aspect clinique du SPN, le type d'auto-anticorps et la localisation tumorale. Le tableau (2) de Honorat en donne le résumé.

Un tableau clinique neurologique peut être associé à différents anticorps anti-neuronaux. Cependant il n'y a pas d'association d'anticorps différents chez un même malade. Shams'ili a ainsi étudié 50 patients avec un SPC et un anticorps anti-neuronal positif ; il a retrouvé un anti-Yo dans 38 % des cas, un anti-Hu dans 32 %, un anti-Tr dans 14 %, un anti-Ri dans 12 % et un anti-mGluR1 dans 4 % . Anderson, à partir de 23 cas retrouve 78 % d'anticorps anti-Yo.

A l'inverse, à un même anticorps anti-neuronal, peuvent s'associer différents syndromes neurologiques. Si les anticorps anti-Yo, anti-Tr et anti-mGluR1 sont toujours associés à un SPC, les anticorps anti-Ri et anti-Hu sont associés à un SPC dans respectivement 86 et 18 % des cas (Shams'ili). Les SPN associés à des anticorps anti-neuronaux sont des pathologies rares, et aucune étude ne peut prétendre à l'exhaustivité. Il faut garder en mémoire la possibilité d'associations exceptionnelles, qui sont évidemment source de bien des difficultés diagnostiques, comme ce cas unique décrit par Finsterer.

Il s'agit d'un SPN avec anticorps anti-Yo chez une patiente souffrant d'un cancer de l'ovaire, manifesté non par un SPC, mais par une polyneuropathie motrice avec myopathie. Les auto-anticorps anti-neuronaux sont un élément d'orientation étiologique essentiel, que le SPN survienne chez un patient dont la pathologie tumorale est déjà connue ou chez un patient apparemment indemne. A l'inverse, l'absence d'auto-anticorps anti-neuronaux ne permet pas d'éliminer le diagnostic de SPN, car ils ne sont retrouvés que chez la moitié des patients. Sur une série de 47 patients présentant un SPC, Anderson n'a ainsi retrouvé un auto-anticorps anti-neuronal que chez 23 d'entre eux.

Chez un patient dont la pathologie tumorale est connue, et qui présente un syndrome neurologique évocateur de SPN, la mise en évidence d'auto-anticorps anti-neuronaux permet d'affirmer le diagnostic ou de l'évoquer avec une très forte présomption (Honorat)

Chez un patient sans tumeur connue, en présence d'un trouble neurologique évocateur de SPN, il faut rechercher des auto-anticorps anti-neuronaux. Négatifs, ils n'éliminent pas le diagnostic mais leur positivité permet d'affirmer ou de suspecter fortement une tumeur maligne qu'il faut rechercher. L'examen clinique neurologique et le type d'anticorps retrouvé sont évocateurs de certaines localisations tumorales et permettent d'orienter l'examen clinique et les explorations complémentaires. Si le premier bilan est négatif, il doit être répété régulièrement car il existe parfois un délai de plusieurs années entre le SPN et la découverte d'une tumeur. Un cas exemplaire de cette démarche étiologique est ainsi rapporté par Bobrow chez une patiente de 55 ans qui présentait un syndrome cérébelleux. La positivité des anticorps anti-Yo a affirmé le diagnostic de SPC.

L'examen clinique des seins et la mammographie étaient normaux au moment du diagnostic. Hystérectomie et annexectomies ont été réalisées à titre systématique, l'histologie n'a pas révélé de pathologie maligne. La surveillance mammaire fut poursuivie avec dépistage secondaire d'un cancer du sein traité par mastectomie, chimiothérapie et hormonothérapie. Après mastectomie, le SPC s'est amélioré jusqu'à guérison en 3 mois .

La plupart des auteurs considèrent que au moins dans certains cas, les SPN sont des maladies auto-immunes affectant le système nerveux (Lang, Delattre). Les auto-anticorps reconnaîtraient des antigènes co-exprimés par la tumeur et par les cellules nerveuses. Cette hypothèse n'est probablement pas unique, puisque les auto-anticorps sont inconstants.

TABLEAU 2 : Anticorps antineuronaux et tumeurs malignes associées

<i>SYNDROMES PARANEOPLASIQUES NEUROLOGIQUES</i>	<i>ANTICORPS antineuronaux</i>	<i>TUMEURS MALIGNES</i>
Syndrome Cérébelleux subaigu	Anti-Yo Anti- Hu Anti-Cv2 Anti-Tr Anti-Ma2	Ovaires, seins, utérus CPPC CPPC Hodgkin Variables
Encéphalite limbique	Anti-Hu Anti-Cv2 Anti-Ta Anti-amphiphysine	CPPC CPPC Testicules CPPC
Opsoclonus-myoclonus	Anti-Hu Anti-Ri	CPPC Seins, Poumons
Stiff-man Syndrome	Anti-amphiphysine	Seins, Poumons
Rétinopathie	Anti-Car	CPPC
Neuropathies sentivo- motrices	Anti-Hu Anti-Cv2 Anti-Ma2 Anti-amphiphysine	CPPC CPPC Variables CPPC
CPPC : cancer du poumon à petites cellules		

III – 5 SPN ASSOCIES AU CANCER DU SEIN

Différents SPN peuvent être associés au cancer du sein, avec des fréquences différentes qui ont été évaluées par Posner (Tableau 2).

Le SPC est le plus fréquent, et représente 50 % des SPN associés au cancer du sein. Waterhouse, en 1991, comptait 62 cas publiés depuis 1966. Les études les plus importantes concernent toutes un nombre limité de sujets : 16 cas rapportés par Peterson en 1991, moins d'une dizaine par Hammack en 1990, 12 par Rojas en 2000.

Le SPC n'est pas un SP spécifique du cancer du sein (Mason). Hammack, à partir de 32 cas de SPC, hommes et femmes, trouve 16 cancers gynécologiques ou mammaires et 16 cancers pulmonaires. De rares cas de maladie de Hodgkin sont aussi associés à un SPC. La moitié des cancers gynécologiques ou mammaires sont des cancer ovariens, un quart des cancers du sein, les autres cancers trompes ou endomètre sont plus rares (Peterson, Rojas, Hetzel, Hammack)

Le syndrome opsoclonus et myoclonus représente 30 % des SPN associés au cancer du sein, les neuropathie sensitivomotrices 10 %. Les encéphalites limbiques et le syndrome de l'homme raide sont rarement associés au cancer du sein. Il existe enfin des observations isolées de SPN révélant exceptionnellement un cancer du sein : 1 cas de sclérose primaire latérale rapporté par Corcia chez une patiente de 70 ans dont le cancer du sein a été dépisté 6 années plus tard, 2 cas de rétinopathie associée à un cancer du sein cités par Huober.

TABLEAU 3 : SPN pouvant révéler un cancer de sein

SPN pouvant révéler un cancer du sein	%
syndrome cérébelleux	50
opsoclonus-myoclonus	30
neuropathie sensitivomotrice	10
encéphalite limbique	4
syndrome de l'homme raide	2
Rétinopathie	-
sclérose primaire latérale	-

IV - OBSERVATION: NOTRE CAS

Dans le service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital Louis Pasteur, à Cherbourg nous avons observé un cas de cancer du sein révélé par un syndrome cérébelleux paranéoplasique chez une patiente âgée de 53 ans. La positivité des anticorps anti-Yo dans le sérum de la patiente a fait rechercher un cancer gynécologique ou mammaire. La mammographie a révélé la présence de microcalcifications, et le diagnostic de cancer du sein a été confirmé par prélèvement biopsique. La symptomatologie neurologique a persisté après traitement du cancer par chirurgie, chimiothérapie et hormonothérapie.

IV – 1 CARACTERISTIQUES DE LA PATIENTE

MADAME D.R.D :

- 52 ans
- Poids : 46,7 Kgs Taille : 1,60m Sc : 1,59m²
- Cinq enfants
- Pas d'alcool
- Pas de tabac

ANTECEDENTS :

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Pas de maladie familiale connue
- Pas de cancer génitaux connus dans la famille
- Pas de maladie auto-immune familiale connue.

ANTECEDENTS MEDICAUX ET CHIRURGICAUX :

- Groupe sanguin: O rhésus positif sans agglutinine irrégulière

- Jamais transfusée
- Hypertension artérielle
- Thyroïdite de Hashimoto connue depuis 1995 . Sous levothyrox et cortancyl.
- Antigène Hbs ,positif avec bilan hépatique normal. Pas d'antécédent de transfusion susceptible d'expliquer le contage.
- Traitement aux bêtabloquants antiarythmiques (palpitations).

ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES

- Ménopausée depuis 3 ans avec un traitement hormonal substitutif type séquentiel
- Ligature des trompes en1977
- Hystérocopie pour métrorragies et polype sous muqueux.

IV - 2 HISTOIRE DE LA MALADIE

Madame D. R. D. est adressée par son médecin traitant le 27 avril 2001 au service des Urgences médicales de l'hôpital Louis Pasteur pour des troubles de l'équilibre, difficultés à la marche et céphalées évoluant depuis 7 jours. Elle est hospitalisée dans le service de neurologie.

A - Dans le service de Neurologie

1^{ère} Hospitalisation : du 27 avril au 17 mai 2001.

- **Examen neurologique** : l'examen neurologique met en évidence un syndrome cérébelleux isolé. La marche et la station debout sont difficiles. Le polygone de sustentation est élargi. Il y a un signe de Romberg, une épreuve doigt-nez positive, un

nystagmus horizontal dans le regard latéral. La conscience et l'orientation temporo-spatiale sont normales.

Il n'y a pas de déficit moteur ou sensitif, pas de paralysie oculomotrice. Les réflexes ostéotendineux sont présents mais faibles, il n'y a pas de signe de Babinski

Examens complémentaires :

- Ponction lombaire : protéinorachie à 0,95 g/l, 175 éléments avec moins de 2% de polynucléaires
- Numération formule sanguine: anémie microcytaire à 10 grammes d'hémoglobine.
- Aspect en faveur d'une méningite lymphocytaire.

- **1^{ère} hypothèse diagnostic** : *Méningo-encéphalocérébellite d'origine virale*

- **traitement et évolution** : Amélioration rapide de l'état neurologique sans traitement particulier avec toutefois persistance d'une protéinorachie à 0,80 et 240 éléments par mm³ . *Ponction lombaire à contrôler dans quelques semaines.* Découverte hystéroscopique d'un polype sous muqueux dans le cadre de l'exploration de son anémie. Hospitalisation prévue en gynécologique pour résection du polype.

2^{ème} Hospitalisation : du 16 juillet au 21 juillet 2001

- **Examen clinique** : syndrome cérébelleux
- **Contrôle de la ponction lombaire** : Protéïnorachie = 0,98g/l Glycorachie = 3,3mmol/l. Cellularité = 28 éléments/ml avec 5% de polynucléaires et 145 hématies/ml. Il Persiste donc une réaction méningée lymphocytaire

3^{ème} hospitalisation: du 03 Août au 27 Septembre 2001

- Hospitalisée une 3^{ème} fois dans le service de neurologie, pour aggravation du syndrome cérébelleux avec altération de son état général.
- **Examen clinique** : Syndrome cérébelleux avec; dysarthrie, nystagmus dans le regard latéral droit, syndrome cérébelleux cinétique à gauche, abolition des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski négatif, hémiparésie droite partielle. Vomissements. Examen gynécologique normal
- **Examens complémentaires** :
 - Au niveau du LCR: - Protéïnorachie : 0,87 g/l. Glycorachie : 3,4mmol/l Anticorps anti-thyroglobuline augmenté à 21 et anticorps anti-thyroperoxydase augmenté à 462(n<35).
 - Marqueurs tumoraux ACE, AFP, CA19.9, CA125, CA15.3 normaux
 - IRM cérébrale normale
 - Radiographie pulmonaire normale
 - Fibroscopie gastrique et coloscopie normales.
 - TH : 10 (n: 10-25). TSH augmenté à 13,20 (n: 0,5- 4,7)
 - Goitre thyroïdien du lobe droit à minima à l'échographie. Echographie abdominale et pelvienne sans particularité

- Ionogramme sanguin sans anomalie, glycémie et calcémie normales
- CRP, TP, TCA, enzymes de conversion, et anticorps antinucléaires normaux.
- Sérologie HIV est négative. Sérologie de l'hépatite B est positive
- Scanner thoracique, cérébral, abdominal et pelvien normal

Recherche d'anticorps antineuronaux avec le concours de l'hôpital de la Pitié

Salpêtrière ,service d'immunologie :

Tableau 4: Recherche d'anticorps antineuronaux dans le sérum de la patiente

Anticorps antineuronaux	Résultat
Anti- Hu	Négatif
Anti-Ri	Négatif
<u>Anti-Yo*</u>	<u>Positif</u>
Anti-Cv2	Négatif
Anti-Tr	Négatif
Anti-Amphiphysine	Négatif
Anti-Ta	Négatif

* **Titre sérique des anticorps anti-Yo : supérieur à 1/32000**

Dans le LCR : anticorps anti-Yo positifs

Diagnostic retenu : *Syndrome cérébelleux paranéoplasique*

L'hypothèse diagnostic d'un syndrome cérébelleux paranéoplasique est retenue dans le service de neurologie, à partir de la mise en évidence de la présence dans le sérum et le LCR de la patiente, de l'anticorps antineuronal anti-Yo .Dès lors les différents examens seront faits dans le but *de rechercher l'origine néoplasique du syndrome cérébelleux.*

Tableau 5 : Résultats des examens complémentaires demandés

Examens complémentaires	Résultats
Nouveau scanner cérébral	Normal
IRM cérébral	Normal
Echographie Thyroïdienne	Goitre
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	Normal
<i>Mammographie première*</i>	<u><i>Microcalcifications du sein gauche</i></u>

** Mammographie faite le 11/09/01 : micro calcifications importantes au niveau des quadrants supérieur et externe gauche.*

La patiente est transférée dans le service de Gynécologie avec comme hypothèse diagnostique : **cancer du sein probable**

B - DANS LE SERVICE DE GYNECOLOGIE – OBSTETRIQUE

Hospitalisation Du 27 Septembre au 01 Octobre 2001 et Du 09 Octobre au 05 Novembre 01

- **1^{ère} Intervention**: Tumorectomie après repérage radiographique de microcalcifications du sein gauche. Le sein est extrêmement flasque. On retrouve difficilement un petit foyer bleuté. On l'enlève en passant au large, en particulier en arrière (pièce n°1). Lors de la palpation du parenchyme restant on note un peu plus externe 2 zones finement granuleuses – Exérèse (pièce n°2). La radiographie des pièces pendant l'intervention confirme la présence de microcalcifications sur la pièce n°1 et aussi sur la pièce n°2. Vérification de l'hémostase . Fermeture en deux plans. Fil sur la peau . Comme à chaque fois qu'il s'agit de microcalcifications, on ne pratique pas d'examen histologique extemporané.
- **Résultats anatomo-pathologiques des prélèvements** : microcalcifications (phosphate de calcium). Adénocarcinome intracanalair de haut grade. Adénocarcinome canalaire infiltrant (De grade 2 de Scarff et Bloom). Cancer multifocal.
- **Après discussion au staff de cancérologie** : décision d'une mastectomie
- **2^{ème} Intervention** : Deux semaines après la première intervention. Prélèvement près de l'ancien foyer d'un fragment pour la recherche d'antigène anti-Yo(on ne palpe aucune zone nodulaire) . *Mastectomie et Curage ganglionnaire* en respectant les nerfs du grand Dorsal et du grand Dentelé. On ne note pas de ganglion à priori pathologique.

- **Résultats anatomo-pathologiques de la mastectomie et du curage axillaire :**

Sein gauche: une pièce de mastectomie avec le grand foyer d'exérèse antérieur de 10cm de grand axe, mesurant 0,3 et 0,4mm, situés à distance des limites d'exérèse , qui sont macroscopiquement saines. Pas d'anomalie macroscopiques du parenchyme mammaire en dehors de la zone saine. A l'histologie, les deux foyers tumoraux décrits macroscopiquement correspondent à un adénocarcinome canalaire infiltrant (De Grade 2 De Scarff et Bloom). Le curage ganglionnaire gauche : Curage de 9cm, comportant 26 ganglions lymphatiques jusqu'à 1,8cm de grand axe. Pour les 26 ganglions , examinés à l'histologie 21 sont métastatiques envahis par une prolifération. Certains montrent une rupture capsulaire. Les ganglions métastatiques sont répartis sur toute la hauteur du curage. Au total métastases ganglionnaires lymphatique.

Tableau 6 : Résumé du dossier

<i>RESUME DU DOSSIER AVANT RADIOTHERAPIE</i>
Syndrome cérébelleux
Anticorps anti-Yo positifs dans le sérum et le LCR
Marqueurs tumoraux normaux
Nouveau scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien : normal
Echographie thyroïdienne: goitre
Mammographie gauche : découverte de microcalcifications du sein gauche.
Tumorectomie réalisée le 28/09/01 : au niveau des microcalcifications, il existe du carcinome intracanaire de haut grade avec deux foyers de 3mm et de 1mm correspondant à un carcinome infiltrant de grade II de Scarff et de Bloom (SBRII, 21 N+/26, RH+, K67 faible)
Récepteurs des oestrogènes et progestérone sont positifs
Mastectomie et curage axillaire gauche réalisés le 10/10/2001 : sur la mastectomie sont retrouvés 2 foyers de 0,3 à 0,4mm à distance des limites d'exérèse, correspondant toujours à un carcinome canalaire infiltrant de grade II de Scarff et de Bloom. Limites d'exérèse en zone saine. Un curage ganglionnaire a emporté 26 ganglions, 21 sont métastatiques dont certains avec rupture capsulaire..

C - Prise en charge par l'Unité associée de Radiothérapie et d'Oncologie

Proposition d'une chimiothérapie type FEC100 (5FU, Epirubicine, Cyclophosphamide) avec radiothérapie paroi et des aires ganglionnaires.

Des cures de chimiothérapie type FEC sont proposées.

1. **Première cure de chimiothérapie le 23/11/2001** : chimiothérapie type FEC.
Examen clinique retrouve une belle cicatrice. Pas d'adénopathie. **Syndrome cérébelleux majeur**. Examen cardio-pulmonaire et abdominal normal. Hémoglobine à 11,4 grs, GB à 6700 dont 4797 PN, Plaquettes à 189000. La patiente reçoit : 5 FU 600mg/m² soit 940 mg ; EPIRUBICINE : 60 mg/m² soit 95mg ; ENDOXAN : 600mg/m² soit 940mg, le tout précédé d'une pré-médication par KYTRIL - SOLUMEDROL et TRANXENE.
2. **Deuxième cure de chimiothérapie adjuvante le 20/12/2001** : Bon état général.
Pas d'alopécie. **Examen clinique sans particularité hormis le syndrome cérébelleux**. Hospitalisée depuis deux jours pour des vomissements itératifs bien calmés par le primpéran. Hémoglobine à 13,10 grs, leucocytes à 5400 dont 3542 PN, Plaquettes à 251000. Electrocardiogramme perturbé avec une onde T négative mais asymétrie en V1 V3 V4 V5. Avis cardiologue demandé : troubles de la repolarisation sans gravité vu que la kaliémie est normale. A surveiller. Radiographie pulmonaire demandée. La Patiente reçoit : 5 F.U. ; EPIRUBICINE:95mg ; ENDOXAN 940mg. Revient dans 3 semaines pour une nouvelle cure

3. **Troisième cure adjuvante le 16/01/02** : Bon état général. Pas d'alopecie. Pas de problème en intercure. **Examen clinique sans particularité hormis le syndrome cérébelleux.** Hémoglobine à 12,4 grs, leucocytes à 5400 dont 3045 PN, plaquettes à 238000. ECG sans particularité notamment disparition de l'onde T négative. La patiente reçoit : 5 FU: 940mg ; EPIRUBINE: 95mg ; ENDOXAN : 940mg. Revient dans trois semaines pour une nouvelle cure.
4. **Quatrième cure de chimiothérapie adjuvante le 13/02/2002** : Bon état général. **Début d'alopecie.** Arrêt du casque réfringent. Pas de problème en intercure, hormis les vomissements . Prescription de KYTRIL à domicile. Examen clinique retrouvant **un syndrome cérébelleux toujours présent avec dysarthrie importante.** Hémoglobine à 11,1grs , leucocytes à 7400 dont 4413 PN , plaquettes à 238000. ECG sans particularité. Elle reçoit : 5 FU: 940mg ; EPIRUBICINE; 95mg ; ENDOXAN; 940mg. Reviendra dans un mois pour sa 5^{ème} cure.
5. **Cinquième cure de chimiothérapie adjuvante** : état général stable avec **persistance du syndrome cérébelleux** mais à priori amélioration de la prise en charge à domicile. Numération sanguine satisfaisante. ECG sans particularité. Elle reçoit : 5 FU:940Mg ; EPIRUBICINE; 95mg ; ENDOXAN:940 mg. Elle reviendra dans un mois pour la 6^{ème} et dernière cure avant la radiothérapie.
6. **Sixième cure de chimiothérapie adjuvante** : toujours bonne tolérance en intercure. **Persistance du syndrome cérébelleux sans autre signe important.** Numération et ECG sans particularité. La patiente reçoit : 5 FU: 940 mg ; EPIRUBICINE: 95mg ; ENDOXAN: 940mg.

Début de l'hormonothérapie par, TAMOXIFENE 20mg par jour à poursuivre pendant 5 ans.

Examen neurologique après la mastectomie, la chimiothérapie (6 cures) et le début de

l'hormonothérapie le 03 MAI 2002 :

- Patiente bien orientée
- Absence de déficit sensitivomoteur
- Syndrome cérébelleux cinétique moins important qu'il y a quelques mois
- Marche toujours impossible
- Absence de Nystagmus
- Présence d'un tremblement de tête
- Absence de trouble de déglutition.

UN MOIS APRES LA FIN DE LA RADIOTHERAPIE

- Syndrome cérébelleux stable sans modification
- Du point de vue carcinologique : paroi thoracique gauche toujours un peu sèche liée à la radiothérapie en bonne voie d'amélioration, sein droit souple sans masse, pas d'adénopathie palpable dans les différents aires ganglionnaires
- Hormonothérapie bien tolérée

Tableau 7 : diagnostic et conduite pratique

<u>AU TOTAL</u>	
<i>DIAGNOSTIC ET CONDUITE PRATIQUE</i>	<i>PERIODE</i>
Syndrome cérébelleux	Avril 2001
Positivité de l'anticorps anti-Yo dans le sérum et le LCR	JUIN 2001
Microcalcifications à la mammographie	Septembre 2001
Tumorectomie, mastectomie et curage ganglionnaire - cancer de sein - envahissement ganglionnaire massif	Septembre- Octobre 2001
Cure de chimiothérapie	Novembre 2001 à Avril 2002
Début de l'hormonothérapie	Avril 2002
Radiothérapie	Mai 2002 à Juin 2002
Syndrome cérébelleux stable et invalidant	Juillet 2002

**V - REVUE DE LA LITTERATURE : DISCUSSION ET
COMMENTAIRES**

Nous avons rapporté un cas de syndrome paranéoplasique cérébelleux avec découverte secondaire d'un cancer de sein chez une patiente de 53 ans. Les anticorps antineuronaux retrouvés dans le sérum et le liquide céphalorachidien étaient des anti-Yo.

Des questions se posent sur la positivité des anticorps antineuronaux, le syndrome cérébelleux et la découverte du cancer primaire. Le syndrome neurologique paranéoplasique précède-t-il toujours la découverte du cancer? La présence d'anticorps antineuronaux dans le sérum d'une implique-t-elle la présence d'un cancer spécifique ?

Des questions se posent sur la relation physiopathologique qui existe entre ces trois entités à savoir syndrome cérébelleux, anticorps antineuronaux et cancer du sein. L'intérêt du sujet il faut le rappeler réside dans le diagnostic d'un cancer de sein grâce à la présence d'anticorps antineuronaux.

Des questions se posent sur le caractère auto-immun possible du syndrome paranéoplasique, sur l'évolutivité du syndrome après traitement du cancer. La littérature fait cas de plusieurs figures. Les réponses varient selon les auteurs.

V - 1 CHRONOLOGIE DE LA DECOUVERTE DU SYNDROME PARANEOPLASIQUE CEREBELLEUX ET DU CANCER GYNECOLOGIQUE

Le syndrome neurologique précède la découverte du cancer le plus souvent. Peterson qui a étudié 55 SPC avec anticorps anti-Yo a trouvé que les signes neurologiques précèdent la découverte d'un cancer dans 65 % des cas, avec un délai pouvant atteindre 15 mois. Rojas à propos de 30 patientes, remarque que le SPC précède le diagnostic de la tumeur dans 63 % des cas, avec un délai moyen de 5 mois pouvant atteindre 13 mois. Lorsque le cancer est connu, la symptomatologie neurologique peut débiter alors que le cancer est en rémission ou lors d'une récurrence. Pour Hetzel, qui a étudié 19 patientes atteintes de cancers gynécologiques avec SPC et anticorps anti-Yo, le SPC précède ou est concomitant de la découverte du cancer dans 79 % des cas et a précédé une récurrence dans les autres cas.

Dans notre observation la chronologie des diagnostics a été la suivante : 1) Diagnostic d'un syndrome cérébelleux. 2) Positivité des anticorps antineuronaux mis en évidence un mois après le début d'hospitalisation. 3) Diagnostic du cancer du sein.

V – 2 SYNDROME CEREBELLEUX PARANEOPLASIQUE AVEC ANTI-YO ET CANCER GYNECOLOGIQUE OU MAMMAIRE

On retrouve des auto-anticorps anti-neuronaux dans 50 % des SPC, et il s'agit le plus souvent d'anticorps anti-Yo. Parmi 47 patients qui présentaient un SPC, Anderson a retrouvé un auto-anticorps anti-neuronal dans 23 cas, parmi lesquels 18 (78 %) avaient un anticorps anti-Yo. Shams'ili a décrit 50 patients souffrant de SPC avec présence d'anticorps anti-neuronaux ; 38 % des patients avaient un anticorps de type anti-Yo.

Dalmau et Posner soulignent deux points fondamentaux :

- 1- La quasi totalité des patientes présentant des anticorps anti-Yo dans leur sérum, ont un cancer associé.
- 2- Ce cancer est à 90% mammaire ou gynécologique.

Lorsqu'un syndrome cérébelleux est associé à des anticorps anti-Yo, la valeur prédictive de tumeur gynécologique ou mammaire est proche de 100 %.

Sauf exception, les anticorps anti-Yo ne sont positifs que chez les femmes et il n'existe que de rares cas d'anti-Yo chez un homme (Krakauer a décrit un cas associé à un adénocarcinome d'origine inconnue, Meglic un cas associé à un adénocarcinome gastrique, Sutton rapporte un patient atteint d'un adénocarcinome de l'œsophage).

Les 16 cas de SPC associés à un anticorps anti-Yo rapportés par Hammack sont des femmes, 14 avaient un cancer gynécologique ou mammaire. Parmi les 55 patientes recensées par Peterson, 51 avaient un cancer gynécologique ou mammaire et une seule un adénocarcinome pulmonaire. 30 des 34 patientes de Rojas présentaient un cancer gynécologique ou mammaire. Ces trois études regroupent donc 105 patientes ; 95 avaient un cancer gynécologique ou mammaire, une un adénocarcinome pulmonaire, et 9

étaient ou paraissaient indemnes de néoplasie au moment du diagnostic et le sont restées lors de la surveillance ultérieure

Les patientes sans cancer retrouvé pourraient présenter un délai de latence entre SPC et cancer particulièrement long. Les 3 patientes citées par Peterson ont été suivies pendant 24 mois, sans qu'un cancer soit mis en évidence (l'une est décédée après 24 mois de pathologie intercurrente, il n'y avait pas de cancer à l'autopsie). Rojas a également prolongé la surveillance des 4 patientes qu'il a suivies sans cancer reconnu ; une patiente est décédée après 8 mois de complications neurologiques, sans qu'une autopsie soit pratiquée, les 3 autres patientes ont été surveillées jusqu'à 49, 89 ou 96 mois.

Il existe donc d'exceptionnels syndromes cérébelleux avec anticorps anti-Yo, sans manifestation tumorale 8 ans après les premiers signes. Mais quand une patiente a un syndrome cérébelleux avec un anticorps anti-Yo, et pas de cancer reconnu, l'hypothèse la plus probable est un SPC précédant un cancer gynécologique ou mammaire. L'examen clinique des seins et la mammographie doivent être répétés. L'IRM du petit bassin, l'hystérocopie et la coelioscopie d'exploration, le dosage du CA 125 sont systématiques. Quand les explorations pelviennes et mammaires restent négatives, certains préconisent, notamment en période post ménopausique, une hystérectomie et une annexectomie systématiques (Peterson). Il ne faut pas exclure la possibilité d'autres cancers qui ont été exceptionnellement rapportés et les explorations peuvent être élargies au thorax (1 cas d'adénocarcinome pulmonaire cité par Peterson), à la vessie (1 cas de carcinome vésical rapporté par Greenlee), ou aux voies aérodigestives lorsque l'on songe aux rares cas masculins.

V – 3 ANTICORPS ANTINEURONAUX ET CANCER DE SEIN

LES DIVERS ANTICORPS :

De la revue de la littérature il ressort que différents types d'anticorps antineuronaux peuvent être impliqués dans la pathogénie des SNP révélateurs de cancer de sein. Bechich S. et Graus F décrivent un cas de cancer de sein avec comme anticorps antineuronaux des *anti-Hu* retrouvés dans le sérum de la patiente bien avant le diagnostic de cancer. Sutton I. et Winner J. décrivent des anticorps qui ont une réaction antigénique avec *Ma₂*, une protéine du système nerveux chez une patiente de 58 ans présentant une encéphalite limbique et un cancer de sein. Escudero D. et Barnabas A. présentent un cas de cancer du sein chez une patiente de 59 ans ayant un syndrome paranéoplasique caractérisé par, des nausées, des vomissements et une ataxie ; l'anticorps antineuronal retrouvé dans le sérum était *des anti-Ri*. Luque Fa et Furneaux HM. décrivent 8 cas de cancer du sein chez des patientes ayant dans leur sérum des anticorps *antineuronaux anti-Ri*. Cependant Ohmer R. et Golnik Kc. rapportent un cas de SNP à type de diplopie et d'ophtalmoplégie chez une patiente où toutes les recherches exhaustives n'ont pas détecté de cancer de sein avec un recul de six mois . Ils ajoutent que l'anticorps anti-Yo a été trouvé chez un homme ayant un adénocarcinome; l'anticorps anti-Hu a été retrouvé chez certains patients ayant des neuroblastomes, des sarcomes et même des cancer de prostate.

LES ANTIGENES :

Tanaka K et Onodera O. présentent l'anticorps anti-Yo comme un anticorps antineuronal qui réagit avec l' antigène qui est un ensemble de deux protéines de 32 et 64 kilodaltons dans le cytoplasme des cellules de Purkinje.

Kaneko A.et Nishikiori E expliquent: "A partir du Western blot , le sérum de la patiente a réagi avec une protéine de 40-kDa" . Wirtz Pw et Sillevs Smitt parlent d'un cas de cancer de sein où il a été retrouvé dans le sérum des anti-Ri réagissant avec *des* antigènes nova1 et nova2 au niveau du système nerveux central. Sutton Ian et coll. rapportent des cas d'anticorps antineuronaux réagissant avec des antigènes Ma₂ et des antigènes Ta chez une patiente de 58 ans ayant comme SNP une encéphalite limbique.

Il ressort de la revue de la littérature qu'il existe différents types d'antigènes en fonction des anticorps antineuronaux.

Les réactions anticorps–antigènes se déroulent généralement au niveau des cellules nerveuses avec comme conséquence une perte cellulaire. Les réactions immunohistochimiques se font à partir du western blot.

Dalmau J.O. résume cela dans le tableau suivant.

Tableau 8 : Caractéristiques de quelques anticorps antineuronaux associés aux SNP

<i>Anticorps antineuronaux</i>	<i>Activités nerveuses</i>	<i>Antigènes</i>	<i>Gènes</i>	<i>Tumeurs</i>	<i>Clinique</i>
Anti-Yo	Noyau et cytoplasme des cell de purkinje	34, 62Dd	CDr34,CDr62	<u>Sein</u> OV.CPPP	Synd Cérébelleux
Anti-Hu	Noyau>cytoplasme	35-40Kd	HuD, Hei-NI, HuC,	CPPP <u>Sein</u>	Synd cérb.PSN
Anti-Ri	Nucleus>Cyto	55,80 Kd	Nova	<u>Sein</u> , gyn. CPPP	Synd;Céréb.
Anti-Tr	Cell. De Purkinje	?	?	Synd Hodgkin	Synd.Céréb.
Anti- Vgcc	Présynapse	Vgcc? 64, 37 kd	MysB, Synaptotagmin	CPPPP	Lambert S.
Anti-retinal	Photoreceptor	23,65 Kd	Recverin	CPPC Melanome	Car
Anti-amph	Synapse	128kd	Amphisin	<u>Sein</u> Cpcc	Stiff-man

V – 4 SYNDROME PARANEOPLASIQUE CEREBELLEUX, MALADIE AUTO-IMMUNE ET AUTOANTICORPS ANTI-YO : ESSAI PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le système nerveux central et périphérique est un tissu dit de privilège immunitaire, parce que la barrière hémato-neurologique empêche la réactivité des cellules du système immunitaire vis à vis des antigènes neuronaux. L'expression aberrante d'antigènes neuronaux par certaines tumeurs non neurologiques conduit à une rupture de la tolérance immunitaire, et explique pour la plupart des auteurs les SNP (Sutton). Les SPC seraient ainsi un modèle de maladie auto-immune du tissu neurologique. Diverses maladies auto-immunes sont souvent associées chez un même sujet, mais les SPC sont le plus souvent isolés. L'association que nous rapportons chez une même patiente d'une thyroïdite de Hashimoto et d'un SPC paraît fortuite. Peterson, parmi 55 patientes, ne note pas de maladies immunologiques, rhumatismales ou de collagénoses, hormis 2 patientes avec hypothyroïdie et une patiente atteinte de diabète insulino-dépendant.

Selon Lang B. et Newsom Davis la plupart des auteurs, si ce n'est pas tous, qui se sont intéressés aux SNP pensent qu'ils ont une origine auto-immune. Delattre Jean – Yves et Graus F. sont plus prudents quand ils affirment: "*à l'exception du syndrome de Lambert-Eaton où un mécanisme auto-immun a été démontré, la pathogénie des syndromes neurologiques reste inconnue. Toutefois, dans environ 50% des cas, des auto-anticorps dirigés contre des antigènes exprimés par le système nerveux et par la tumeur (antigène onconeuronaux) sont mis en évidence, suggérant que certains syndromes paranéoplasiques résultent d'une réaction immune croisée dirigée contre des antigènes communs au système nerveux et à la tumeur*

primitive. L'anticorps anti – Yo reconnaît deux protéines de 34 et 62 kilodaltons qui sont présentes dans le cytoplasme des cellules de Purkinje et dans les cellules tumorales de patientes souffrant de dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique compliquant un cancer du sein ou de l'ovaire. Sur le plan pratique , la découverte d'autoanticorps spécifiques est d'un grand intérêt puisqu'elle permet d'affirmer l'existence d'un processus néoplasique , très souvent occulte et de limiter sa recherche à quelques organes. Sur le plan théorique, les syndromes neurologiques paranéoplasiques pourraient être des modèles de maladie auto-immune affectant le système nerveux".

Une étude de l'ARTC (Recherche thérapeutique en Neuro- Oncologie) émet l'hypothèse suivante : "... En d'autres termes, en luttant contre sa propre tumeur le patient attaque son propre système nerveux comme si son organisme confondait son système nerveux avec la tumeur..."

Nagel A. et Engel Ag. émettent l'hypothèse suivante : l'organisme réagit contre la tumeur mais aussi contre les cellules saines de l'organisme qui auraient des affinités ou des ressemblances génétiques avec la tumeur (ici les cellules de Purkinje). L'immunité cellulaire ou d'autres déterminants antigéniques sont certainement impliqués.

Ainsi, les anticorps anti-Yo reconnaissent un ou des antigènes du cytoplasme des cellules de Purkinje du cervelet humain. Ils sont détectés et titrés dans le sérum et le liquide céphalorachidien par immunohistochimie ou immunofluorescence sur coupes de cervelet. En western-blot les anti-Yo réagissent contre 2 protéines, l'une de 62, l'autre de 34 KD d'un lysat de cytoplasme de cellule de Purkinje (Anderson).

L'expression de l'antigène Yo par une tumeur associée à un SPC et à un anticorps anti-Yo a été démontrée (Furieux, Peterson). Les anticorps anti-Yo d'un patient se fixent sur des coupes histologiques de sa propre tumeur, et dans certains cas, lorsque le

patient est décédé et qu'une autopsie a été réalisée, sur des coupes de son propre cervelet (Bartos, Greenlee).

L'examen du cervelet de patients atteints de SPC décédés a montré une disparition élective des cellules de Purkinje. Pour Anderson, la réaction inflammatoire est absente ou discrète et pour Giometto, il existe un infiltrat inflammatoire du cervelet, avec une majorité de lymphocytes CD8+. Giometto ne rapporte le cas que d'une seule patiente, mais qui est décédée 4 mois après les premiers signes neurologiques de pathologie intercurrente. Ce bref intervalle de temps expliquerait pour cet auteur la discordance entre son observation et celles d'Anderson. Dans les mois qui suivent la survenue d'un SPC, la réaction immunitaire serait active avec infiltrat inflammatoire du cervelet et destruction progressive des cellules de Purkinje. Lorsque les cellules de Purkinje ont disparu, la réaction inflammatoire cesserait, mais les lésions seraient constituées. A ce stade, il n'y a plus réversibilité des signes cliniques cérébelleux.

On ne retrouve des anticorps anti-Yo que chez les sujets atteints de SPC. Il n'y a pas d'anticorps anti-Yo chez le sujet normal, chez les patients atteints de cancer sans pathologie neurologique associée, chez les patients atteints de pathologie neurologique sans cancer, et chez les patients atteints d'un SP qui n'est pas un SPC (Peterson, Jaecke). Néanmoins, le rôle pathogène des anticorps anti-Yo reste discuté. En effet, 50 % des patients atteints de SPC n'ont pas d'anticorps anti-neuronal. De plus, l'expression aberrante d'antigènes neuronaux peut-être détectée dans de nombreuses tumeurs qui ne sont pas compliquées de SPN (Sutton)

V- 5 SYNDROME PARANEOPLASIQUE CEREBELLEUX :

TRAITEMENT

Il y a de nombreux arguments pour considérer le SPC comme une maladie auto-immune neurologique déclenchée par l'expression tumorale de néo-antigènes neuronaux. Si le traitement de la tumeur s'impose, différents auteurs ont aussi tenté divers traitements susceptibles d'inhiber ou de moduler la réaction immunitaire

Le traitement de la tumeur, qu'il soit chirurgical et/ou médical n'améliore généralement pas les signes neurologiques. De plus, pour Peterson comme pour Rojas, un tiers des patientes atteintes de SPC avec anticorps anti-Yo ont développé la maladie après le début du traitement de la tumeur causale ou pendant une rémission.

Il est difficile de se faire une opinion claire sur les traitements à impact immunitaire dans le SPC. Les séries de patientes sont limitées, les traitements ne sont pas identiques chez toutes les patientes d'une même série et les traitements sont sauf exception toujours associés au traitement de la tumeur. Peterson en 1991, à partir d'une série de 29 patients diversement traités (par plasmaphérèse, corticothérapie, cyclophosphamide ou azathioprine) conclut à l'inefficacité des traitements qui modifient la réponse immunitaire. Les traitements sont inefficaces ou ne permettent que de discrètes et transitoires améliorations. Il existe souvent une corrélation entre amélioration clinique et diminution des anticorps anti-Yo dans le liquide céphalorachidien. Graus en 1992, a traité 4 patients par

plasmaphérèse sans succès. Rojas en 2000, conclut également à l'inefficacité de l'immunothérapie pour améliorer le SPC de 23 patientes diversement traitées (plasmaphérèse, corticoïdes, immunoglobulines ou cyclophosphamide, prescrits seuls ou en association).

Widdess-Walsh en 2003, à partir d'un cas personnel et d'une revue de la littérature, préconise l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes par voie IV, selon les modalités d'administration déjà utilisées dans d'autres pathologies auto-immunes. Cette immunothérapie a pour avantage son excellente tolérance et une quasi absence d'effets secondaires (Uchuya). Pour Widdess-Walsh, l'efficacité thérapeutique des immunoglobulines dépendrait de leur précocité d'utilisation, dans le mois qui suit les premiers signes neurologiques. La diminution du titre des anticorps anti-Yo dans le liquide céphalorachidien serait pronostique de l'efficacité clinique des immunoglobulines (Blaes F.).

L'immunothérapie, rarement bénéfique, semble aussi n'avoir qu'un effet suspensif de la maladie neurologique, avec rechute à l'arrêt du traitement (David). C'est pourquoi certains envisagent la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues pour traiter le SPC (Rojas).

Gaston M. et Jadav A. rapportent un cas chez une patiente de 55ans où le traitement de la tumeur a permis une guérison du SPC. La démarche a été faite dans l'ordre suivant : 1) Syndrome neurologique avec dysarthrie, ataxie, faiblesse aux membres. 2) Seins normaux cliniquement et radiologiquement. 3) Anti-Yo positif dans le sérum. 4) hystérectomie abdominale. 5) Surveillance du sein. 6) Cancer infiltrant du sein de Grade3 avec récepteur aux oestrogènes positifs. 7) mastectomie. 8) Radiothérapie et mise sous Tamoxifène. 9) Guérison post opératoire. 10) Pas de SNP trois mois après la mastectomie.

V - 6 SYNDROME PARANEOPLASIQUE CEREBELLEUX ASSOCIE A UNE TUMEUR GYNECOLOGIQUE : PRONOSTIC

Il convient de distinguer les séquelles neurologiques et le pronostic de la tumeur.

A - PRONOSTIC DE LA TUMEUR

Il est difficile d'évaluer précisément le pronostic des tumeurs gynécologiques ou mammaires associées à un SPC avec anticorps anti-Yo. Bien que les signes neurologiques conduisent dans plus de la moitié des cas à la découverte du cancer, les tumeurs sont souvent déjà évoluées lors des manifestations neurologiques. La patiente que nous avons suivie présentait un important envahissement ganglionnaire axillaire, alors qu'on ne retrouvait que des microcalcifications à la mammographie. Peterson compte 50 % d'atteintes ganglionnaires et 13 % de métastases au moment du SPC. Les 12 patientes suivies par Rojas et atteintes d'un cancer du sein avaient toutes des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic et 1 des métastases à distance. 15 des 18 patientes atteintes d'un cancer gynécologique et suivies par ce même auteur avaient une atteinte ganglionnaire dont 5 patientes avec métastases systémiques au moment du diagnostic. Seulement 17 % des 19 patientes atteintes d'un cancer pelvien rapportées par Hetzel DJ. avaient une maladie localisée au moment du diagnostic.

B - PRONOSTIC NEUROLOGIQUE

L'handicap lié à la maladie neurologique est sévère et les patientes peuvent décéder des complications de l'immobilisation. Pour Peterson, l'ataxie au moment du diagnostic est sévère à modérée chez 84 % des patientes, la marche est impossible ou nécessite une assistance. Généralement, les signes cliniques se majorent pendant les trois premiers mois, puis se stabilisent. La plupart des patientes sont alors incapables de marcher, d'écrire lisiblement, de lire, de parler de façon intelligible. Elles ont aussi des troubles de la vue.

Pour Rojas, 94 % des patientes perdent l'usage de la marche pendant l'évolution de la maladie et 29 % des patientes meurent de complications neurologiques. L'évolution des signes neurologiques est rapide car dans 65 % des cas l'atteinte est constituée en moins de 4 mois.

C - PRONOSTIC GLOBAL

Rojas qui a suivi 12 femmes atteintes de cancer du sein et 13 femmes atteintes de cancer de l'ovaire avec SPC et anticorps anti-Yo est le seul auteur à évaluer le pronostic global de ces patientes. La médiane de survie des cancers du sein est de 100 mois (extrêmes 8 à 164), celle des cancers de l'ovaire de 22 mois (extrêmes 3 à 41).

VI - CONCLUSION

Le cancer du sein est rarement associé à un SPN. Le plus souvent, il s'agit d'un SPC dont les signes cliniques constants sont l'ataxie avec troubles de la station debout et de la marche et le nystagmus. Le SPC précède la découverte du cancer dans 65 % des cas. Devant un tableau clinique cérébelleux, il faut donc évoquer un SPC et rechercher une étiologie tumorale. La recherche d'auto-anticorps anti-neuronaux, qui sont positifs dans le sérum et / ou le liquide céphalo-rachidien une fois sur deux dans les SPC permet d'orienter l'enquête étiologique. Ainsi des auto-anticorps anti-Yo sont quasi-spécifiques d'une tumeur gynécologique ou mammaire. Les associations avec d'autres tumeurs, pulmonaires, vésicales ou des voies aéro-digestives sont des observations exceptionnelles.

Il semble exister d'authentiques syndromes cérébelleux avec auto-anticorps anti-Yo sans tumeur retrouvée parfois plusieurs années après les premières manifestations neurologiques. Ces observations ne doivent pas rassurer, et la recherche intensive d'une tumeur est la règle. Lorsque les examens d'investigation sont négatifs, ils doivent être renouvelés, car la tumeur causale est généralement retrouvée dans les 15 mois.

Les SPC avec auto-anticorps anti-Yo sont peut-être un modèle de maladie auto-immune neurologique. L'antigène Yo est en effet co-exprimé par les cellules de Purkinje du cervelet et par le tissu tumoral. On retrouve des anticorps anti-Yo fixés au niveau du cervelet et sur les pièces de tumorectomie. Sur les coupes de cervelet des patientes décédées, on retrouve une disparition élective des cellules de Purkinje avec présence d'un infiltrat inflammatoire. Mais le rôle pathogène des anticorps anti-Yo qui sont inconstants reste discuté. Diverses thérapeutiques visant à inhiber et / ou moduler les réactions immunitaires

ont été essayées sans grand succès. Bien tolérée, la prescription d'immunoglobulines polyvalentes par voie intra-veineuse peut-être tentée. Pour certains, elle pourrait être efficace et améliorer les signes neurologiques lorsqu'elle est débutée précocement. La diminution du titre des anticorps anti-Yo dans le liquide céphalo-rachidien serait un facteur pronostique de l'efficacité.

Bien qu'un SPC conduise à rechercher une tumeur qui restait méconnue avant le syndrome neurologique, les tumeurs retrouvées qu'elles soient pelviennes ou mammaires sont le plus souvent déjà évoluées au moment du diagnostic initial. Les patientes ont le plus souvent une extension ganglionnaire loco-régionale et parfois des métastases. Les manifestations neurologiques sont également de mauvais pronostic. L'handicap est majeur, la locomotion devient presque toujours rapidement impossible sans assistance et une patiente sur trois décède de complications neurologiques.

VII - BIBLIOGRAPHIE

1. **Alamowitch S**, Graus F et coll. : Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*.1997 Jun;120(Pt6):923-8.
2. **Albert ML**, Austin LM, Darnell RB. : Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann. Neurol.* 2000 Jan; 47(1) 9-17
3. **Albert ML**, Darnell JC, et coll. : Tumor –Specific Killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* 1998 Nov 4(11): 1321-4
4. **Anderson NE**, Rosenblum MK, Posner JB. : Paraneoplastic cerebellar degeneration : Clinical-immunological correlations. *Ann Neurol.* 1988 Oct;24(4): 559-67
5. **Antoine JC.** : Paraneoplastic peripheral neuropathies. *Rev Neurol(Paris)*. 2001 Dec ; 157(2) : 1557-60.
6. **Antoine JC.** : Immunological mechanism in paraneoplastic peripheral neuropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*.2000 Aug; 19(1): 61-72.
7. **Antoine JC** , Honorat J. : Anti-neuronal antibodies and central nervous system diseases : contribution to diagnosis and pathophysiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2000 Jan ; 156(1) : 22-33.
8. **Barnard K.** and Hansen KS. : An acute cerebellar syndrome following high-dose chemotherapy and a blood autotransplant. *Bone Marrow Transplantation*, (1997) 20, 87-88
9. **Bartos A**, Stourac P, et coll.: Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian cancer: anti-Yo immunoreactivity in autopic cerebellum and ovarian carcinoma. *Nervenarzt*. 2002 Oct;73(10): 995-8

10. **Battaller L**, Graus F, et coll.: Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Service of Neurologiy, hospital Universitari La Fe. Brain 2001 Feb; 124(Pt2): 437-443.
11. **Bechich S**, Graus F, Arboix A, Isidro A, Marti M, Rosell F. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy and breast cancer. J Neurol. 2000 Jul;247(7):552-3
12. **Blaes F**, Strittmatter M, et coll. : Intravenous immunogloulins in therapy of parneoplastic neurological disorders. J; Neurol.1999 Apr;246(4):299- 303
13. **Corcia P**. Honnorat J. Guennoc AM. : primary lateral sclerosis with breast cancer , a potential paraneoplastic neurological syndrome. Rev. Neurol(Paris):2000 Nov; 156(11): 1020-2.
14. **Dalmau J**, Clouston PD. Paraneoplastic syndromes. Neurology. 1992 Jul;42(7):1429. No abstract available. PMID: 1620362
15. **Dalmau J**, Posner JB. Neurological paraneoplastic syndromes. Springer Semin Immunopathol. 1996;18(1):85-95.
16. **Dalmau JO**, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin Oncol. 1997 Jun;24(3):318-28.
17. **David YB**, Warner E, Levitan M, Sutton DM, Malkin MG, Dalmau JO. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin. A case report. Cancer. 1996 Nov 15;78(10):2153-6.

18. **Delattre JY**, Davila L, Vega F, Poisson M. [Autoimmunity and paraneoplastic neurologic syndromes] *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(8-9):549-56.
19. **Drenth JP**, De Kleijn EH et coll. : Metastatic Breast Cancer presenting as Fever, Rash, and Arthritis. *Department of Medecine Cancer* 1995 Apr1; 75(7)/1608-11
20. **Dropcho Ej**. : Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanis, diagnosis, and therapeutic options. *Ann Neurol*.1995 May;37 Suppl1:S102-13
21. **Dubas F**. Paraneoplastic Neurologic Syndrom. *Press Med*.1991 Jun8;20(22):1041-6.
22. **Escudero D**, Barnabas A,et al: Anti-Ri –associated paraneoplastic neurlogic disorder without opsoclonus in a patient with breast cancer.*Neurology*. 1993 Aug; 43 (8) : 1605-6.
23. **Faris M**, Abraham J, Barrett-Lee P. : a patient with breast cancer and paraneoplastic cerebellar syndrome associated with anti- Purkinje cell antibodies : response to CMF chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(3) : 202-3
24. **Felician O**, Renard JI, et al: Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a man breast cancer. *Neurology*. 1995 Jun; 45 (6): 1226- 7
25. **Felician O**, Renard JL,et coll. : Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a man. *Clinique de Neurologie ei de Neuropsychologie, Hôpital du Val de Grace, Paris*. *Neurology* 1995 Jun;45(6):122-7.

26. **Finsterer J**, Bodenteich A, Drlicek M.: Atypical paraneoplastic syndrome associated with anti-Yo antibodies. *Clin Neuropathol.* 2003 May-Jun; 22(3):137-40.
27. **Floyd S**, Butler MH, Cremona O, et coll.: Expression of amphiphysinI, and autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer. Howard Hughes Medical Institute. *Mol Med* 1998 Jan; (4) : 29-39
28. **Furneauux HM**, Rosenblum et coll. : Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N England J Med.* 1990 JUN28; 322(26):1844-51
29. **Gaston M**, Jadav A, et Coll. : Paraneoplastic cerebellar degeneration: an unusual presentation of breast carcinoma. *Eurg J Surg Oncol* 2001 Sept; 27(6):606-607
30. **Giometto B**, Marchiori GC, et coll. : Sub-acute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies : immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997 Dec;23(1):2
31. **Grauss F.**, Dalmau J., Valldeoriola F. et coll.: Immunological characterization of a neuronal antibody of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997; 74 : 55-61.
32. **Grauss F**, Veaga F, et coll. : Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology.* 1992 Mar; 42(3Pt 1): 536-40.

33. **Greenlee JE**, Burns JB et coll. : Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain disruption. *Acta Neuropathol(Berl)* . 1995; 89(4) 341-5.
34. **Greenlee JE**, Dalmau J, Lyons T,et coll. : Association of anti-Yo(type1) antibody with paraneoplastic cerebellar degeneration in the setting of transitional cell carcinoma of the bladder: detection of Yo antigen in tumor tissue and fall in antibody titers following tumor removal. *Ann Neurol*.1999 Jun;45(6):805-9.
36. **Greenlee JE**, Steffens JD, Clawson SA, Hill K, Dalmau J. Anti-Hu antibodies in Merkel cell carcinoma. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):111-5.
37. **Hammack JE**, Kimmel DW et coll. : Paraneoplastic cerebellar degeneration : a clinical comparaison of patients with and wihtout Purkinje Cell Cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc*. 1990 Nov;65(11):1423-31
38. **Hetzel DJ**, Stanhope CR,et coll. : Cynecologic cancer in patients with subacute cerebellar degeneration predicted by anti-Purkinje cell antibodies and limited in metastatic volume. *Mayo Clin Proc* 1990 Dec; 65(12) :1558-63
39. **Holz FG**, Bellmann C,et coll.: Carcinoma-associated retinopathy in breast carcinoma and carcinoid tumor. *Ophtalmologe* 1997 May ; 94(5): 332-42
40. **Honzarenko K**, Nowacki P, et coll.: Subacute cerebellar degeneration as a remote effect of breast cancer. *Folia Neuropathol* 1997;35(4): 259-261
41. **Honorat J**. : Les syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux central. *La lettre du Neurologue – Hors série- Avril 2000*.

42. **Honorat J.**, Antoine J.C., Derrington E. et coll. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 Kd developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 61: 270-8.
43. **Huober J**, Holz Fg, et coll. : Paraneoplastic retinopathy in 2 patients with breast carcinoma. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119(6):278681
44. **Huober J**, Niedermaier N, et al.: Paraneoplastic cerebellar degeneration: case report of a patient with breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996 Apr; 56 (4) : 214-6.
45. **Iwahashi T**, Inoue A et Coll. : A study on a new antineural antibody in a case of paraneoplastic sensory neuropathy associated with breast Carcinoma. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1997 Octb;63(4):516-519.
46. **Jaecke Ka**, Graus F, et coll. : Autoimmune response of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration to a Purkinje cell cytoplasmic protein antigen. *Ann Neurol.* 1985 Nov;18(5): 592-600.
47. **Jean – Yves Delattre**, Francisc Graus: Auto-immunité et syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Médecine thérapeutique*. Vol. 3, Numéro9, Nov 1997: 697-704
48. **Josep O**; Dalmau an Jerome B. Posner. : Paraneoplastic Syndromes Affecting the Nervous System. Departement of Neurology Cancer center, New york. *Seminars in Oncology*, Vol24, N°3 (June) 1997: PP318-328

49. **Kaneko A**, Nishikiori E, et al. : Antineuronal autoantibody to a 40- kDa protein in a patient with cerebellar ataxia and breast cancer. *Rinsho Shinkeigaku* 1995 Mar; 35 (3) : 277-81.
50. **Kaiser R.** : Paraneoplastic neurologic syndromes. Diagnostic and pathogenic significance of autoantibodies. *Nervenarzt*. 1999 Aug; 688-701.
51. **Kearley JH**, Johnson P. et coll. : Paraneoplastic cerebellar disease. Remission with excision of the primary tumor. *Arch Neurol*. 1985 Dec;42(12):1208-10
52. **Khoris J**, Pages M. : Opsoclonus-myoclonus syndrome in the adult. 4 cases. Service de neurologie A, CHU Montpellier. *Ann. Med Interne (Paris)* 1999 jun; 150(4):283-286.
53. **Kozlov DV**, Zorin NA. : Hematological Paraneoplasia in breast cancer. *Klin Med.(Mosk)* 1997;75(1): 14-6.
54. **Krakauer J**, Balmaceda C et coll. : Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of unknown origin. *Neurology*. 1996 May; 46(5) : 1486-7.
55. **Lang B**, Dale Rc, et coll. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2003 Jun;16(3):351-7.
56. **Lang B**, Vincent A. Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev*. 2003 Mar;2(2):94-100.
57. **Luque Fa**, Furneaux HM, et al : Anti-Ri : An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann. Neurol*. 1991 Mar; 29(3) : 241-251.

58. **Mason WP**, Graus F, et coll : Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997 Aug;120 (Pt8):1279-300.
59. **Megic B**, Graus F, : Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with gastric adenocarcinoma. *J Neurol Sci*. 2001 Apr;185(2): 135-8.
60. **Meyer-Heim T.** , Stäubli M. : Syndromes paranéoplasiques. *Forum Med Suisse* N°48 Nov 2002.
61. **Mowzoon N**, Bradley WG. : Successful immunosuppressant therapy of severe progressive cerebellar degeneration and sensory neuropathy : a case report. *J Neurol Sci* 2000 Sept;178(1): 63-5
62. **Nardelli E**, Curro-Dossi B, et al: Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration : immunohistological localization of antibody- binding sites. *Clin Neurol Neurosurg* 1995 Feb; 97(1) : 89-94.
63. **Nesih J**, Tsukada Y, et coll.: Adult still's disease as a paraneoplastic manifestation of breast cancer. The third Department of Internal Medicine, *Scand J Rheumatol* 2000; 29(5): 328-330.
64. **Ohmer R**, Golnik Kc, Richards AI, Kosmorky GS : Ophthalmia associated with the anti-Ri antibody. *J Neuroophthalmol*. 1999 Dec; 19(4): 246-8.
65. **Peterson K**, Forsyth PA, Posner JB. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with breast cancer. *J Neurooncol*. 1994;21(2):159-70.
66. **Peterson K**, Roseblum MK, Kotanides H et al: Paraneoplastic Cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody positive patients. *Neurology* 42: 1931-1937, 1992.

67. **Pfeiffer G**, Grupp C. : Reversible paraneoplastic cerebellar symptoms. An example of anti-Ri Syndrome. Neurologische klinik, Nervenarzt 1998 Jun;69(69):516-518.
68. **Posner J.B.** Neurologic complications of systemic cancer: Paraneoplastic syndromes. Neurologic Clinics 1991, 9 : 919-36.
69. **Rojas I**, Grauss F, et al. : Long term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti -Yo antibodies. Neurology 2000 Sep 12; 55 (5) : 713-5.
70. **Rosin L**, DeCamilli P, et coll. : Stiff-man syndrome in a woman with breast cancer : an uncommon central nervous system paraneoplastic syndrome.. Neurology 1998 Jan; 50(1): 94-98
71. **Sakai k.** Mitchell DJ, et coll.: Isolation of a complementary DNA clone encoding an autoantigen recognized by an anti-neuronal cell antibody from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration
72. **Sakai K**, Ogasawara T, et coll.: Analysis of autoantibody binding to 52-Kd paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen expressed in recombinant proteins. Department of Neurology Kanazawa University Ishikawa Japan. Ann Neurol.1993 Apr;33(4): 373-380.
73. **Sakai K**, Shirakawa T, Kitagawa Y, Li Y, Hirose G. : Induction of cytotoxic T lymphocytes specific for paraneoplastic cerebellar degeneration- associated in vivo by DANN immunization. Department of neurology, Kanazawa Medical University 2001 Dec;17(4) : 297-302.

74. **Saxman SB**, Seitz D. : Breast Cancer associated with palmar fasciitis and arthritis. *J Clin Onco* 1997 Dec; 15(12): 3515-6
75. **Shams'ili S**, Grefkens J, et coll. :Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies :analysis of 50 Patients. *Brain*. 2003 Jun; 126(Pt6):1409-18.
76. **Siraj Bechich**, Grauss F,et al: Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy and breast cancer. *J Neurol*. 2000 Jul; 247(7) : 552 – 3.
77. **Sobotta B**, Scholte T, Besch D. et coll.: Carcinoma-associated retinopathy: a review with clinical examples. *Klin Monatsbl A*. 2000 Jan; 216(1) 17-24.
78. **Stark E**, Wurster U, et coll. : Immunological and clinical response to immunoppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol*. 1995 Aug;52(8):814-8
79. **Sutton I**, Winer JB, Rowlands D, Dalmau J. : Limbic encephalitis and antibodies to Ma₂ : a paraneoplastic presentation of breast cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug; 69(2): 266-8.
80. **Sutton IJ**, Winner JB. : The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci(Lond)*. 2002 May; 102(5):475-486.
81. **Sutton IJ**, Fursdon Davis CJ, et coll. : anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the oesophagus. *Ann Neurol*.2001 Feb;49(2):253-7..
82. **Tanaka M**, Tanaka K, Shinozawa K, Idezuka J, Tsuji S. : Cytotoxic T cells react with recombinant Yo protein from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* 1998 Nov 26; 161(1) : 88- 90.

83. **Tanaka K**, Igarashi S, et coll.: Paraneoplastic cerebellar degeneration: successful early detection and treatment of cancer through characterization of the anti-Purkinje cell antibody. Intern med. 1992 Dec;31(12): 1339-42
84. **Tanaka K**, Tanaka M, Onodera O, et coll. :The detection of anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo antibody) by Elisa Using recombinant Yo fusion protein. No To Shinkei. 1994 Jan;46(1):47-51
85. **Terauki Iwahashi**, Atsushi Inoue, et coll: A study on a new antineural antibody in a case of paraneoplastic sensory neuropathy associated with breast carcinoma. Journal of Neurosurgery, and psychiatry 1997; 63: 516-519.
86. **Uchuya M**, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Apr;60(4):388-92.
87. **Verschuuren J**, Chuang L, et coll.: Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol (Berl). 1996; 91(5): 519-525.
88. **Waterhouse DM**, Natale Rb, Cody RL. : Breast cancer and paraneoplastic cerebellar degeneration. Cancer. 1991 Oct 15; 68(8): 1835-41
89. **Weiss P**, O'Rourke ME. : Cutaneous praneoplastic syndromes. Clin J Oncol Nurs. 2000 Nov-Dec; 4(6):257-62.
90. **Wessel I**, Mogielski K, Heieck B.: Relapsing paraneoplastic cerebellar syndrome and limbic encephalitis in a patient with breast cancer. Nervenarzt 2000 Apr ; 71(4):295-298.

91. **Widdess-Walsh P**, Tavee JO et coll. : Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration : case report and review of the literature. *J.Neurol.*2003 Jun;63(2) 187-90
92. **Wirtz PW**, Silveis PA, et coll. : Anti – Ri antibody positive opsoclonus-myoclonus in a male patient with breast carcinoma. *J. Neuro* 2002 Dec; 249(12) : 1710-2
93. **Zajicek G.** : A new cancer hypothesis. H.H. Humphrey Center for Experimental Medicine and cancer Research. *Med Hypotheses* 1996 Aug; 47(2): 111-5.

APPRECIATIONS

CE MEMOIRE A ETE SOUTENU PUBLIQUEMENT AVEC SUCCES LE 30/09/03 A L'UNIVERSITE DE ROUEN - FRANCE ET A OBTENU LA NOTE : MENTION TRES HONORABLE, FELICITATION DU JURY, AVEC PUBLICATION AUTORISEE EN PRESENCE DU JURY CI- APRES:

**PROFESSEUR BOULANGER JEAN CLAUDE : Professeur des Universités Chef de Service, Centre Gynécologique – Obstétrique
CHU Amiens**

- **PROFESSEUR HERLICOVIEZ MICHEL : Professeur des Universités
Chef de Service, Hôpital Clemenceau CHU Caen**

- **PROFESSEUR LEROY JEAN LOUIS : Professeur des Universités Chef de
Service Hôpital Jeanne Deflandre Service Gynéco-Obstétrique CHU de
Lille**

- **PROFESSEUR MARPEAU LOIC : Professeur des Universités Chef de
Service, Hôpital Charles Nicolle CHU de Rouen**

UNIVERSITE DE ROUEN
FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE

PROCES VERBAL

Conformément à l'arrêté du 29 mai 1989

LA COMMISSION INTER REGIONALE siégeant en date

Du 30 septembre 2003 à Rouen

A LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

Décide

Mr DEMBELE ADAMA

Né le 25 octobre 1961 au Burkina Faso

Après soutenance de son mémoire est déclaré **ADMIS** dans le cadre des disciplines de Spécialités Chirurgicales au **DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

Le Président de la Commission

Professeur

Les membres

Professeur Boulanger

Professeur Herlicoviez

Professeur Leroy

Professeur Marpeau

TITRE : Cancer du sein révélé par un syndrome paranéoplasique neurologique : à propos d'un cas observé dans le service de gynécologie obstétrique du CHLP de Cherbourg.

RESUME : Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme. Une femme sur neuf risque d'être atteinte d'un cancer de sein au cours de sa vie. Les données statistiques estiment que environ 30 000 cancers de sein sont diagnostiqués chaque année en France. Il y a en moyenne 10 000 décès du au cancer du sein chez la femme. Ceci apparaît comme un véritable problème de santé publique.

La précocité du diagnostic du cancer du sein permet une meilleure prise en charge de la patiente qui en est atteint. En effet, les indications thérapeutiques sont fonction, entre autres , de la taille et du type de la tumeur, de la présence ou non de ganglions envahis et de métastases.

Le cancer de sein peut-être associé à un syndrome paranéoplasique cérébelleux. La recherche d'autoanticorps antineuronaux dans le sérum des patientes présentant un tel tableau est positif une fois sur deux. Parmi ces anticorps antineuronaux, l'autoanticorps anti-yo est quasi spécifique d'une tumeur gynécologique ou mammaire.

Le SPC quand il est associé à un cancer de sein chez une patiente, précède sa découverte dans 65% des cas, avec présence associée d'anticorps anti-yo dans le sérum. Ainsi ces anticorps antineuronaux pourraient être un élément de diagnostic précoce de cancer de sein. Leur présence dans le sérum d'une patiente présentant un syndrome cérébelleux devrait inciter à rechercher un cancer primaire notamment mammaire.

C'est ce que nous avons présenté à travers ce travail. En effet, dans le service de gynécologie du CHLP de Cherbourg, nous avons observé un cas de SPC chez une patiente de 52 ans. La positivité des anticorps anti-yo dans le sérum de la patiente a fait rechercher un cancer gynécologique ou mammaire. La mammographie a révélé la présence de microcalcifications et le diagnostic de cancer a été confirmé par prélèvement biopsique. La symptomatologie neurologique a persisté après traitement du cancer.

Les SPC auraient une origine auto-immune. Il s'établirait ainsi comme une réaction antigènes – anticorps entre la tumeur maligne et l'organisme, les SPC devenant conséquence de ce phénomène. Ils pourraient dans ce sens être un élément d'avenir dans le diagnostic précoce du cancer du sein.

MOTS CLES : CANCER DU SEIN ; SYNDROME CEREBELLEUX PARANEOPLASIQUE ;ANTICORPS ANTINEURONAU ; ANTI-YO ; AUTOIMMUNITE

