

La maladie de Paget extramammaire : à propos d'une étude rétrospective et revue de la littérature

Assia El Adli¹, Abrar-Ahmad Zulficar²

¹ Département des urgences adultes, hôpital Maison-Blanche, CHU Reims, France

² Département de gériatrie, hôpital Saint-Julien, CHU Rouen, Le Petit Quevilly, France
<abzulficar@gmail.com>

Introduction : la maladie de Paget extramammaire (MPEM) est un adénocarcinome intraépithélial rare. *Méthode* : étude rétrospective menée au CHU de Reims, sur une période de vingt ans (1994-2014), avec recueil des patients atteints de la maladie de Paget extramammaire. Le but est de déterminer les caractéristiques clinicopathologiques et thérapeutiques de cette pathologie. *Résultats* : neuf patients ont été inclus, dont sept femmes (78 %) ; l'âge médian est de 78 ans. Le prurit est le symptôme le plus fréquent (67 %). La localisation prédominante est vulvaire, avec sept cas ; on note deux localisations inguinales, deux localisations génitales/périanales, deux localisations périnéales et une localisation génitale masculine. La chirurgie standard a été le traitement le plus utilisé (quinze fois), suivi du traitement médical (imiquimod, cinq fois), le laser CO₂ utilisé à trois reprises, de même que la radiothérapie ; la photothérapie dynamique n'a jamais été utilisée. Aucune association avec une néoplasie n'a été constatée. Une récurrence a été détectée chez cinq patients. Aucun décès n'a été noté. *Conclusion* : des alternatives à la chirurgie, comme la radiothérapie, mais surtout la photothérapie dynamique et l'imiquimod, suscitent beaucoup d'intérêt. Des études complémentaires et de grande ampleur sont nécessaires.

Mots clés : maladie de Paget extramammaire, chirurgie, imiquimod, radiothérapie

La maladie de Paget extramammaire (MPEM) est un adénocarcinome intraépithélial rare [1], qui atteint préférentiellement la femme à partir de 70 ans [1]. Elle se développe principalement dans les zones apocrines génitales, anales et axillaires [2]. La relation entre la MPEM et une néoplasie associée est mal élucidée [2]. Différents traitements ont été proposés mais l'excision chirurgicale, lorsqu'elle peut être réalisée, reste l'approche de choix [1]. Le but de notre étude est de déterminer les caractéristiques clinicopathologiques et thérapeutiques des MPEM détectées au sein du CHU de Reims. Une revue de la littérature a été réalisée afin de mieux décrire

les enjeux actuels de cette pathologie, qui reste peu connue des praticiens.

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Reims, sur une période de vingt ans (1994-2014), avec recueil des patients atteints de la MPEM (histologie positive), au sein des unités de dermatologie, de gynécologie et de médecine gériatrique. Les données recueillies sont l'âge de survenue, la localisation, la présentation clinique, les récurrences éventuelles, ainsi que les traitements proposés.

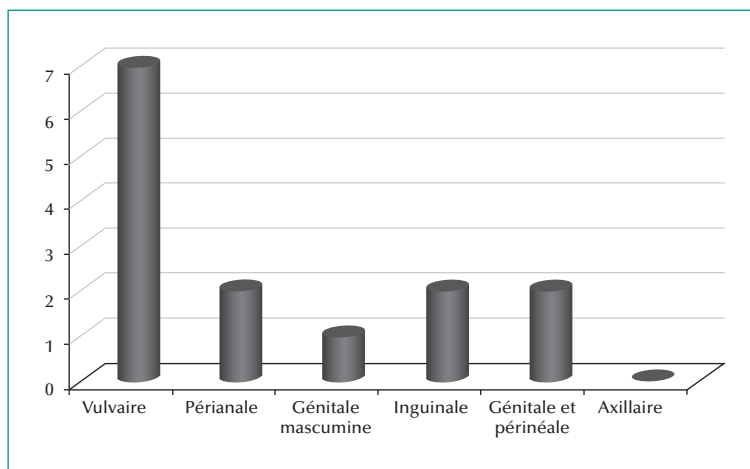


Figure 1. Localisation des sites lésionnels.

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques

Neuf patients ont été inclus, parmi lesquels sept sont de sexe féminin (78 %). L'âge médian de survenue est de 78 ans ; extrêmes : 60-91.

L'évolution avant le diagnostic allait de quelques mois à cinq ans. Tous les patients ont été traités symptomatiquement sans preuve microbiologique ou histologique (dermocorticoïdes, antifongiques, etc.) avec une efficacité médiocre.

Caractéristiques cliniques

Localisation

La localisation vulvaire, est de loin, la plus fréquente (78 %) dans notre série de patients. D'autres sites sont également concernés, comme l'indique la figure 1.



Figure 2. Patient n° 4, maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 91 ans, avec une localisation inguinale (récidive).

Tableau clinique

Présentation clinique (figures 2-6)

La MPEM se présente généralement sous la forme d'une nappe érythémateuse évoluant de façon chronique, assez bien limitée, plus ou moins infiltrée, avec par endroits, des zones blanchâtres, souvent exulcérée dans les localisations vulvaires [3]. Le prurit est la plainte la plus fréquente, suivi de la sensation de brûlure [3]. Dans notre série, six personnes (67 %), toutes de sexe féminin, ont présenté un prurit (vulvaire) ; deux patients (22 %) ont présenté une douleur au niveau des lésions.

Présence de signes locaux témoignant du caractère invasif de la maladie de Paget extramammaire

La présence de nodules a été la seule manifestation rapportée dans notre série, observée chez un patient



Figure 3. Patient n° 9, maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 74 ans, avec une localisation anopérinéale, image CHU Reims.



Figure 4. Patient n° 9, maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 74 ans, avec une localisation anopérinéale, image CHU Reims.



Figure 5. Patient n° 9, maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 74 ans, avec une localisation ano-périnéale, image CHU Reims.

(récidives nodulaires de la MPEM). À noter également, la présence de lésions nécrotiques, chez le même patient, au cours d'une récurrence de la MPEM.

Présence de métastases ganglionnaires

La recherche d'adénopathies a été positive pour trois patients (33 %), avec une localisation prédominante au niveau inguinal. Deux patients (sur trois) ont présenté des récurrences. Aucun patient n'a présenté de métastases viscérales.

Devant l'ancienneté des dossiers médicaux, les données histopathologiques n'ont pas été utilisées, les données étant majoritairement manquantes.

Thérapeutiques (figure 7)

La chirurgie (qu'elle soit partielle ou totale) a été la technique la plus utilisée pour traiter les patients atteints de



Figure 6. Patient n° 9, Maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 74 ans, avec une localisation anopérinéale, image CHU Reims.

MPEM, en phase inaugurale comme en cas de récurrences. La chirurgie a été employée chez huit patients dans notre série (89 %), à seize reprises au total (figures 8-12). Une seule patiente a présenté une complication infectieuse à type d'abcès au niveau de la cicatrice de la vulvectomie, dans les suites opératoires. Le laser CO₂ a été employé pour trois patients (33 %), et le traitement médical (imiquimod) chez trois également. La radiothérapie n'a été utilisée que pour un seul patient. Enfin, on note, pour trois patients, l'usage combiné de deux thérapeutiques. Aucun patient n'a été traité par la technique de la photothérapie dynamique. Pour la chirurgie, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les détails sur les marges d'exérèse restent incomplets du fait de l'ancienneté de certains dossiers.

Récidives (figures 13, 14)

Dans notre série, cinq patients (55 %) ont présenté une récurrence de la MPEM ; la plupart d'entre eux (4/5) en ont eu plus d'une, et trois patients ont eu jusqu'à trois récurrences. Le délai moyen de survenue d'une récurrence de MPEM était estimé à 2,6 ans. Douze récurrences, au total, ont été dénombrées dans notre série :

- cinq suite à la chirurgie standard, employée seule,
- une après un traitement à base d'imiquimod seul,
- une après laser CO₂,
- une après traitement combiné chirurgie + laser CO₂,
- une après traitement combiné chirurgie + curiethérapie,
- deux après utilisation de chirurgie et d'imiquimod,
- une après chirurgie + radiothérapie.

Aucune conclusion ne peut être tirée de ces données, du fait de la taille limitée de la série (n = 9). Aucun décès n'a été objectivé dans notre série.

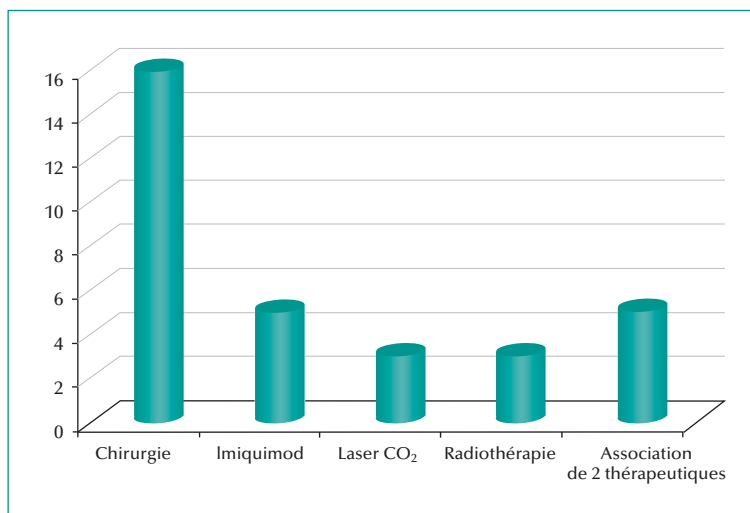


Figure 7. Traitements utilisés pour la série de patients atteints de la maladie de Paget extramammaire dans le CHU Reims.



Figure 8. Patient n° 9, Exérèse maladie de Paget extramammaire chez un sujet masculin âgé de 74 ans, image CHU Reims.



Figure 9. Patient n° 9, pièce opératoire après chirurgie, image CHU Reims.

Association à un cancer

Aucun de nos patients n'a présenté d'associations avec un cancer primitif, au cours du bilan d'extension réalisé chez les patients atteints de la MPEM. Une des patientes a présenté, trois ans après la MPEM, un cancer mammaire métastatique, sans récurrence concomitante d'une MPEM. Il était difficile de conclure à un lien entre les deux entités, d'après les données de la patiente. Un récapitulatif des neuf patients est présenté au *tableau 1*.

Discussion

Âge, sexe, localisations

La MPEM touche préférentiellement les sujets âgés avec un âge médian au diagnostic de 74 ans pour les

formes invasives [3]. Elle est plus fréquente chez les femmes avec un sex-ratio homme/femme variant de 1/4 à 1/7 dans la population caucasienne [3], contrairement à la population asiatique, où la maladie prédomine chez les sujets de sexe masculin (sex-ratio homme/femme variant de 3,9/1 à 10,7/1) [4].

La MPEM survient préférentiellement dans les zones riches en glandes apocrines [1]. Le site le plus touché est la région vulvaire, le second étant la région périnéale [4]. Les autres sites pouvant être atteints sont la région péri-néale [4], le pli inguinal, le scrotum/pénis [4], et les aires axillaires. De manière exceptionnelle, la MPEM peut survenir dans des zones dépourvues de glandes apocrines : cuir chevelu, joues, doigts, genou, dos, bras, thorax, abdomen [5].

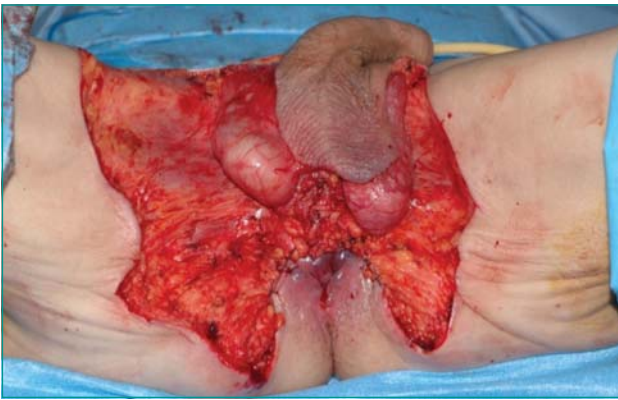


Figure 10. Patient n° 9, ablation de la lésion, image CHU Reims.



Figure 11. Patient n° 9, zone anopérinéale après le temps chirurgical, image CHU Reims.



Figure 12. Patient n° 9, zone anopérinéale après le temps chirurgical, image CHU Reims.

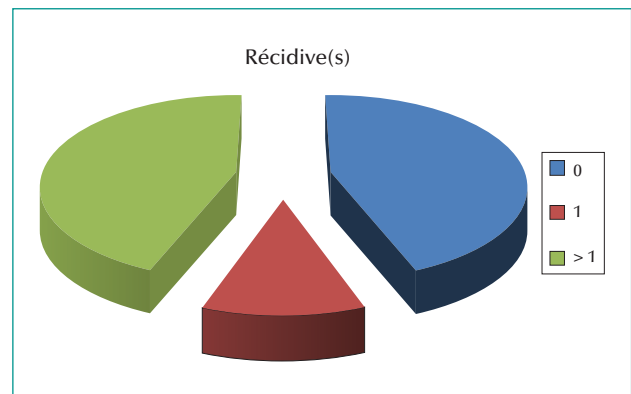


Figure 13. Récidives de la maladie de Paget extramammaire au sein de la série de patients CHU Reims.

Clinique

Les lésions sont généralement nettement délimitées, plus ou moins infiltrées, érythémateuses avec des plaques gris blanchâtre, évoluant de façon chronique ; elles

peuvent prendre des formes eczématiformes, croûteuses, papillomateuses ou, rarement, ulcérées. Les lésions sont souvent asymptomatiques, mais peuvent se manifester par

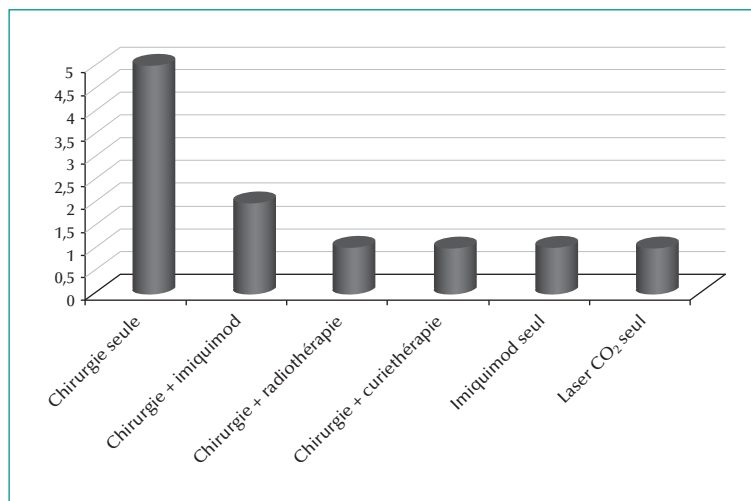


Figure 14. Nombre de récurrences en fonction du traitement utilisé.

Tableau 1. Récapitulatif de la série

Patients	Nombre de récurrence	Anatomopathologie	Qualité des marges (si chirurgie)	Modalités de traitement	Résultat
N° 1	0	Pas de caractère infiltrant		Imiquimod 3/semaine pendant 3 mois	Régression incomplète des lésions après 6 mois
N° 2	3	Pas de caractère infiltrant		Laser CO ₂	Disparition clinique complète
		Foyer d'ADK colloïde muqueux	Saines	Exérèse chirurgicale + curiethérapie 24 Gy × 2 + complément de 31 Gy	Disparition clinique complète
		ADK colloïde muqueux, propagation strictement intraépidermique	Saines	Exérèse chirurgicale nodule puis laser CO ₂ 22 Watts sur zones érythémateuses de la région péri-ano-vulvaire	Disparition clinique complète
		ADK colloïde muqueux avec infiltration derme et hypoderme	Lésionnelles	Exérèse chirurgicale	Disparition clinique complète
N° 3	2	Pas de caractère infiltrant	Lésionnelles	Vulvectomie partielle	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant		Imiquimod 2/semaine pendant 3 mois	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant	Lésionnelles	Zonectomie vulvaire	Disparition clinique complète
N° 4	3	Donnée inconnue	Donnée inconnue	Ablation de la verge et castration totale	Disparition clinique complète
		Donnée inconnue	Donnée inconnue	Exérèse chirurgicale	Disparition clinique complète
		Donnée inconnue	Donnée inconnue	Exérèse chirurgicale	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant		Imiquimod 3/semaine pendant 4 mois Proposition de radiothérapie mais refus du patient	Échec : extension des lésions + lésions devenues érosives et douloureuses.
Patients	Nombre de récurrence	Anatomopathologie	Qualité des marges (si chirurgie)	Modalités de traitement	Résultat
N° 5	0	Micro-invasif	Lésionnelles	Zonectomie vulvaire Marges + et caractère micro-invasif ⇒ nouvelle zonectomie vulvaire Obtention marges saines	Disparition clinique complète

ADK : adénocarcinome

Tableau 1. (Suite)

Patients	Nombre de récurrence	Anatomopathologie	Qualité des marges (si chirurgie)	Modalités de traitement	Résultat
N° 6	3	Pas de caractère infiltrant	Lésionnelles	Zonectomie vulvaire Marges + : traitement complémentaire par imiquimod 3 mois	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant	Lésionnelles	Double zonectomie vulvaire Marges + : traitement complémentaire par imiquimod 3 mois	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant	Lésionnelles	Zonectomie vulvaire périanale gauche	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant		Vaporisation superficielle par un laser défocalisé 10 W	Persistance d'un discret érythème
N° 7	0	Infiltration du chorion et emboles vasculaires	Lésionnelles	Vulvectomie totale	Disparition clinique complète
N° 8	0	Pas de caractère infiltrant	Saines	Vulvectomie partielle	Disparition clinique complète
N° 9	1	Infiltration du derme et emboles lymphatiques	Saines	Exérèse chirurgicale + curage inguino-iliaque bilatérale en deux temps suivi de radiothérapie externe au niveau inguinal droit, dose de 50 Gy suivie d'un complément à la dose de 10 Gy en 5 fractions	Disparition clinique complète
		Pas de caractère infiltrant		Radiothérapie externe, dose de 50 Gy en 20 fractions suivie d'un complément à la dose de 10 Gy en 4 fractions	Disparition clinique complète

un prurit ou une sensation de brûlure, plus rarement par une douleur [6]. Les lésions peuvent atteindre des surfaces de plusieurs centimètres carrés avec une moyenne variant entre 12,2 à 64,4 cm² [7]. Du fait de signes non spécifiques, de leur survenue dans des régions souvent peu accessibles à l'examen clinique chez les sujets âgés (atteinte préférentielle à cet âge), il existe souvent un délai diagnostique [3]. Les diagnostics différentiels sont l'infection fongique, le psoriasis, la pathologie eczématiforme, la maladie de Bowen voire le mélanome [3].

Pathogénie et histologie

Des travaux suggèrent que les cellules de Paget peuvent procéder de cellules exocrines et de glandes apocrines [8]. Cette pathogénie pourrait expliquer pourquoi la MPEM se produit généralement dans les zones du corps contenant les glandes sudoripares exocrines ; la MPEM isolée pourrait ainsi représenter la métastase intraépithéliale de l'adénocarcinome d'une glande exocrine sous-jacente [8]. La pathogénie reste donc obscure et non parfaitement élucidée.

On distingue la MPEM primitive (confinée à l'épiderme et au derme) et la MPEM secondaire (participation des organes viscéraux). La MPEM primitive, qui est initialement limitée à l'épiderme (*in situ*), peut ensuite envahir progressivement le derme sous-jacent (MPEM invasive) et même entraîner des métastases ganglionnaires ou viscérales aux stades avancés [2]. L'origine précise de la cellule de Paget reste discutée. Pour la plupart des auteurs, les cellules de Paget dériveraient de cellules souches indifférenciées et pluripotentes de l'épiderme ou des annexes [9]. D'autres auteurs ont émis l'hypothèse que les cellules de Toker pourraient être les précurseurs de la cellule de Paget, avec laquelle ces cellules claires présentent des similitudes histologiques. Initialement décrites au niveau du mamelon, les cellules de Toker ont aussi été identifiées dans les lésions de papulose à cellules claires, décrites chez des enfants asiatiques le long des lignes lactifères. Cette hypothèse reste néanmoins très discutée [10].

La MPEM secondaire serait liée à invasion de l'épiderme par une tumeur sous-jacente, comme dans la majorité des maladies de Paget mammaire. La tumeur peut alors notamment siéger soit dans les annexes dermiques sous-jacentes, soit dans un organe de voisinage dont l'épithélium est contigu avec l'épiderme atteint par la maladie de Paget.

Le profil histologique est la présence de vacuoles cytoplasmiques de mucisécrétion [2]. Les formes acantholytiques favoriseraient la récurrence [5]. L'immunohistochimie s'avère utile dans la MPEM, car elle peut renseigner sur son caractère primitif ou secondaire, et peut également constituer un marqueur pronostique. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) HER-2/neu est exprimé par 30 % des cellules de la MPEM ; ce taux s'élève à 44 % en cas de lésions récidivantes [11]. Une surexpression de p53 prédirait une invasion dermique [12], tandis que l'expression de MUC5AC serait de bon pronostic en signant le respect de la membrane basale [13].

De nombreuses équipes ont tenté de mettre en évidence des profils immunohistochimiques permettant de différencier maladie de Paget primitive et secondaire. Certains ont ainsi essayé de décrire un type I, dit endodermique, qui serait associé à des carcinomes sous-jacents, et un type II, dit cutané ou ectodermique, qui serait d'origine primitivement cutanée [14] : l'expression de la CK20 associée à l'absence d'expression de la *gross cystic disease fluid protein 15* (GCDFP15) serait ainsi en faveur d'une néoplasie sous-jacente de type carcinome colorectal ou urothélial.

Cette hypothèse est cependant mise en doute par une étude récente, qui montrait que de nombreux cas de MPEM primitive expriment la CK20 et n'expriment pas le GCDFP15 [15].

Les maladies de Paget périanales secondaires à un carcinome colorectal seraient plutôt de phénotype CDX2

positif/HER-2 négatif [15]. L'uroplakine III permettrait de distinguer les maladies de Paget secondaires à un carcinome urothélial [14].

Cancer et maladie de Paget extramammaire

La MPEM est une pathologie survenant le plus souvent chez le sujet âgé de plus de 65 ans ; c'est également l'âge auquel la survenue de cancers est la plus élevée.

Les organes concernés sont principalement des organes de voisinage : côlon, rectum, anus, prostate, tractus urinaire (vessie, rein, prostate), appareil génital féminin et peau [8]. Des cancers du sein sont aussi fréquemment rapportés [5].

La découverte des cancers viscéraux peut précéder, succéder ou accompagner le diagnostic de MPEM. La concomitance est notée lorsque le délai entre le diagnostic de MPEM et celui de la néoplasie associée est inférieur ou égal à un mois ; cela concerne 8 % des cas dans la littérature [5]. Une surveillance prolongée est néanmoins nécessaire.

Lee *et al.* ont défini des critères pour distinguer une association vraie entre cancer et MPEM d'une association fortuite, probablement liée à un effet âge :

- délai entre le diagnostic du cancer et celui de la MPEM inférieur ou égal à cinq ans,
- corrélation anatomique entre la localisation de la MPEM et celle du cancer solide,
- positivité du marqueur immunohistochimique CK20 [16].

La demande d'examen complémentaires peut être hiérarchisée selon la localisation des lésions : les maladies de Paget périanales s'associant à des néoplasies gastro-intestinales, celle des organes génitaux masculins, à des néoplasies du système urogénital (rein, vessie, prostate) [16].

En cas d'atteinte vulvaire, il est conseillé de rechercher un cancer du sein et des organes génitaux : utérus, ovaire, vagin et glande de Bartholin.

Conduite à tenir devant une maladie de Paget extramammaire

La conduite à tenir devant la confirmation histopathologique d'une MPEM, est résumée dans la *figure 15*.

Thérapeutique (figure 16)

Chirurgie

Le traitement chirurgical reste le traitement de première intention chez des patients atteints de MPEM ; il est fonction des comorbidités présentes.

Ainsi, on distingue la chirurgie standard et la chirurgie micrographique de Mohs. Pour la chirurgie standard, une exérèse large avec marge latérale de 2 cm est généralement proposée [17] ; certains auteurs proposent une

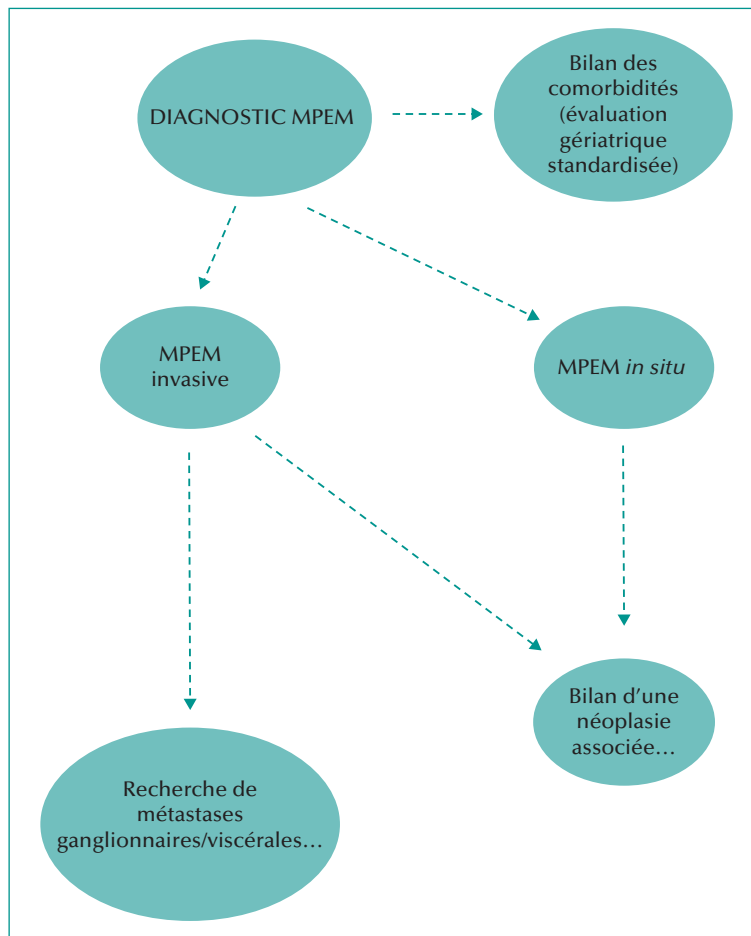


Figure 15. Conduite à tenir devant une MPEM.

exérèse plus large, allant de 3 à 5 cm [18]. Les récurrences locales sont fréquentes : 33 à 61 % lors d'une chirurgie conventionnelle [5].

Ce traitement chirurgical est facilité par les nouvelles techniques de chirurgie plastique et d'anesthésie, qui permettent de limiter les séquelles postopératoires et de s'adresser à des patients fragiles et âgés. Malheureusement, les récurrences locales sont très fréquentes, même si les marges d'exérèse sont saines, car les lésions évoluent en saut de puce. Une exérèse initiale avec une marge de 1 cm environ, mais sans caractère mutilant, est actuellement le plus souvent proposée, puisque le pronostic des MPEM est bon en l'absence de zone invasive ou d'adénocarcinome sous-jacent. La chirurgie micrographique, mise au point par Frédéric E. Mohs [4], est une technique destinée à traiter des formes graves de carcinomes cutanés. En réalisant une analyse microscopique et topographique de la totalité de la pièce d'excision, on obtient une réduction des marges d'exérèse tout en assurant une excision complète de la lésion [19]. Par rapport à une excision

large, la chirurgie micrographique de Mohs permet de diminuer le taux de récurrence pour la MPEM de 33 à 23 % [4]. Ainsi, une étude rétrospective menée en Corée du Sud sur une période de cinq ans, sur 194 patients atteints de MPEM, a permis de montrer que la chirurgie microscopique de Mohs avait un taux de récurrences plus faible que la chirurgie standard [16]. Elle permet de diminuer le taux de récurrence, mais celui-ci reste néanmoins inhabituellement élevé pour ce type de chirurgie : de 8 à 26 % [1], et il s'élève même à 50 % lorsqu'il s'agit d'une MPEM récidivante [1]. Les taux élevés de rechutes s'expliquent probablement par l'extension microscopique de la maladie de Paget en peau apparemment saine, au-delà des limites cliniques et par son caractère multifocal [1]. En cas de carcinome annexiel sous-jacent, la chirurgie devra être large pour en assurer le traitement. En cas de cancer viscéral associé, celui-ci devra être traité conformément aux recommandations qui lui sont propres. Les complications de la chirurgie restent de natures infectieuses.

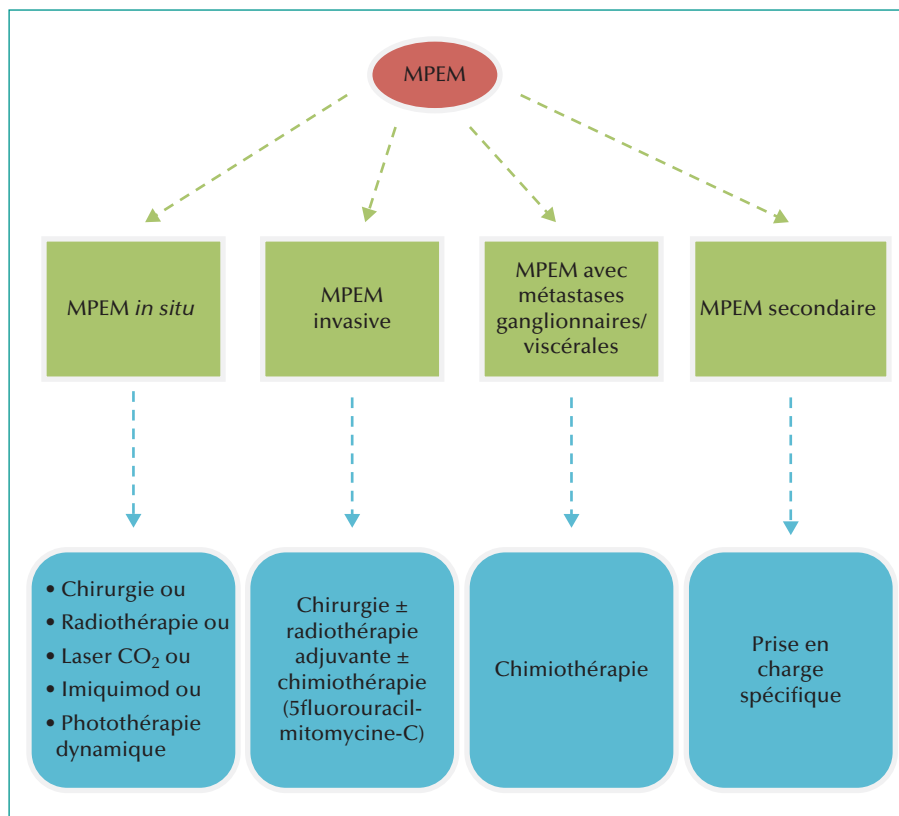


Figure 16. Arbre décisionnel.

Prise en charge ganglionnaire

Les patients présentant une invasion dermique > 1 mm sont à risque d'extension ganglionnaire ; certains proposent donc la réalisation systématique d'un curage inguinal, voire idéalement inguino-iliaque [20]. La technique du ganglion sentinelle semble intéressante dans de courtes séries, en l'absence d'adénopathie suspecte cliniquement, pour les MPEM micro-invasive (moins de 1 mm d'invasion) et invasive [20].

Imiquimod (Aldara®)

Il s'agit d'une immunothérapie locale, qui peut être utilisée en situation néoadjuvante avant une chirurgie, ou en cas de contre-indications à la chirurgie, avec une efficacité rapportée sur de courtes séries, et une tolérance globalement bonne [21]. Il reste en cours d'étude pour les MPEM *in situ*. L'efficacité de l'imiquimod n'a pas été rapportée dans le cas d'une MPEM invasive.

Laser CO₂

Le laser CO₂ est plus fréquemment choisi pour le traitement des MPEM de vaste étendue. Il est recommandé de traiter les lésions avec une marge de sécurité. Utilisé seul ou en association aux autres thérapeutiques, le laser semble lui aussi à réserver aux MPEM *in situ*. Moins

délabrant que la chirurgie, il semble adapté au traitement des localisations vulvaires chez les femmes jeunes car il permet le respect de la fonction sexuelle et préserve l'anatomie [9]. Les récurrences restent malheureusement élevées et précoces [9].

Radiothérapie

La radiothérapie est une alternative à la chirurgie en cas de refus du patient ou de contre-indications à la chirurgie, avec très peu de toxicité (dominée principalement par la radioépidermite). Elle est utilisée de manière exclusive dans le cadre d'une MPEM invasive, avec des doses de plus de 60 Gy et des marges de 2 à 5 cm autour des lésions [5]. La radiothérapie peut être proposée comme premier traitement des MPEM *in situ* étendues [5]. Elle expose, tout comme la chirurgie, à des récurrences, pouvant avoisiner les 50 % [22]. Enfin, elle peut être considérée comme un traitement adjuvant dans le cas d'invasion dermique, de berges chirurgicales envahies ou en cas de curage ganglionnaire, pouvant s'associer à la chirurgie mais aussi à une chimiothérapie telle que l'association de 5-fluorouracil et de mitomycine-C dans les MPEM invasives [4]. Une radiothérapie postopératoire pourrait être nécessaire dans les cas où les marges chirurgicales sont

positives ou en cas de métastases ganglionnaires, comme l'indique une étude rétrospective menée par Cai *et al.* sur une série de quarante-trois patients en 2013 [23].

Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) est une alternative thérapeutique destinée à détruire sélectivement par la lumière rouge des cellules pathologiques ayant accumulé une substance photosensibilisante. La PDT topique offre des taux de rémission complète intéressants, sans limitation de dose ni séquelle fonctionnelle ou esthétique. Une étude menée par Clément *et al.* a permis de révéler un taux de rémission clinique complète à six mois, après deux cycles de PDT, proche de celui de la chirurgie [24]. Le taux de rechute reste élevé mais le traitement peut être répété sans conséquence esthétique ou fonctionnelle, à l'inverse de la chirurgie [24]. La PDT permet d'obtenir une disparition des symptômes douloureux liés à la maladie, pendant six mois, et contribue ainsi à l'amélioration de la qualité de vie des patients [24]. Dans une étude prospective sur trente-deux patients ayant une MPEM vulvaire recevant de la PDT avec ester méthylique de l'acide 5-aminolévulinique, trois cures, trois patients ont obtenu une résolution complète, vingt-cinq une résolution partielle et quatre des lésions stables. Aucune progression n'a été notée. Ceci constitue donc un traitement de contrôle, avec possibilité de non-mutilation [25]. Des études restent en cours.

Pronostic

Le pronostic est lié à la présence ou non d'un carcinome associé, annexiel ou à distance. Le plus souvent, la maladie est isolée et le pronostic est favorable, avec toutefois des récurrences locales fréquentes après traitement, qu'il convient d'exciser ou d'irradier.

La MPEM *in situ* est en général de bon pronostic, malgré des récurrences restant fréquentes, dans un délai moyen de cinq ans [26]. Dans le cadre d'une MPEM primitive invasive, le risque évolutif est la survenue de métastases ganglionnaires/viscérales. La micro-invasion (< 1 mm) garde un meilleur pronostic avec un risque de métastases beaucoup plus faible [2]. Plus l'invasion sera importante, plus le risque de dissémination ganglionnaire est important – ceci étant également corrélé à la présence ou non d'embolies lymphatiques. Une surveillance clinique semestrielle pendant trois ans, puis annuelle pendant dix ans, est recommandée en cas de MPEM *in situ*. Elle sera plus rapprochée en cas de forme invasive (trois à quatre fois par an) [17]. Une étude rétrospective de Shiomi *et al.*, de 2013, a permis de comparer deux catégories de patients atteints de MPEM invasive. Vingt-six patients avaient une MPEM invasive avec une invasion dermique < 1 mm et vingt-cinq avec une invasion dermique > 1 mm. L'apparition de métastases ganglionnaires et d'un faible pronostic étaient plus élevées dans le groupe de patients

ayant une invasion dermique > 1 mm [27]. L'apparition de métastases ganglionnaires/viscérales restent de mauvais pronostic, avec une survie à cinq ans nulle.

Dans le cas d'une MPEM secondaire, le pronostic est corrélé à la tumeur sous-jacente, et reste de pronostic médiocre. La surveillance prolongée est de mise car les récurrences restent fréquentes, quelle que soit la technique utilisée (chirurgie, radiothérapie, etc.). Toute lésion cutanée suspecte chez ces patients doit être systématiquement biopsiée. Suivant la localisation, les examens de surveillance seront adaptés : en cas de localisation périanale, une coloscopie est recommandée tous les deux ans, alors qu'en cas de localisation vulvaire, outre l'examen clinique, un frottis cervicovaginal, voire une échographie pelvienne sont recommandés de manière régulière [9].

Conclusion

La MPEM est une pathologie rare, complexe sur le plan physiopathologique, survenant le plus souvent chez la personne âgée, sujet à des récurrences, occasionnant une qualité de vie assez médiocre, mais dont le pronostic reste corrélé au degré d'invasion. La chirurgie reste le traitement de choix, à moduler néanmoins chez le sujet âgé en raison des comorbidités et un risque de mutilation non négligeable. Chez ces sujets âgés, souvent fragiles, une évaluation gériatrique standardisée est nécessaire, afin de mieux adapter la thérapeutique et opter pour la moins contraignante et la moins mutilante. Une évaluation multidisciplinaire (dermatologues, gériatres, gynécologues, etc.) est nécessaire pour une meilleure prise en charge.

Les données dans la littérature concernant la prise en charge thérapeutique restent limitées et contradictoires. La chirurgie reste le traitement de choix ; des techniques sont en cours d'étude (photothérapie dynamique, imiquimod), mais leur utilisation reste à ce jour limitée. En cas de découverte d'une MPEM, la recherche de néoplasie associée doit être systématique. Le maître-mot reste la surveillance prolongée.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Hendi A, David G, John A, Zitelli A. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *JAAD* 2004 ; 51 : 767-73.
2. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *Clin Pathol* 2000 ; 53 : 742-9.

3. Heymann WR. Extramammary Paget's disease. *Clin Dermatol* 1993; 11 : 83-7.
4. Juang GD, Lin MY, Huang TI. Extramammary Paget's disease of the scrotum. *J Chin Med Assoc* 2011; 74 : 325-8.
5. Vercambre-Darras S, Bertrand M, Daussay D, Mortier L. Maladie de Paget mammaire et extramammaire. *EMC Dermatol* 2012; 7 : 1-9.
6. Iwenofu OH, Samie FH, Ralston J, Cheney RT, Zeitouni NC. Extramammary Paget's disease presenting as alopecia neoplastica. *J Cutan Pathol* 2008; 35 : 761-4.
7. Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol* 2008; 158 : 313-8.
8. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park cancer institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142 : 59-65.
9. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; 112 : 273-9.
10. Chen YH, Wong TW, Lee JY. Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Toker's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol* 2001; 28 : 105-8.
11. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, Prieto VG. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol* 2009; 36 : 729-33.
12. Zhang C, Zhang P, Sung CJ, Lawrence WD. Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum Pathol* 2003; 34 : 880-5.
13. Yoshii N, Kitajima S, Yonezawa S, Matsukita S, Setoyama M, Kan-zaki T. Expression of mucin core proteins in extramammary Paget's disease. *Pathol Int* 2002; 52 : 390-9.
14. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33 : 545-8.
15. Perrotto J, Abbott JJ, Ceilley RI, Ahmed I. The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol* 2010; 32 : 137-43.
16. Lee S-J, Choe YS, Jung HD, et al. A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. *Int J Dermatol* 2011; 50 : 508-15.
17. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 : 581-90.
18. Van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WAM, Pierie JPEN, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 : 214-21.
19. Salomon D, Adatto M, Skaria AM. Mohs micrographic surgery. *Rev Med Suisse* 2006; 2 : 1094-6 et 1098-9.
20. Tsutsumida A, Yamamoto Y, Minakawa H, Yoshida T, Kokubu I, Sugihara T. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2003; 29 : 21-4.
21. Feldmeyer L, Kerl K, Kamarashev J, de Viragh P, French LE. Treatment of vulvar Paget disease with topical imiquimod: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5 : 42-6.
22. Hata M, Omura M, Koike I, et al. Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 : 47-54.
23. Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol* 2013; 129 : 412-6.
24. Clément E, Sparsa A, Doffoel-Hantz V, et al. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139 : 103-8.
25. Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extra-mammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2013; 130 : 90-4.
26. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000; 77 : 183-9.
27. Shiomi T, Nogouchi T, Nakayama H, et al. Clinicopathological study of invasive extramammary Paget's disease: subgroup comparison according to invasion depth. *JEADV* 2013; 27 : 589-92.