Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 5 octobre 2017 à Poitiers
par Mademoiselle Diane-Iris RIOLI

Efficacité et tolérance de la photothérapie dynamique dans le traitement de la maladie de Paget vulvaire : une étude multicentrique rétrospective

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres : Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN
Monsieur le Docteur Eric FROUIN
Monsieur le Docteur Cédric NADEAU
Madame le Docteur Ewa WIERZBICKA HAINAUT

Directeur de thèse : Madame le Professeur Gaëlle QUEREUX

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion **(surnombre jusqu'en 08/2019)**
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mon Maître et Président du jury de thèse, Monsieur le Professeur Tourani,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, merci d'avoir accepté si gentiment et pour votre disponibilité. Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

A mon Maître et directeur de thèse, Madame le Professeur Quéreux,

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir proposé ce travail, alors que je n'étais pas une de vos internes, et de vous être rendu disponible du début à la fin de cette thèse et ce malgré la distance. Merci pour votre gentillesse. Recevez ici le témoignance de mon plus profond respect.

A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Professeur Levillain,

Merci d'avoir accepté si gentiment et spontanément de juger ce travail. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Docteur Frouin,

Eric, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Et merci d'avoir été si disponible pour l'article que nous avons écrit, et pour votre enseignement reçu lors de nos staffs communs. Recevez ici le témoignage de mon plus profond respect.

A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Docteur Nadeau,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mon Maître et membre du jury, Madame le Docteur Wierzbicka Hainaut,

Ewa, je te remercie sincèrement pour ces semestres d'internat passés à tes côtés, pour ta disponibilité et ta gentillesse malgré les difficultés de ces derniers mois.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai délaissé ces derniers mois notamment pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

A ma famille,

Maman, Papa, je vous suis redevable pour votre soutien moral et matériel, et j'espère que vous me ferez confiance dans mes choix professionnels et personnels futurs. Merci pour votre éducation.
A mes frères : François et Paul j'espère que nous arriverons à garder un lien même si je serai loin de vous, et que vous viendrez me voir. Et surtout que vous serez heureux dans votre vie personnelle et aussi professionnelle plus tard. Alexandre, je te souhaite une belle réussite dans tes études et aussi dans ta vie privée.
A Mamie, même si tu n'es plus là.
A Mémé et Guy, merci pour votre soutien malgré la distance.

A mes amis,

A Laura Denis, merci pour ta présence et ton soutien indéfectible tout au long de ces quatre années à Poitiers.
A Delphine Rocca, merci d'avoir toujours été présente malgré les difficultés que tu as rencontrées ces derniers temps et malgré la distance.
Merci à Marie-Lucile Bodet et Prune Crouzal pour avoir égayé ces années poitevines.
A Julie Agostini, merci pour ton aide ces derniers mois. Marie-Lucile je pense que je n'aurai pas besoin de beaucoup te motiver pour que tu viennes me voir !!
Merci à Laurian Le Gal pour m'avoir soutenu moralement ces derniers temps et j'espère que tu viendras me voir (souvent) lorsque je serai à Paris.
A Adnan El Bakri, j'espère que nous allons avoir de beaux projets professionnels ensemble ! Et a très vite sur Paris.
A Aurore Kriek Mariani, au plaisir de te voir plus souvent dans peu de temps.
A Aurélie Savelli, Abira El Yaagoubi, …
A Maxime Raynaud pour ton aide très active bien qu'à distance dans la préparation de cette thèse (et à nos interminables prises de tête qui m'auront accompagné une bonne partie de mon internat poitevin, quoique, pas forcément merci pour ça ;)).
A tous mes co-internes et chefs de dermatologie, de médecine interne, de pneumologie et de gériatrie, de Poitiers, La Rochelle et Limoges, et en particulier Hélène Marescassier pour ta bonne humeur et ta gentillesse (toi aussi je t'attends sur Paris !!), et à Cindy Barbarin, pour ta confiance et ton soutien ce dernier semestre.

Abbréviations

5-ALA Acide 5-aminolévulinique
ACE Antigène carcino-embryonnaire
AMM Autorisation de mise sur le marché
CBC Carcinome basocellulaire
FDA Food and drug administration
IRM Imagerie par résonance magnétique
HE Hematoxyline éosine
MPEM Maladie de Paget extra-mammaire
MPM Maladie de Paget mammaire
MPV Maladie de Paget vulvaire
PDT Photothérapie Dynamique
VIN Néoplasie intra-épithéliale vulvaire

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 1
Généralités : 2
1. Maladie de Paget extra-mammaire et localisation vulvaire : 2
1.1. Epidémiologie 2
1.2. Physiopathologie 2
1.3. Clinique 3
1.4. Diagnostic différentiel 5
1.5. Classification 5
1.6. Association aux cancers 6
1.7. Anatomopathologie : 6
1.7.1. Histologie standard 6
1.7.2. Immunohistochimie 6
1.7.3. Profil génétique 8
1.8. Traitements : 8
1.8.1. Chirurgicaux 8
1.8.1.1. Chirurgie standard 8
1.8.1.2. Chirurgie micrographique de Mohs 9
1.8.1.3. Prise en charge ganglionnaire 9
1.8.1.4. Prise en charge d'un cancer sous-jacent 9
1.8.1.5. Complications 9
1.8.2. Non chirurgicaux 10
1.8.2.1. Imiquimod topique 10
1.8.2.2. Autres traitements topiques 10
1.8.2.3. Photothérapie dynamique 10
1.8.2.4. Radiothérapie 11
1.8.2.5. Laser 11
1.8.2.6. Chimiothérapie et MPEM métastatiques 11
1.9. Pronostic 11

2. Photothérapie dynamique : 12
2.1. Historique 12
2.2. Principe 12
2.3. Produit photosensibilisant 12
2.4. Source lumineuse 13
2.5. Description de l'acte 13

2.6. Indications classiques **14**
2.7. Indications hors AMM **15**
2.8. Douleur et PDT **15**

Objectif de l'étude **16**
Article scientifique **17**
Annexes **33**
Conclusion **62**
Références **64**
Résumé **70**
Serment **71**

Introduction :

La maladie de Paget est une affection maligne, caractérisée par la prolifération intra-épidermique de cellules épithéliales non apparentées aux kératinocytes épidermiques. On distingue la maladie de Paget mammaire de la maladie de Paget extra-mammaire.

La maladie de Paget mammaire (MPM) est une affection rare, touchant les femmes entre 50 et 70 ans, dont l'incidence est en diminution. Elle se manifeste sous la forme d'une lésion chronique croûteuse du mamelon, parfois suintante. Elle est dans l'immense majorité des cas associée à un carcinome mammaire sous-jacent, le plus souvent de type intragalactophorique.

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est moins fréquemment associée à un cancer sous-jacent, qui est présent dans environ un tiers des cas. Elle a un potentiel invasif propre et peut évoluer comme un cancer primitif en envahissant le derme puis en donnant des métastases.
Les formes extra-mammaires sont localisées principalement à la vulve, à la région périanale, au niveau des organes génitaux masculins et dans la région inguinale. Des cas exceptionnels sont décrits au niveau axillaire, et sur le visage.

La maladie de Paget vulvaire (MPV) représente moins de 1% des cancers vulvaires. Elle se manifeste cliniquement sous la forme d'une plaque érythémateuse, plus ou moins suintante, pouvant être à l'origine d'un prurit, de brûlures ou de douleurs.
La chirurgie est le traitement de référence mais ses résultats sont accompagnés d'un taux élevé de récidive allant jusqu'à 60% selon les séries, ainsi que de séquelles fonctionnelles et psychologiques. Des traitements plus conservateurs ont été essayés avec des efficacités variables.

La photothérapie dynamique (PDT) est une méthode thérapeutique basée sur l'utilisation d'un chromophore endogène, la protoporphyrine IX, dont l'accumulation dans certains tissus prolifératifs peut être renforcée par l'application topique d'acide aminolévulinique.
La PDT a l'AMM dans 3 indications en dermatologie, pour traiter les kératoses actiniques, les carcinomes baso-cellulaires superficiels, et la maladie de Bowen.
Elle est également utilisée hors AMM dans d'autres indications, comme les lymphomes T cutanés, l'acné, la photoréjuvénation, ou bien encore la MPEM.

Il s'agit donc d'une alternative thérapeutique à la chirurgie dans le traitement de la MPV.
A partir d'une étude rétrospective multicentrique réunissant les cas de toutes les patientes présentant une MPV traitée par PDT dans la région Grand-Ouest, l'objectif principal de notre travail était de déterminer l'efficacité et la tolérance de la PDT dans cette indication.

Nous allons d'abord faire un rappel des généralités sur la MPEM et la MPV plus spéficiquement, puis sur la PDT. Notre travail est ensuite présenté sous forme d'un article scientifique, écrit en langue anglaise.

Généralités :

1. Maladie de Paget extra-mammaire et localisation vulvaire :

1.1. Epidémiologie :

La MPEM représente 10% des maladies de Paget, le reste étant répresenté par les MPM (1) . L'incidence européenne des MPEM est de 0.7 pour 100.000 personnes par an, et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec un sex ratio de 2,4 pour 1 (2). A noter que dans la population asiatique, la MPEM est plus fréquente chez les hommes (3), bien qu'il existe une littérature importante décrivant la MPV chez les femmes asiatiques (4-7).
La MPEM apparaît le plus souvent chez les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans. Des cas ont été rapportés de façon rare chez des adultes jeunes.
La localisation la plus fréquente est la localisation vulvaire, mais son incidence exacte est inconnue.
La MPEM a été décrite dans diférentes localisations, dans des zones comprenant des glandes apocrines. On retrouve ensuite les localisations au scrotum, à la région périanale, aux aisselles, et plus rarement aux plis inguinaux, aux fesses, au pubis, aux genoux, au pénis, au sein, au conduit audiftif externe, aux paupières, à l'ombilic. Les localisations muqueuses sont rarissimes. Les cas localisés au conduit auditif externe et aux paupières s'expliquent par la présence d'analogues de glandes apocrines (respectivement glandes cérumineuses et glandes de Moll).
Plusieurs cas de MPEM multifocales (plus de 3 sites) ont été publiées, surtout chez des patients asiatiques.
Une dizaine de cas de MPEM familiales a également été publiée.

Il est possible que l'incidence de la MPV soit sous-estimée en cas d'absence de réalisation de biopsie cutanée pour confirmer le diagnostic.
La MPV peut être associée à un adénocarcinome vulvaire sous-jacent. La forme invasive de MPV représente environ 1% de tous les cancers vulvaires (10).
La majorité des études se basent sur la classificiation de Wilkinson, décrite plus tard dans les généralités, et reportent une invasion dermique dans 16-19% des cas, et un adénocarcinome vulvaire dans 4-17% des cas (8,9).

1.2. Physiopathologie :

La physiopathologie de la MPEM n'est pas élucidée, mais trois hypothèses pathogéniques existent.
Une première théorie selon laquelle la MPEM serait une métastase épidermique d'un carcinome sous-jacent, théorie généralement acceptée pour la MPM, mais plus difficilement concevable pour la MPEM, puisque cette dernière est souvent isolée (10-12).
Une deuxième théorie se fonde sur le processus embryologique de différenciation; les cellules de Paget se développeraient à partir des cellules épidermiques indifférenciées de la couche basale du stratum germinatif. Leurs transformations en cellules glandulaires malignes de type apocrine serait due à une différenciation anormale des cellules souches (13-16).

Une théorie plus récente est basée sur le fait que les cellules de Toker, cellules épidermiques à cytoplasme clair et à noyau rond, seraient précurseurs dans la MPM et dans la MPEM (17,18).

1.3. Clinique :

Les premiers symptômes apparaissent très progressivement et peuvent évoluer sur plusieurs années. La MPV induit le plus souvent des symptômes à type d'irritation, de prurit, de brûlures et de douleurs. Elle peut être asymptomatique, 5 à 15% des patientes déclarent ne pas avoir de symptômes au moment du diagnostic.
Le délai médian entre l'apparition des sympômes et la réalisation du diagnostic est de 2 ans (19,20).
La MPV se présente localement comme une plaque érythémateuse, à bords plus ou moins bien limités, parfois recouverte de zones blanchâtres ou grisâtres et elle peut être isolée ou multiple (11). La surface peut être rugueuse, on peut y voir des érosions, des croûtes, des excoriations ou des zones lichénifiées. La taille de la lésion est très variable, allant de 1,5 à 60 cm^2. En cas d'atteinte muqueuse, la lésion prend un aspect très rouge et luisant, vernissé, oedémateux, suintant. Rarement, un aspect papillomateux est noté.
Le caractère infiltré, épaissi, ulcéré est en faveur d'un envahissement dermique (11).

Dans la MPV, l'atteinte se localise classiquement au niveau des des grandes lèvres, de manière unilatérale. La lésion peut s'étendre à toute la vulve, avec un envahissement du clitoris, des petites lèvres, du périnée, de la région périanale, plus rarement du pubis, du vagin, des fesses, de la face interne des cuisses et des plis inguinaux. Les bords des lésions ne sont pas aussi nets que dans les autres localisations. Des cas de lésions vulvaires pigmentées ont été décrits chez des patientes asiatiques.
En plus des symptômes précedemment décrits, les patientes peuvent signaler une sensation de moiteur ou des saignements. Rarement, la consultation est motivée par l'apparition d'une dysturie, d'œdème, ou d'infections à répétition.
En cas d'envahissement lymphatique inguinal et intrapelvien, la maladie peut se manifester par un tableau d'érythème englobant la région pelvienne, résultant de l'infiltration lymphatique cutanée secondaire à l'obstruction de la circulation lymphatique, ce qui est un équivalent d'érysipèle carcinomateux, avec un pronostic défavorable (21).

Figure 1 : Maladie de Paget de la fourchette vulvaire et du pubis

1.4. Diagnostic différentiel :

De nombreuses pathologies peuvent ressembler cliniquement à la MPEM dans sa localisation vulvaire. Il ne faut donc pas hésiter à réaliser une biopsie cutanée devant toute lésion chronique prurigineuse vulvaire résistante aux traitements topiques classiques (dermocorticoides et/ou antifongiques).

On peut distinguer schématiquement deux catégories :

- Les pathologies bénignes :

Le psoriasis, dans sa forme inversée, l'eczéma, les infections fongiques, l'histiocytose X, la maladie de Hailey-Hailey, les condylomes acuminés dans les formes papillomateuses, peuvent mimer une MPV(10,11,22,23) . Certains formes hypopigmentées peuvent mimer un vitiligo ou un lichen scléreux (22).

- Les pathologies malignes :

La maladie de Bowen, le mycosis fongoïde, le carcinome basocellulaire, le mélanome et les VIN sont les principaux diagnostics différentiels (11,19).

1.5. Classification :

On distingue classiquement la MPEM primitive et la MPEM secondaire.

La MPEM primitive est un adénocarcinome primitivement cutané, non associé à un cancer viscéral. Initialement limitée à l'épiderme (MPEM in situ), elle peut devenir invasive (MPEM invasive) et même entrainer des métastases ganglionnaires ou viscérales à distance (10,11).
Moins fréquemment, il s'agit d'une MPEM secondaire, conséquence de l'invasion de l'épiderme par une tumeur sous-jacente, comme dans la majorité des MPM.
La tumeur siège alors soit dans les annexes dermiques, soit dans un organe de voisinage dont l'épithélium est contigu avec l'épiderme atteint par la maladie de Paget (10,11).

La classification de Wilkinson et al. en 2001 propose une classification histopathologique qui distingue les MPV primaires ou cutanées, des MPV secondaires ou non-cutanées (24,25).
Les MPV secondaires sont divisées en deux groupes : le type 2 quand la néoplasie vient du tractus gastro-intestinal, et le type 3 pour un carcinome urothélial.
La MPV cutanée (type 1) est communément subdivisée selon l'invasion dermique : type 1a (intra épithéliale) et type 1b (invasion dermique).

MPV primitive	Type 1a	MPV cutanée non invasive
	Type 1b	MPV cutanée invasive
	Type 1c	MPV cutanée, manifestation d'un adénocarcinome vulvaire sous-jacent
MPV secondaire	Type 2	MPV originaire d'un adénocarcinome rectal ou anal
	Type 3	MPV originaire d'une néoplasie urothéliale

Figure 2 : Classification de la MPV par Wilkinson

1.6. Association aux cancers :

L'association de la MPV aux cancers est plus controversée que celle entre MPM et cancers, notamment car la MPEM survient chez des personnes âgées, chez qui la prévalence des cancers augmente. Elle est d'environ 26% chez les femmes dans la population générale après 70 ans (64).

La MPV est associée à une autre néoplasie dans 11 à 54% des cas, incluant des tumeurs vaginales, du col utérin, de l'utérus, de l'ovaire, du sein, de la vésicule biliaire et du foie.
D'autres cancers sont plus rarements rapportés et il pourrait s'agir d'associations fortuites.

Certains auteurs ont défini des critères pour distinguer une association vraie entre MPEM et cancer, d'une association fortuite due à l'effet âge (66).
Ils définissent l'association comme vraie lorsque :

- Le diagnostic du cancer est porté avec un délai inférieur ou égal à 5 ans par rapport à celui de la MPEM.
- En cas de retard au diagnostic de la MPEM, ce même délai doit être respecté mais c'est le début des symptômes cutanés qui sera pris en compte.
- Une corrélation anatomique doit être observée entre la localisation de la MPEM et celle du cancer solide:
  - o Vulve : cancer des organes génitaux féminins (utérus, ovaire, vagin, glande de Bartholin, sein) et du tractus urinaire
  - o Scrotum, aine et pénis : cancer des organes génitaux masculins et du tractus urinaire
  - o Périanal : cancers gastro-intestinaux
- Positivité du marqueur immuno-histochimique CK 20

Il n'existe pas de consensus pour le bilan d'extension dans la MPV. Du fait de l'association présumée avec des cancers locorégionaux ou à distance, les recommandations conseillent de pratiquer un bilan à la recherche d'un cancer associé et de mettre en place une surveillance régulière à vie.
En plus d'un examen clinique soigneux, la plupart des auteurs proposent des bilans exhaustifs afin de ne pas méconnaître un cancer associé : examen gynécologique avec frottis cervico-vaginal, cystoscopie, rectosigmoidoscopie voire coloscopie, scanner ou échographie abdominale, uroscanner, IRM pelvienne, mammographie, dosage des marqueurs tumoraux pour certains. A noter que l'ACE pourrait être un marqueur pronostique et prédictif d'un risque métastatique (20).

Dans la MPV, il est conseillé de rechercher tout particulièrement un cancer des organes génitaux (seins, utérus, ovaire, vagin, glandes de Bartholin) (2,11,32, 65,66)

1.7. Anatomopathologie :

La biopsie cutanée est l'examen indispensable au diagnostic. Les prélevements doivent être multiples, étagés et répétés afin de ne pas méconnaitre une invasion du derme ou un carcinome annexiel sous-jacent et d'établir une cartographie des lésions.

1.7.1. Histologie standard :

La MPV est caractérisée histologiquement par la présence de larges cellules intraépithéliales, avec de pâles cytoplasmes et des larges noyaux englobant de volumineux nucléoles. Ces cellules sont appelées cellules de Paget, et peuvent être visualisée avec du colorant HE. Elles sont soit isolées soit regroupées en clusters à travers l'épithélium, et peuvent former des structures de type glandulaire (20,26).
Des réactions de l'épithélium adjacent sont parfois notées, comme de l'acanthose, une papillomatose, ou une hyperkératose. Ces réactions seules ne peuvent pas suffire à établir le diagnostic.
Un infiltrat inflammatoire lichenoide peut exister dans le derme papillaire sous-jacent.
La présence de cellules de Paget établit le diagnostic, mais ces dernières sont dispersées à travers des cellules épithéliales normales ce qui peut rendre leur détection difficile.
Lors du diagnostic histologique, il est primordial de statuer du caractère invasif de la maladie, ce qui est parfois complexe car il n'est pas rare que la MPV s'étende dans les structures annexielles. Une autre difficulté diagnostique est la présence fréquente d'un dense infiltrat qui peut rendre difficile à distinguer l'interface entre l'épithélium et le stroma.
Le caractère invasif est défini par la présence de cellules de Paget dans le derme. En cas d'invasion, l'anatomopathologiste mesure la profondeur de l'invasion.

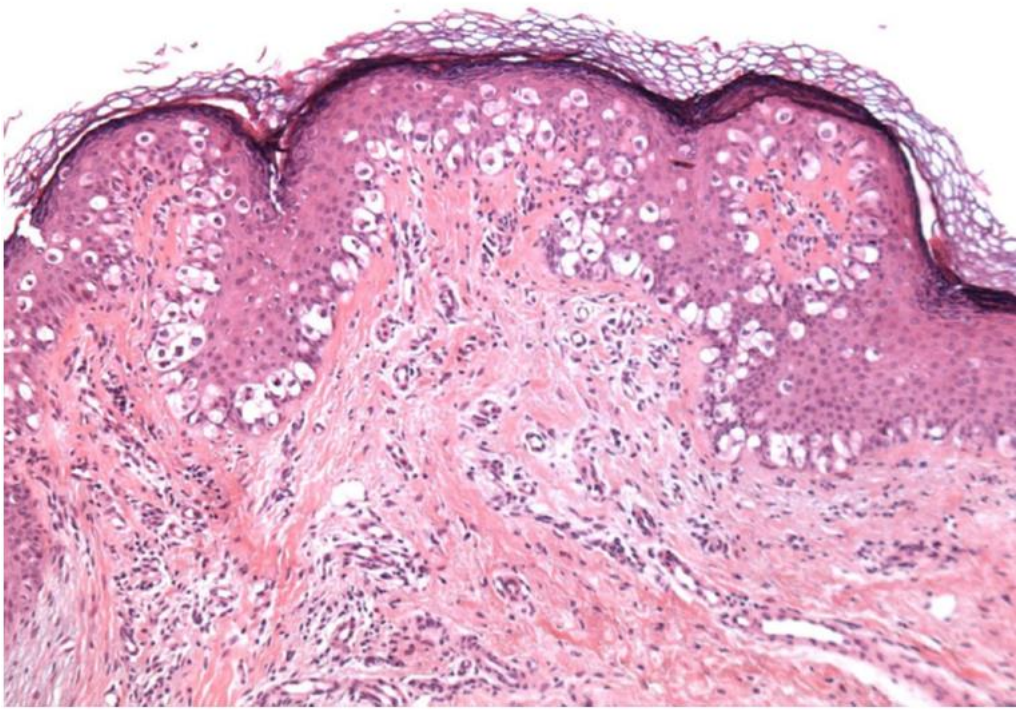


Figure 2: Aspect histologique de maladie de Paget extra-mammaire (HES x 100)

1.7.2. Immunohistochimie :

Plusieurs marqueurs immunohistochimiques peuvent être utilisés pour distinguer la MPV de ces diagnostics différentiels histologiques (27-29).
Les cellules de Paget sont soulignées par le PAS, et sont habituellement positives à la cytokératine 7 et à l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Elles n'expriment pas les marqueurs de différenciation spinocellulaires comme la p63 et la p40 et ces marqueurs

peuvent être utiles pour exclure des lésions de type VIN ; mais elles peuvent exprimer le marqueur p16, comme les VIN qui expriment fortement ce marqueur.
Elles n'expriment pas les marqueurs mélanocytaires, comme Melan-A, HMB45 et S100, ce qui aide à différencier la MPV d'un mélanome.
Elles peuvent exprimer des récepteurs aux androgènes, mais n'expriment généralement pas de récepteur aux oestrogènes et à la progestérone.
L'imminohistochimie est également une aide pour déterminer la localisation primitive d'un éventuel adénocarcinome sous-jacent. Par exemple, les cancers urothéliaux avec extension pagétoide exprimeront plus volontiers CK20, uroplakin-III, et GATA-3 (27,30), alors que l'expression de CK20, CDX2 et MUC2 peuvent orienter vers un adénocarcinome anorectal (27,29,31).

Marqueurs	MPV	Mélanome	Adénocarcinome ano génital in situ
S100	-	+	-
PAS	+	-	-
ACE	+	-	-
CK20	+	-	-/+

Tableau: Immunohistochimie pour le diagnostic différentiel

1.7.3. Profil génétique :

Les données sont limitées concernant les altérations génétiques dans la MPV de part sa rareté et sont probablement largement inexplorées.
L'altération génétique la plus étudiée dans la maladie de Paget est l'amplification Her2/Neu, compte tenu de son application potentielle en thérapeutique et de son association avec la MPM.
Une surexpression de Her2/Neu est retrouvée dans 70 à 100% des cas des cas de MPM (33). Cependant, dans la MPEM, la fréquence varie grandement selon les séries.
Des petites séries et des case reports ont décrits des anomalies génétiques variées : mutations du gène PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic sub-unit alpha) , methylation DLC1 (deleted in liver cancr 1), gain dans le chromosome 7, perte dans le chromosome X, etc. La signification clinique de ces anomalies reste cependant indéterminée (35-37).

1.8. Traitements :

Le traitement de la MPV doit être décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) comme pour n'importe quel cancer et devra prendre en compte l'âge de la patiente, l'état général, les comorbidités, le retentissement fonctionnel et l'étendue des lésions.

1.8.1. Chirurgicaux :

1.8.1.1. Chirurgie standard :

La chirurgie reste le traitement standard dans la MPV. Une exérèse large avec marge latérale de 2 cm est généralement proposée (11). Des marges de 1 cm peuvent également être discutées en cas de lésions bien limitées (21). Certains auteurs, au contraire, recommendant des marges de 3 (67) à 5 cm (68) , au prix d'une reconstruction difficile.

En profondeur, une exérèse de l'hypoderme emportant l'ensemble des annexes serait suffisante (69) , sauf en cas invasion dermique où certains auteurs conseillent une exérèse du fascia sous-jacent (70) .

Les récidives locales sont fréquentes lors d'une chirurgie conventionnelle, allant de 33 à 61% selon les séries (68, 71). Le type de chirurgie (exérèse large, vulvectomie radicale, marges de moins ou de plus de 2 cm) ne semble pas modifier ce taux élevé de récidive (20).

1.8.1.2. Chirurgie micrographique de Mohs :

Dans la chirurgie de Mohs, la lésion vulvaire est enlevée et 100% des marges latérales sont examinées immédiatement. La chirurgie est alors répétée, élargissant la zone enlevée, jusqu'à ce que les marges soient saines. Elle n'est pas disponible que dans très peu de centres hospitaliers.

La chirurgie micrographique de Mohs permet de diminuer le taux de récidive mais celui-ci reste néanmoins élevé pour ce type de chirurgie : 8 à 26 % (68), et s'élève à 50% lorsqu'il s'agit d'une MPEM récidivante (65,68).
Ces taux s'expliquent par l'extension microscopique de la maladie de Paget en peau cliniquement saine (68).
De plus, l'analyse histologique imposée par l'examen extemporané n'est pas toujours idéale (68).

1.8.1.3. Prise en charge ganglionnaire :

Chez les patientes atteintes d'une MPV avec une invasion dermique > 1 mm présentant un risque d'extension ganglionnaire, la réalisation d'un curage inguinal peut être proposée (70). S'ajoute alors les morbidités d'un curage, qui ne sont pas négligeables, d'autant plus que les lésions étant souvent bilatérales, le drainage l'est également.
La technique du ganglion sentinelle semble intéressante dans des petites séries en l'absence d'adénopathie clinique et quand la MPEM est micro-invasive et/ou invasive (72, 73).

1.8.1.4. Prise en charge d'un cancer sous-jacent :

En cas de cancer viscéral associé, celui-ci devra être traité conformément aux recommandations propres à ce dernier.
En cas de carcinome annexiel sous-jacent, la chirurgie doit être large.

1.8.1.5. Complications :

La chirurgie vulvaire est associée à une morbidité importante. Les complications locales sont principalement infectieuses, ou à type d'hématomes, de rupture des points de suture (9 à 45%).
Les chirurgies étendues comme les vulvectomies radicales tendent à engendrer une altération de la qualité de vie chez les patientes plus importantes que les chirurgies locales étendues.
En cas de procédure de curage ganglionnaire, les complications propres à cette chirurgie sont la formation de lymphokyste, le lymphoèdeme, les érysipèles.

Concernant les complications psychosexuellles chez les patients ayant eu une chirurgie de MPV, il n'existe pas d'études, à ce jour, sur cette thématique.

1.8.2. Non chirurgicaux :

La chirurgie n'est pas toujours possible ou souhaitable, à cause de la localisation, de la taille, ou des préférences de la patiente. De plus, les taux de récurrences après la chirurgie sont très elevés, et la morbidité est conséquente.

1.8.2.1. Imiquimod topique :

L'imiquimod est utilisé pour le traitement des condylomes acuminés, des CBC superficiels, et des kératoses actiniques. Il a montré son efficacité en traitement hors AMM des VIN dans des essais randomisés.
Il s'agit d'un agoniste du toll-like recepteur 7, agissant en tant qu'immunomodulateur, en faisant produire aux cellules du système immunitaire des cytokynes telles que l'interferon alpha, l'interleukine 1 , 6 , 8 et le TNF alpha. L'imiquimod active également les cellules de Langerhans de la peau, augmentant la présentation de l'antigène aux lymphocytes T.
Le traitement par imiquimod a été décrit pour la première fois dans la MPV non invasive par Wang et al. en 2003 (74), puis 25 séries rétrospectives ont été publiées.
Sur les 64 femmes atteintes de MPV traitées par imiquimod, 56 (88%) avait une réponse clinique objective, 43(67%) une réponse complète et 13 (21%) une réponse partielle.
Une étude observationnelle plus récente de 2014, menée par Marchitelli et al. (75) sur 10 patientes, obtient 9 réponses complètes et 1 réponse partielle.
A noter les effets secondaires les plus fréquents, à savoir la douleur, des ulcérations, et une inflammation. Les fréquences de traitement sont variables selon les études : allant d'application quotidienne à 3 fois par semaine, pour des durées allant de 5 à 26 semaines.
Le taux de récurrence après ce traitement n'est pas connu; et bien qu'il semble être efficace, les modalités de traitements sont très divergentes dans la littérature.

1.8.2.2. Autres traitements topiques :

Les dermocorticoides ont montré leur absence d'efficacité dans la MPV.
En se basant sur l'expérience clinique, l'application local de lidocaine soulage la douleur, et les émollients à base d'oxyde de zinc préviennent les surinfections. Il n'y a pas de littérature disponible sur les traitements symptomatiques de la MPV.

1.8.2.3. Photothérapie dynamique :

La PDT est un traitement prescrit en très grande majorité par les dermatologues. Un photosensibiliseur comme le 5-ALA ou le MAL est appliqué sur les lésions, puis après une période de plusieurs heures d'incubation, ce dernier est enlevé et la lésion est irradiée par une lumière rouge visible qui détruit les cellules tumorales ayant absorbé le photosensibiliseur (76).
Il s'agit d'une technique douloureuse pouvant causer une inflammation.
Comme pour l'imiquimod, les séries rapportent des fréquences et des durées de traitement variables.
Cette thérapeutique est plus largement discutée dans l'article scientifique.

1.8.2.4. Radiothérapie :

La radiothérapie a été utilisée comme traitement de première intention pour les patientes souffrant de MPV invasive ou non, quand la chirurgie était impossible ou non souhaitée par la patiente ; mais également en traitement adjuvant après la chirurgie ou en cas de récurrence post-chirurgie (77,78).
Des doses de 40-50 Gy sont recommandées pour une EMPD in situ, et des doses de 55-65 Gy pour les EMPD invasives (78). Des doses plus faibles pourraient être efficaces mais associées à un plus fort taux de récidive (79).
Un case report décrit l'utilisation de la brachythérapie (plesiothérapie) , avec une dose de 54 Gy administrée en 3 fractions hebdomadaires pendant 4 semaines. La patiente a présenté une réponse clinique complète et une absence de récidive dans les 18 mois du suivi. (80)

1.8.2.5. Laser :

Le laser CO2 a été surtout utilisé dans la MPV en post-chirurgie. Un cas décrivant l'utilisation d'un laser CO2 à 30 W chez une patiente souffrant de MPV récidivante après de multiples chirurgies a montré une réponse clinique satisfaisante (81). Le laser a aussi été utilisé en thérapies adjuvantes avec la PDT ou la chirurgie.
Il s'agit d'une technique très douloureuse nécessitant une anesthésie générale.

1.8.2.6. Chimiothérapie et MPEM métastatique :

Il s'agit de séries de petit effectif. Oashi et al. en 2014 (82) ont reporté 4 réponses cliniques dans une série de 7 patients traitées par FECOM (combinaison avec 5 fluoruracil, epirubicine, carboplatine, vincristine, mitomycine C).
Un case report décrit le cas d'une patiente présentant une MPV in situ non traitée qui a bénéficié d'un traitement par FEC100 (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) en association avec de la radiothérapie, puis 3 séries de docetaxel pour un cancer du sein. Une réponse complète a été observée sur la MPV, avec cependant une récurrence deux ans plus tard. (83)
Un autre case report décrit une réponse clinique et une régression de métastases lymphatiques chez une patiente souffrant de MPV avec surexpression de Her2-Neu avec un traitement par trastuzumab et paclitaxel (85).
La bléomycine topique a été utilisée dans une étude sur 7 patientes avec 4 réponses complètes (84).

1.9. Pronostic :

Le taux de survie à 5 ans pour la MPEM va de 75 à 91% (20, 26, 86). Lorsque la maladie est invasive ou associée à un cancer, la survie diminue nettement.
Le risque de développer une maladie invasive en cas de MPV in situ est très faible. Quelques cas sont décrits dans la littérature (87), avec deux patientes présentant des métastases à distance après un diagnostic initial de MPV in situ.
Les lésions nodulaires, un ACE élevé, une invasion en profondeur, et des métastases lymphatiques sont corrélées à un taux de survie plus court (20, 26, 86).

2. Photothérapie dynamique :

2.1. Historique :

Il s'agit d'une technique utilisée depuis l'Antiquité pour le traitement des maladies de peau : dès 1400 avant J.C., en Egypte, certaines plantes photosensibilisantes étaient utilisées par les médecins pour augmenter les effets bénéfiques du soleil sur la peau.
La photothérapie dynamique comme conçue actuellement a débuté il y a plus de cent ans, au début du XXè siècle, dans le but de détruire des lésions cutanées tumorales.
En 1903, Von Tappeiner et Jodblauer décrivent la première utilisation de la PDT avec un colorant (le rouge de Magdala) et une exposition à la lumière du soleil pour traiter un carcinome cutané de la lèvre inférieure (38).
Ensuite, plusieurs photosensibilisants ont été testés en dermatologie, d'abord par voie générale (per os ou intra veineuse) causant des photosensibilisations prolongées.
Puis des chromophores endogènes comme la protoporphyrine IX ont été utilisé. En effet, son accumulation dans les tissus prolifératifs est augmentée par l'application topique d'acide aminolévulinique. L'acide 5-aminolévulinique (Levulan®, DUSA pharmaceutical) a été autorisée par la FDA aux Etats-Unis en 1999 ; puis le méthylester d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) (Metvixia®, Galderma) a obtenu l'AMM en France en 2006.

2.2. Principe :

Quelque soit la molécule de photosensibilisant, le principe de base reste le même et dépend de trois éléments majeurs et indispensables (39, 40):

- Le photosensibilisant
- La source lumineuse délivrant une longueur d'onde appropriée
- La présence d'oxygène, pour créer des entités réactives (reactive oxygen species, ROS).

2.3. Produit photosensibilisant :

L'acide 5-aminolévulinique est administré par voie cutanée et s'accumule sélectivement dans les tissus cancéreux; il se transforme par voie enzymatique en porphyrines photo-actives, dont la protoporphyrine IX, précurseur de l'hème.
Ces porphyrines photo-actives se concentrent d'avantage au niveau des tissus tumoraux qu'au niveau des cellules saines (41-43).
La zone est ensuite illuminée par une source de lumière dont la longueur d'onde est comprise entre 570 et 670 nm, correspondant au spectre d'absorption des porphyrines.
L'énergie lumineuuse, absorbée par les porphyrines, est transférée à l'oxygène, et des dérivés actifs sont générés.
L'oxygène singulet correspond à l'état électronique excité de l'oxygène, lié à la migration d'un électron sur ube orbitale inoccupée après une collision avec un photon ; ce photon cède son énergie à la molécule d'oxygène à l'état fondamental. Cet oxygène singulet a une durée de vie très brève et retourne à son état fondamental en se libérant de son excédent d'énergie par émission de fluorescence
S'ensuit une destruction des cellules tumorales par lésions des membranes des cytoplasmes et des mitochondries.

2.4. Sources lumineuses :

Elles peuvent être : des lumières laser, des lampes à filament métallique halogène, ou bien des diodes électroluminescentes (LED) (44, 45).

Deux unités de mesure sont utilisée pour standardiser les doses prescrites :

- La puissance, qui est rapportée à l'unité de surface, appelée *irradiance* ou éclairement énergétique, exprimée en W/cm2
- L'énergie, rapportée à l'unité de surface, appelée *fluence* ou exposition énergétique, exprimée en J/cm2

La profondeur de pénétration dans les tissus est liée à la longueur d'onde. Les lampes utilisés actuellements délivrent une lumière visible rouge de 635 nanomètres. Cette longueur d'onde correspond à un des pics d'absorption de la protoporphyrine IX. La pénétration en profondeur au niveau tissulaire est de 6 mm.
La fluence nécessaire à la production optimale d'oxygène singulet et de radicaux libres est de 37 J/cm2 pour une longueur d'onde de 630 nm. La durée d'exposition est fonction de la puissance de la lampe.

2.5. Description de l'acte :

Plusieurs étapes sont nécessaires :

- Préparation de la lésion :

Il est nécessaire d'enelver par curetage les squames et les croûtes, sans toucher la peau périlésionnelle.

- Application du produit :

Le photosensibilisant est appliqué en couche mince de 1 mm d'épaisseur en débordant de 5 à 10 mm sur la peau saine autour des lésions à traiter.
La surface traitée est ensuite recouverte par un pansement occlusif, pour ne pas laisser passer la lumière et qu'elle ne dégrade le précurseur, pour une durée de 3 heures.

- Illumination :

Le produit résiduel est enlevé avec du sérum physiologique, puis les paramètres physiques de la lampe sont vérifiés.
Après avoir installé le patient de façon confortable, l'exposition a lieu. Sa durée dépend de la source lumineuse utilisée (entre 9 et 20 minutes). La lampe doit être positionnée de façon à ce que la zone soit illuminée en entier. Pendant l'exposition, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

Les modalités d'administration sont variables en fonction de la nature des lésions traitées.
Une seconde séance peut être nécessaire la semaine suivante pour des lésions précises.
Un contrôle de l'effet thérapeutique à 3 mois est nécessaire.
Si les résultats sont insuffisants, une ou deux séances à une semaine d'intervalle peuvent être réalisées. Les effets indésirables observés sont des effets locaux à type d'échauffement, de brûlure, de picotement et de douleur.
La sensation douloureuse peut être améliorée par vaporisation d'eau froide ou prévenue par la prise préalable d'analgésique de classe I.
Des réactions locales de phototoxicité à type d'érythème et d'œdème ayant parfois persisté au-delà de 2 semaines sont décrites.
C'est un traitement ambulatoire qui peut être réalisé chez des malades ayant des troubles de la coagulation.

Figure 3: Séance de PDT

2.6. Indications classiques :

La PDT a l'AMM dans 3 indications :

- La kératose actinique, fine ou non hyperkératosique, et non pigmentée, du visage et du cuir chevelu.
  Les kératoses actiniques sont des lésions précancéreuses survenant sur les zones exposées au soleil, le plus souvent chez les personnes âgées. Il s'agit fréquemment de lésions multiples qui, en l'absence de traitement efficace, peuvent évoluer vers des carcinomes spinocellulaires (46).
- Le carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les carcinomes basocellulaires sont les cancers cutanés les plus fréquents. Ils peuvent s'observer sur l'ensemble du tégument, et peuvent être d'emblée de localisations multiples. Le pronostic des carcinomes basocellulaires est habituellement bon, et ils ne métastasent que rarement. Leurs extensions aux structures sous-cutanées locales et leurs récidives sont des facteurs de mauvais pronostic (47-49).
- Le carcinome intra-épidermique (maladie de Bowen) non pigmenté, lorsque la chirurgie est impossible, chez des sujets immunocompétents. La maladie de Bowen est une affection pré-cancéreuse qui s'observe sur n'importe quel endroit du tégument chez l'adulte, et en particulier chez le sujet âgé. Les lésions ont tendance à s'étendre lentement et à résister aux traitements locaux. Elles peuvent évoluer vers un carcinome spinocellulaire (50).

Ses modalités d'utilisation diffèrent selon l'indication : une seule séance pour les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires superficiels, et deux séances à 8 jours d'intervalle pour les maladies de Bowen.

2.7. Indications hors AMM:

A côté de ces indications classiques, la PDT est utilisée hors AMM dans l'arsenal thérapeutique de nombreuses dermatoses inflammatoires et tumorales.
Concernant les indications carcinologiques hors AMM, on note les carcinomes basocellulaires nodulaires avec des taux de réponse à 3 mois variant de 73 à 94% et des guérisons histologiques autour de 75%, avec un haut risque de récidive (49).
La PDT a été utilisée dans les lymphomes cutanés, principalement dans les lymphomes T localisés. En effet, Boehncke et al. avaient montré l'existence d'une capture sélective du photosensibilisant par les lésions de mycosis fongoïde (51). La MPEM est bien sûr une des indications hors AMM, avec des taux de rémission complète assez semblable à ceux obtenus après chirurgie, mais des taux de récidive élevés, et une limitation de par la localisation des lésions et à cause de la douleur entrainée, nécessitant des protocoles d'anesthésie locale ou générale.

Concernant les indications inflammatoires, la PDT a été utilisée dans le psoriasis en plaques, le lichen scléro-atrophique (55), le lichen plan. Des patients atteints de morphées (54) ont également été traités par PDT, mais également des patients atteints de maladie de Darier et de maladie de Hailey-Hailey (56), et d'acné. (57)

Concernant la pathologie infectieuse, on peut citer les verrues multiples récidivantes (53) en échec thérapeutique, la leishamniose cutanée (52).

Elle est également utilisée pour le photo-rajeunissement (58).

2.8. Douleur et PDT:

Pendant et après l'illumination, on observe un érythème, un léger œdème, parfois le patient peut ressentir une brûlure ou des picotements. Ces sensations sont diminuées par l'application de glace, de packs réfrigérés ou de pulvérisations d'eau froide. (59-62)

Au décours du traitement, la peau reste très sensible, parfois inflammatoire. Il faut éviter l'application de topiques qui augmenteraient le risque d'irritation ou de dermite allergique. Un corticoïde faible peut soulager l'inflammation sans effet indésirable. Une hydratation régulière est recommandée en utilisant des émollients doux et non irritants (63).

Il n'y a pas de protocole d'antalgie standardisé, mais des antalgiques sont parfois prescrits avant ou bien après les séances.
De même, l'évaluation de la douleur n'est pas systématique.
Certaines zones, comme le scalp ou la région génitale, peuvent être plus douloureuses que d'autres.

Objectif de l'étude :

La MPV est une maladie rare, qui évolue lentement lorsqu'elle est intra-épidermique, dont le traitement standard reste la chirurgie. Néanmoins, le taux de récidive élevé en post-opératoire et les nombreuses complications locales, ont amené à se développer des alternatives moins invasives.
La photothérapie dynamique est une des ces alternatives thérapeutiques, consistant en l'illumination avec une lumière rouge de la lésion recouverte d'un photosensibilisant topique. C'est une technique non invasive, mais pouvant être à l'origine d'irritation et de douleurs.
Nous avons voulu déterminer l'efficacité et la tolérance de cette technique chez les patientes souffrant de MPV et prises en charge dans les centres hopitaliers de la région Grand Ouest.
Notre travail est rédigé en langue anglaise et présenté sous forme d'article scientifique.
Ce travail a été soumis à la revue scientifique European Journal of Dermatology le 01/08/2017.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Efficacy and Tolerance of Photodynamic Therapy treatment in Vulvar Paget disease: a multicentric retrospective study

Rioli Diane-Iris (1) Samimi Mahtab (2) Bénéton Nathalie (3) Hainaut Ewa (1) Martin Ludovic (4) Misery Laurent (5) Quéreux Gaëlle (6)

1 : Service de Dermatologie, CHU de Poitiers, Poitiers, France

2 : Service de Dermatologie, CHU de Tours, Tours, France

3 : Service de Dermatologie, CH Le Mans, Le Mans, France

4 : Service de Dermatologie, CHU d'Angers, Angers, France

5 : Service de Dermatologie, CHU de Brest, Brest, France

6 : Service de Dermatologie, CHU de Nantes, Nantes, France

Corresponding Author:

Diane-Iris Rioli

Service de Dermatologie

CHU de Poitiers
2 rue de la Milétrie
86021 POITIERS CEDEX
Tel: +33 (0)5-49-44-44-59
Fax: +33 (0)5-49-44-40-09
Email: diane-r@hotmail.fr

Key Words: extra-mammary Paget's disease, vulvar Paget's disease, photodynamic therapy, non surgical treatment, vulvar disease
Funding sources: none
Conflict of interest disclosures: none

Number of words: 2440 words
Number of tables and figures: 3

Abstract: 249 words

Background:

Extra-mammary Paget's disease is a rare form of intraepithelial adenocarcinoma. It has an independent potential of invasion, and is sometimes associated with a distant malignancy. Vulvar Paget's disease (VPD) represents 1% of all vulvar cancers. Standard treatment is surgical excision, but recurrence rate is high, and surgery leads to anatomical, functional and sexual morbidity. Some case series in the literature suggest the efficacy of photodynamic (PDT) treatment in this indication.

Objectives:

Our aim was to assess the efficacy and tolerance of PDT in women suffering from VPD.

Materials & Methods:

A retrospective study was conducted in all patients suffering from VPD treated with PDT in 6 hospitals in France. Clinical data, histopathological reports at diagnosis, therapeutic history, PDT schedule, analgesic procedures, tolerance and clinical response were reported.

Results:

Thirteen women were included, with a mean age of 70.1 years. Ten women had an in situ disease, 3 had dermal involvement. All PDT courses were carried out with the same light source and the same photosensitizing agent. Complete response was achieved in 2 patients (15%) and partial response in 5 patients (38%). Five patients (38%) had a stable disease and 1(7%) had a progressive disease. Ten out of the 13 patients underwent a post- procedure pain evaluation. In 6 cases (60%), pain was described as moderate to intense.

Conclusion:

PDT appears as an interesting therapeutic option for patients with VPD, with a response rate similar to other therapies usually recommended, such as surgery and imiquimod. There is a need to harmonize PDT procedures and pain assessment.

Introduction:

Extra-mammary Paget's disease (EMPD) was first described by Radcliffe Crocker, in 1889, 15 years after description of its mammary localization by Sir James Paget. EMPD is a rare intraepithelial adenocarcinoma, mainly localized in apocrine-gland-bearing regions such as the vulvar and perineal skin[1]. EMPD can be classified as primary or secondary EMPD according to the site of origin of the neoplasm: while primary EMPD is an intraepithelial adenocarcinoma originating in the skin that rarely evolves into an invasive tumor, secondary EMPD expresses metastatic diffusion to the skin by an underlying adenocarcinoma, most often ano-rectal and urothelial malignancy[2].

Vulvar Paget's disease (VPD) is associated with a distant malignancy in about 20% of cases[3]. Consequently, an extension workup at diagnosis is advisable.

VPD occurs on the vulvar skin, affecting postmenopausal women, and represents 1% of all vulvar cancers[4]. VPD clinically takes on the appearance of an erythematous or leukoplakic plaque and can be misdiagnosed and treated for a number of years as an inflammatory dermatitis or as a fungal infection. VPD is usually symptomatic with pruritus, pain or a burning sensation. Standard treatment for the EMPD is large surgical excision. Unfortunately, EMPD is often multifocal, leading to positive resection margins and high rates of local failure. In some anatomical sites, surgery can lead to severe functional and sexual morbidity. While surgical excision with intra-operative margin control is the current standard of care for patients with VPD at diagnosis, the recurrence rate can be as high as 60%[5]. This treatment also results in functional and sexual problems, affecting the patient's body image and quality of life. A recent study conducted by Kim et al. at the Mayo Clinic analyzed Mohs micrographic surgery (MMS) for EMPD and did not show significant statistical difference between the latter and excision, even though MMS led to favorable long-term outcomes and was associated with a higher recurrence-free survival rate[6].

Given the pronouncedly high recurrence rates following surgery, several non-invasive treatments have been reported in the literature, including radiotherapy, carbon dioxide laser, imiquimod, and photodynamic therapy (PDT)[7].

PDT is commonly used by dermatologists to treat actinic keratosis, superficial basal cell carcinomas and Bowen's disease, *i.e.* neoplastic processes confined to the epidermis. PDT is based on a photochemical reaction induced by a combination of an oncophilic photosensitizing agent and light. In addition to these indications, PDT is used off-label to treat infectious or inflammatory skin conditions and other skin tumors, such as EMPD. Few cases have been reported in the literature to our knowledge[8].

Herein, we conducted a retrospective study aimed at assessing the efficacy and tolerance of PDT in women suffering from VPD in 6 hospitals in France from January 2000 to February 2017.

Materials and Methods:

A retrospective analysis was conducted in 6 French hospitals from September 2016 to February 2017. All patients with histologically confirmed primary VPD and treated with PDT were included. Charts were reviewed for patient age at VPD diagnosis, histopathological reports, metastatic workups, associated malignancies, previous therapies, number and rhythm of PDT courses , pain evaluation (if available), recurrence and length of follow-up.

Clinical response was divided into: complete response (CR) characterized by disappearance of the lesion, partial response (PR) characterized by improvement (decreased size) of the lesion, stable disease (SD) when there was no change, progression of the disease (PD) when the disease had increased in size. Clinical response was determined by the patient's physician 3 months after completion of PDT series. If patients had had several series of PDT during follow-up, clinical response was evaluated after the first.

Results:

Clinical features

Thirteen women were included. The mean age of the patients was 70.1 years (range 52-84) and mean time from histological diagnosis of VPD to PDT treatment was 4.7 years (0-15). Ten of the 13 women had noninvasive VPD, 1 had an adnexal infiltration and 2 had dermis invasion. Except for one, they had all undergone one or more previous therapies before PDT, such as

imiquimod (10 patients), surgery (8) and carbon dioxide laser (6). Figure 1 illustrates each patient's treatment history.

An extensive workup was performed for each patient in search of any underlying malignancy. Workup was repeated at various paces during all patient follow-ups. With one exception (abdominal and pelvic ultrasound examination), all patients underwent mammography as well as an abdominal and pelvic CT-scan. Cystoscopy was performed in 6 patients, as was colonoscopy.

PDT procedures

During the PDT procedure, the same photosensitizing agent was used for all patients: topical 16% methyl aminolevulinate (MAL) (Metvixia® Galderma, Lausanne, Switzerland). It was applied over the vulvar lesion and covered with an occlusive and lightproof dressing. After 3 hours of incubation, it was removed and illumination took place. An Aktilite® device (Galderma, Lausanne, Switzerland) was used for all patients, delivering a red light (630 nm) with a fluency of 37 J/cm2 in 7 to 10 minutes.

Clinical response was evaluated by the patient's physician 3 months after the first series of PDT treatment was completed. For each PDT series, the number of courses and the interval between them were reported (Table 1).

Analgesic procedures and pain assessment

Analgesic procedures differed from one patient to another and from one course to another, and they were frequently associated with one another. They included nitrous oxide (5 patients), oral morphine (3 patients), general anesthesia (1 patient), locoregional anesthesia (1 patient), local anesthesia (2 patients), hypnosis (1 patient), paracetamol and codeine (2 patients).

There was no analgesic procedure before PDT treatment in 2 patients.

Standard pain measurement using a numeric rating scale was reported in only 3 patients out of 13. The first patient had a score of 4/10; the PDT courses were performed with nitrous oxide and paracetamol. The second had scores varying from 3 to 7/10 with an association of nitrous oxide and hypnosis. The third had scores varying from 5 to 10/10; her PDT courses were performed without any analgesic procedure.

Concerning the 10 remaining patients, we found data concerning PDT tolerance for 7, in three of whom pain was considered as mild; two had not previously been subjected to analgesic

procedures, and one had been treated with nitrous oxide in paracetamol. In the four others, moderate to intense pain was reported.

PDT courses had to be interrupted due to pain in 2 patients, one of whom was pre-medicated by morphine, and the other with local xylocaine anesthesia.

One patient, whose PDT courses were carried out under general anesthesia, was hospitalized two times after PDT courses to treat the pain with patient-controlled morphine pump (PCA), for 24 and 72 hours.

Clinical response

After the first PDT series, two patients (15%) had complete clinical response, 5 (38%) partial response, and 6 (46%) had no clinical change or disease progression. Complete and partial responses were in all cases followed by a relapse, with a median of 5 months (1-17 months). Six patients (46%) had other series of PDT during their follow-up. Four had 1 other series, and 2 had 2 other series. The evolution of each patient's clinical response over time is illustrated in Table 2. Progressive loss of efficiency was observed in 3 of the 5 patients (60%), stability of response in one patient, and improvement of response in one patient when PDT was associated with carbon dioxide laser.

Among the 3 patients with dermal involvement, one had two series of PDT, and while the first helped to stabilize the disease, the second yielded complete response in association with carbon dioxide laser. One of the remaining two patients showed disease stability, while the other suffered from disease progression.

Long-term follow-up

Median follow-up after the first PDT series was 38 months (range 4-75). All patients relapsed after a median time of 5 months, and underwent other treatments after PDT: imiquimod for 7 patients, surgery for 5, dioxide laser for 4, cryotherapy for 2, ingenol mebutate for 2, fluorouracil for 1, and radiotherapy for 2 (Figure 1).

Two patients had invasive evolution with metastatic VPD diffusion, diagnosed after the PDT series. The first one had adnexal involvement at VPD diagnosis. Nine years after diagnosis and 1 year after the last PDT series, a transformation into vulvar adenocarcinoma was diagnosed, with lymphatic and solid metastases. Chemotherapy with carboplatine and paclitaxel was introduced but the patient died within a year. The second one had in situ VPD with transformation into vulvar adenocarcinoma 2 years after diagnosis (and 2 years after PDT), also

associated with lymph node involvement and solid organ metastases, causing death within 7 months.

Only one patient was diagnosed over time with another malignancy. A primitive lung adenocarcinoma was found 5 years after onset of in situ VPD during follow-up period.

Discussion:

VPD is a form of neoplasia with a good prognosis, overall survival rate being 85% at 5 years[9]. It can be considered as a chronic disease with an indolent clinical course than can last for more than ten years. However, VPD is characterized by subclinical diffusion leading to tissue infiltration beyond the clinical macroscopic margins and to invasive disease[10].

The management of high local recurrence rates is challenging, and in the past ten years, given the long and indolent course of VPD, several non-invasive treatments have been attempted to avoid surgical morbidity and to improve quality of life. The current literature provides only a few case series on the use of PDT in VPD, with heterogeneous protocols, techniques, follow-up, and criteria for evaluation of response. Up until now, reported series have been of small size, with variable results. In 2011, in a comprehensive review on the effectiveness of PDT in mammary and extra-mammary Paget's disease, Nardelli et al showed complete response in approximately half of 103 patients with EMPD lesions, but its durability was not clear as follow-up periods were often less than one year[11]. While twenty-eight lesions were reported to be located in the women's genital area, there were no details concerning proportion of complete responses. In Clément's 2012 series, 8 patients with EMPD, including 6 patients with VPD, were treated with two courses of PDT 3 weeks apart, with 7 complete responses (87.5%) and 1 partial response (12.5%) at month 3; and 5 patients (62.5%) still experiencing complete response at month 6. They all relapsed after a median of 8.4 months[12].

The largest number of patients (32 cases) was reported by Fontanelli et al. in 2013 , evaluating PDT effectiveness and showed 3 (9%) complete responses, 25 (78%) partial responses, and 4 (12%) cases of disease stability. Eighteen (56.2%) recurrences were noted. Tolerance during and after the treatment was noted as correct, with no further precision[13].

In our study including 13 patients, we encountered a similar rate of complete response, but a lower rate of partial response.

Indeed, 2 patients (15%) had complete response to PDT, 5 (38%) partial response, 5 (38%) had no change in their disease and 1 (8%) suffered from disease progression. Overall relapse rate in our study was 100%, with a median of 5 months.

To our knowledge there have been no controlled trials evaluating the efficacy of PDT in treatment of VPD. Overall, keeping in mind the heterogeneity of reported protocols and follow up, a disease improvement rate between 30% and 50 has been reported. Functional, sexual and psychological outcome seems much better than after surgery. Vulvar anatomy is complex, rendering it difficult to obtain homogeneous illumination during PDT[14].

PDT's principal side effect is pain, which is particularly high in perineal locations. Among the 10 patients who had pain assessment, 4 had acceptable tolerance with mild pain and 6 experienced moderate to intense pain. Two patients had their course stopped because of pain it caused, and one had to be hospitalized 2 times after PDT courses to manage the pain, for 24 and 72 hours. We also observed a wide-ranging variety of analgesic procedures.

Our study provides several precise details on patient evolution, especially regarding treatments in the 13 women suffering from VPD, with very long-term follow-up after the first PDT series (median of 38 months and up to 75 months in one patient). All patients had a histologically proven diagnosis. They all underwent extensive and repeated work-up in search of an associated malignancy. The same lamp and the same photosensitizing agent were used for all patients.

Precise reconstruction of the medical history of 13 patients with VPD with focus on treatment chronology shows that PDT is an option helping to control the disease, as are imiquimod or carbon dioxide laser. The long follow-up of our patients also underlines the indolent course of the disease.

The 2 main medical alternatives to PDT in VPD are imiquimod and carbon dioxide laser. Treatment with 5% imiquimod cream appears effective, with moderate morbidity and flexible utilization, but 22% of cases showed progression of their disease with dermal invasion[15]. In a recent review of the literature conducted by Dogan et al, based on clinical reports of 70 patients, imiquimod was effective, with 71% of patients achieving complete response, and 16% of them obtaining partial response[16]. Side effects such as erythema, erosion, burning, were observed in more than 50% of patients. Imiquimod can also be used as an adjuvant treatment for women following surgery with positive margins.

Carbon dioxide laser used alone in EMPD appears insufficient to achieve complete remission, and can cause scarring. Recurrence rates are similar to those following surgical excision (30-70%). A combination of PDT with carbon dioxide laser can be effective after CO2 laser irradiation; ALA quickly penetrates skin appendages and promotes PpIX production[17]. In our patients, one woman had a complete response using this protocol: one carbon dioxide laser irradiation followed by two PDT illuminations, 3 days and 4 weeks after carbon dioxide laser. A relapse was diagnosed 13 months later.

The main limitations of this study consist in its retrospective nature, the varied PDT protocols and a lack of homogeneity in pain assessment. However, no standardized protocol of PDT is currently used in practice or recommended in cases of VPD.

Vulvar anatomy is highly complex and the area cannot be fully exposed to red light during PDT courses. New light-emitting fabric devices are currently being studied, with a flexible fabric adaptable to vulvar relief[14].

Conclusion:

PDT is a relatively simple treatment that offers response rates similar to surgery, and it can be chosen as a non-invasive therapeutic alternative. However, pain is a limiting side effect and there exists a need for harmonization of analgesia before PDT. There is also a need to standardize PDT protocols in VPD.

Controlled trials and comparative studies between PDT and other non-invasive treatments such as imiquimod are still missing for this indication of PDT treatment. In fact, the low incidence of the disease and the highly variable extension of VPD lesions continue to represent limits for relevant studies.

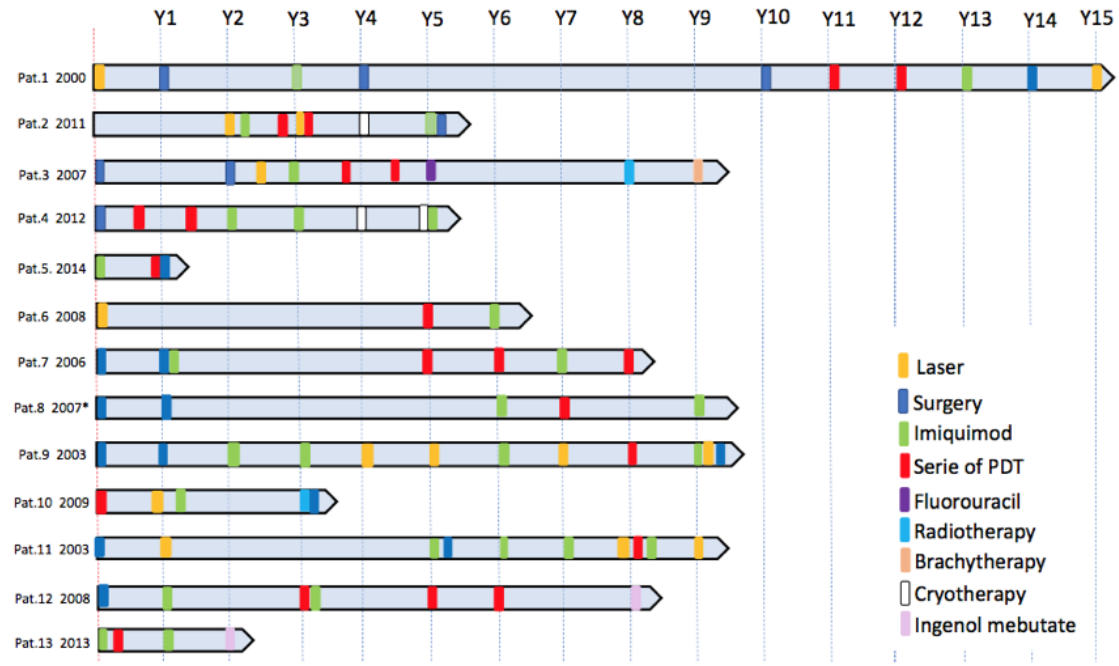
Table 1: Modalities of PDT treatment for each patient, number of courses and interval between 2 courses

Patient	Series 1		Series 2		Series 3	
	Number of courses	Interval between 2 courses (weeks)	Number of courses	Interval between 2 courses (weeks)	Number of courses	Interval between 2 courses (weeks)
1	6	4	3	6		
2	2	4	2	4		
3	2	1	2	2		
4	2	3	6	3		
5	3	3-4				
6	2	3				
7	1		1		1	
8	5	3				
9	4	3-4				
10	4	2-3				
11	3	3				
12	3	3-5	3	3-8	3	1-8
13	4	3-4				

Table 2: Evolution in time of clinical response after PDT treatment for VPD

Patient	Response series 1	Response series 2	Response series 3
1	CR	PD	N/A
2	SD	CR (combination of PDT and carbon dioxide laser)	N/A
3	SD	SD	N/A
4	PR	SD	N/A
5	PR	N/A	N/A
6	PR	N/A	N/A
7	SD	SD	SD
8	CR	N/A	N/A
9	SD	N/A	N/A
10	PR	N/A	N/A
11	PD	N/A	N/A
12	PR	SD	SD
13	SD	N/A	N/A
Summary	2CR (16%) 5 PR (38%) 5 SD (38%) 1 PD (8 %).	1 CR (17%) 4 SD (66%) 1 PD (17%)	2 SD (100%)

Fig. 1: Treatment chronology for each patient suffering from VPD from diagnosis



* Patient diagnosed with VPD in 1999

References:

1
Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, *et al.* Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; **39**:374–7.

2
Fishman DA, Chambers SK, Schwartz PE, *et al.* Extramammary Paget's Disease of the Vulva. *Gynecologic Oncology* 1995; **56**:266–70.

3
Barmon D, Kataki AC, Imchen L, Sharma JD. Extra mammary Paget's disease of the vulva. *J Midlife Health* 2012; **3**:100–2.

4
Fanning J, Lambert HC, Hale TM, *et al.* Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**:24–7.

5
O'Connor WJ, Lim KK, Zalla MJ, *et al.* Comparison of mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2003; **29**:723–7.

6
Kim SJ, Thompson AK, Zubair AS, *et al.* Surgical Treatment and Outcomes of Patients With Extramammary Paget Disease: A Cohort Study. *Dermatol Surg* 2017; **43**:708–14.

7
Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel BJ. Paget's disease of the vulva: results of different conservative treatments. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; **99**:253–5.

8
Housel JP, Izikson L, Zeitouni NC. Noninvasive extramammary Paget's disease treated with photodynamic therapy: case series from the Roswell Park Cancer Institute. *Dermatol Surg* 2010; **36**:1718–24.

9
Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, *et al.* Paget's Disease of the Vulva: Pathology, Pattern of Involvement, and Prognosis. *Gynecologic Oncology* 2000; **77**:183–9.

10
Pierie J-PEN, Choudry U, Muzikansky A, *et al.* Prognosis and management of extramammary paget's disease and the association with secondary malignancies. *Journal of the American College of Surgeons* 2003; **196**:45–50.

11
Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: a state of the science review. *BMC Dermatology* 2011; **11**:13.

12
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.

13
Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, *et al.* Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecologic Oncology* 2013; **130**:90–4.

14
Vicentini C, Carpentier O, Lecomte F, *et al.* Treatment of a vulvar Paget's disease by photodynamic therapy with a new light emitting fabric based device. *Lasers Surg Med* 2017; **49**:177–80.

15
Green JS, Burkemper NM, Fosko SW. Failure of extensive extramammary Paget disease of the inguinal area to clear with imiquimod cream, 5%: possible progression to invasive disease during therapy. *Arch Dermatol* 2011; **147**:704–8.

16
Dogan A, Hilal Z, Krentel H, et al. Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(1):1-7. doi:10.1159/000449158.

17
Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(2):150-154. doi:10.2340/00015555-0623.

ANNEXES:

Vous trouverez ci-joint en annexe les présentations des 13 patientes inclues dans l'étude.

Patiente 1 (DE. LI. CHU d'Angers) :

Une patiente de 61 ans, avec pour antécédents une hystérectomie, une endométriose, et un syndrome de Gougerot-Sjogren, présentait une maladie de Paget extra-mammaire vulvaire sans envahissement dermique prouvée histologiquement depuis 11 ans.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée avaient été réalisés. Au diagnostic, une coloscopie, une mammographie, une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, une échographie abdominale, et une cystoscopie s'étaient révélés sans particularités. Dix ans plus tard, d'autres examens, comprenant mammographie, coloscopie, frottis cervico-vaginal et tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne étaient également sans particularités. Une hématurie macroscopique était explorée par cystoscopie en 2009, qui retrouvait un trigone fragile à l'origine de l'hématurie intermittente.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un premier traitement par laser CO2 en 2000 avait permis une amélioration initiale.

Une vulvectomie partielle superficielle au niveau du sillon inter-labial droit était réalisée en 2001.

En 2003, une récidive en regard de la zone cicatricielle était traitée par imiquimod, avec une mauvaise tolérance clinique.

Courant 2004, des foyers résiduels de la maladie de Paget localisés au niveau de la grande lèvre droite étaient pris en charge par six exérèses focales.

La maladie de Paget avait récidivé en 2009 de façon bilatérale, nécessitant un traitement par vulvectomie partielle superficielle des grandes lèvres droite et gauche en janvier 2010 avec des marges histologiques incomplètes. Il n'y avait pas d'invasion dermique sur l'histologie de la pièce opératoire.

Une récidive était rapidement diagnostiquée après cette intervention, pour laquelle un traitement par photothérapie dynamique (PDT) seule était décidé en 2010. La lésion résiduelle traitée était située sur la face externe de la grande lèvre droite et mesurait 3 x 1 cm.

Une première série de 6 séances de PDT espacées de 4 semaines était réalisée courant 2010, entre juin et octobre. Les séances étaient pratiquées sous anesthésie locale à la xylocaïne non adrénalinée. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Il n'y avait pas d'antalgie post-geste. La première séance était douloureuse avec sensation de brûlures (mais cette douleur n'était pas quantifiée), et les 4ème et 5ème séances peu douloureuses. Entre les séances, la patiente était améliorée sur le plan symptomatique avec une diminution des douleurs. En janvier 2011, soit à 3 mois de la dernière séance de PDT, on notait une réponse clinique complète avec une disparition totale des lésions.

En août 2011, soit 9 mois après la dernière séance de PDT, une récidive clinique était notée, et une nouvelle série de séances de PDT était décidée.

Trois séances espacées de plus de 6 semaines étaient réalisées entre décembre 2011 et avril 2012. Les séances étaient réalisées sous anesthésie locorégionale par bloc pudendal. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Des antalgiques de palier 1 et/ou 2 étaient prescrits au décours de ces dernières.

Il n'y avait pas de quantification précise de la douleur post-PDT, mais les douleurs étaient décrites par la patiente comme supportables par rapport aux séances antérieures.

Quatre mois après la dernière séance de PDT, en août 2012, on notait une extension des lésions au niveau du sillon inter labial à gauche, à droite et en para clitoridien, avec un impact important sur la qualité de vie. Devant cette aggravation, le traitement par PDT était arrêté.

Un traitement par imiquimod était instauré, à raison de 1 à 3 applications hebdomadaire pour une durée de 16 semaines. Ce traitement était partiellement efficace, avec une amélioration de la lésion de la grande lèvre droite et une extension des lésions de la grande lèvre gauche avec extension péri-anale. Le traitement était tout de même poursuivi, avec une adaptation de la posologie par la patiente selon sa symptomatologie et la tolérance.

Devant une tolérance de plus en plus mauvaise de l'imiquimod, une vulvectomie superficielle bilatérale au niveau des grandes lèvres droite et gauche et au niveau de la fourchette vulvaire était réalisée en septembre 2014. L'histologie retrouvait une maladie de Paget sans infiltration dermique.

En novembre 2015, un an après la vulvectomie, une récidive localisée à la petite lèvre gauche était traitée par vaporisation au laser CO2 sous anesthésie locale.

Une surveillance clinique est depuis effectuée.

En conclusion, patiente de 61 ans présentant une maladie de Paget sans envahissement dermique depuis 11 ans, sans néoplasie associée, ayant déjà bénéficié de plusieurs lignes de traitement par laser CO2, chirurgies et imiquimod.

Deux séries de 6 puis 3 séances de PDT ont été réalisées, la première amenant une réponse complète avec une récidive 9 mois plus tard, la deuxième une aggravation des lésions.

Patiente 2 (GA. MA. CHU de Brest) :

Une patiente de 77 ans, avec pour antécédents une cataracte de l'œil droit opérée et une fracture du poignet gauche traitée chirurgicalement, présentait une maladie de Paget extra-mammaire vulvaire avec invasion minime du chorion prouvée histologiquement depuis 2 ans.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée avaient été réalisés. Au diagnostic, une échographie abdomino-pelvienne, une cystoscopie, une coloscopie, une mammographie, un dosage des marqueurs tumoraux et une consultation gynécologique revenaient sans particularités. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne était également réalisée deux ans plus tard en 2013 et revenait sans particularités. Cet examen était renouvelé 3 ans plus tard, en 2016, avec un dosage des marqueurs tumoraux et une consultation gynécologique; à noter une élévation isolée du CA19.9 à 39.6 pour une norme inférieure à 37 UI/mL n'amenant aucune prise en charge spécifique.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un premier traitement par laser C02 était réalisé en mars 2013.

En juin 2013, 3 mois après le traitement par laser, une récidive était notée. Un traitement par imiquimod à raison de 5 applications hebdomadaires pendant 6 semaines était mis en place sans efficacité.

Devant l'absence de réponse à l'imiquimod, un traitement par PDT était décidé. La lésion était localisée à cheval sur la vulve et le pubis et mesurait 2.5 cm de grand axe. Deux séances de PDT à 4 semaines d'intervalle étaient réalisées en novembre 2013. Les séances étaient réalisées sous couvert de protoxyde d'azote et après prémédication par antalgiques de palier 1. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 8 minutes, et une fluence à 37J/cm2. Il n'y avait pas d'antalgiques prescrits au décours de la séance. L'importance de la douleur était quantifiée à 4/10 selon l'échelle numérique. Il n'y avait pas de réponse clinique.

Devant l'absence de réponse à 3 mois de la dernière séance, en février 2014, il était décidé de réaliser un traitement combinant PDT et laser C02 : une séance de laser C02 couplée 3 jours plus tard à une séance de PDT fin mars 2014, suivie d'une deuxième séance de PDT 4 semaines plus tard. Il n'y a pas d'informations disponibles sur les conditions d'anesthésie ou d'antalgie pour cette séance de laser suivie d'une séance de PDT. La deuxième séance de PDT a été réalisée après prémédication par morphiniques à action rapide et antalgiques de palier 1.

Il n'y avait pas d'évaluation de la douleur, mais une bonne tolérance du traitement était décrite d'après les courriers médicaux.

On notait une réponse complète à 3 mois de ce traitement combinant PDT et laser C02.

Une récidive au niveau de la grande lèvre gauche était notée 13 mois plus tard et traitée par cryothérapie, puis devant une augmentation de taille de la lésion, mesurée à 1 x 1.5 cm, 25 mois après la PDT, en mai 2016, avec une biopsie confirmant une maladie de Paget (sans invasion dermique), un nouveau traitement par imiquimod était alors démarré à raison de 5 applications hebdomadaires pendant 2 mois.

Deux mois après l'arrêt de l'imiquimod, une exérèse sous anesthésie locale était proposée. L'anatomopathologie de la pièce opératoire ne retrouvait pas de maladie de Paget mais un tissu dermique fibreux et cicatriciel.

En conclusion, patiente de 77 ans présentant une maladie de Paget vulvaire avec une invasion minime du chorion depuis 3 ans, sans néoplasie associée, déjà traitée par laser CO2 et imiquimod.

Un premier traitement par 2 séances de PDT seule s'était révélé sans efficacité. Un deuxième traitement par PDT associé avec du laser C02 permettait une réponse clinique complète avec une récidive 13 mois plus tard.

Patiente 3 (FL. MO. CHU de Poitiers) :

Une patiente de 71 ans, présentant des antécédents d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque, présentait une maladie de Paget vulvaire et péri-anale sans envahissement dermique prouvée histologiquement il y a 4 ans.

Les premiers examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée ont été réalisés en 2015, après relecture des histologies qui avaient été initialement interprétées comme de la V.I.N 2 et 3. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne en 2015 revenait sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un traitement chirurgical avait été réalisé, avec deux vulvectomies partielles en 2007 et 2009.

Devant la persistance de lésions de maladie de Paget, une vaporisation au laser CO2 sous anesthésie générale en août 2009 était réalisée.

Un traitement par imiquimod a également été introduit en 2010, mais très mal toléré et arrêté précocement, sans efficacité.

Devant l'extension des lésions allant jusqu'en péri-anal et en inguinal de façon bilatérale, une exérèse chirurgicale n'était pas envisageable et un traitement par PDT était décidé en décembre 2010. Deux séances à 7 jours d'intervalle étaient réalisées en janvier 2011. Une première séance de PDT était réalisée sous protoxyde d'azote avec une mauvaise tolérance algique nécessitant 3 pauses durant l'illumination. La deuxième séance était réalisée sous anesthésie générale. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 8 minutes, avec une fluence à 37J/cm2.

Les séances ont permis une amélioration sur le plan symptomatologique avec une diminution des douleurs et du prurit pendant deux semaines. Il n'y avait pas d'amélioration sur le plan clinique.

Sept mois plus tard, deux nouvelles séances de PDT ont été programmées, sous anesthésie générale, à 2 semaines d'intervalles, en août et septembre 2011. Ces deux séances ont été suivies d'une hospitalisation de 24 et 72h pour prise en charge adaptée de la douleur par morphiniques. Une amélioration symptomatologique a été notée par la patiente pendant environ 1 mois. Il n'y avait pas d'amélioration sur le plan clinique.

En juin 2012, à 9 mois de la dernière séance de PDT, devant une recrudescence importante des symptômes, prurit, brûlures, douleurs, et une absence d'amélioration locale, un traitement local par 5-FU (durée et posologie non précisée) a été instauré, sans efficacité.

Une simple surveillance était ensuite réalisée, mais, en novembre 2015, l'extension des lésions a nécessité la réalisation d'une radiothérapie délivrant 56 Gray. On notait une réponse clinique partielle et une bonne amélioration sur le plan symptomatologique. Huit mois après la radiothérapie, en juillet 2016, une nouvelle lésion inguinale droite en bordure de champ a été prise en charge par curiethérapie de contact, technique FLAP.

En janvier 2017, 6 mois plus tard, une majoration des lésions avec un caractère très suintant a amené à une décision de radiothérapie de rattrapage, non débutée à ce jour.

En conclusion, patiente de 71 ans, présentant une maladie de Paget sans envahissement dermique depuis 4 ans, sans néoplasie sous-jacente, déjà traitée par chirurgie, laser CO2, imiquimod.

Deux séries de 2 séances de PDT, n'ont pas eu d'efficacité clinique.

Figure 1 : Maladie de Paget (06/16) – récidive au niveau inguinal droit, 5 ans après la PDT, traitée par curiethérapie de contact. Séquelles de vulvectomies partielles.

Patiente 4 (GI. PI. CHU de Poitiers) :

Une patiente de 63 ans avec pour antécédents un fibro-adénome du sein gauche et une dilatation des bronches présentait une maladie de Paget extra-mammaire sans envahissement dermique diagnostiquée histologiquement en mai 2012.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée étaient réalisés. Au moment du diagnostic, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et un examen proctologique revenaient sans particularités. Une nouvelle tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et une coloscopie était réalisées un an plus tard, en 2013, et étaient sans particularités.

Un premier traitement par vulvectomie superficielle était réalisé en mai 2012.

Après la chirurgie, il persistait une lésion de maladie de Paget entre l'anus et la fourchette vulvaire, prédominante à droite. Devant le risque chirurgical du à l'atteinte de la région péri-anale, un traitement par PDT était décidé en septembre 2012.

Deux séances étaient réalisées sous rachi-anesthésie à 3 semaines d'intervalle en septembre et octobre 2012. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 8 minutes, avec une fluence à 37J/cm2.

Trois mois après la dernière séance, on notait une réponse clinique partielle avec une diminution modérée de l'étendue des lésions, et la patiente décrivait une amélioration symptomatologique ayant duré 2 mois.

Devant cette réponse partielle, 6 autres séances de PDT ont été réalisées entre mars 2013 et mars 2014, par séries de 2 séances espacées de 3 semaines. Les séances étaient réalisées sous protoxyde d'azote et hypnose, avec une évaluation de la douleur post-PDT basée sur l'échelle numérique de la douleur entre 3 et 7/10. Des antalgiques de palier 2 ont également été prescrits en pré-PDT à la 4è séance, avec une EN à 4/10.

Trois mois après la dernière séance, les lésions étaient considérées comme stables. Il n'y avait pas de modification clinique induite par les séances de PDT. La patiente était améliorée sur le plan symptomatologique pendant environ 3 mois.

Un traitement par imiquimod à raison de 5 applications par semaine était alors débuté en juillet 2014, mais poursuivi seulement 3 semaines à cause de l'irritation locale. Cependant, une nette efficacité était notée, avec une amélioration quasi complète.

Une récidive sur environ 20% de la surface des lésions initiales en mars 2015 avait motivé la reprise du traitement par imiquimod à raison de 4 applications par semaine, permettant une disparition complète des lésions. On notait une réponse clinique complète 2 mois après.

Une récidive au niveau péri-anal droit sur une zone de 3 cm était traitée par imiquimod en novembre 2015 pour une durée de 4 semaines à raison de 4 applications hebdomadaires.

Cette lésion a été traitée à deux reprises par cryothérapie locale en mai 2016 et en janvier 2017 sans anesthésie préalable, associée à de l'imiquimod à raison de 4 hebdomadaires pendant 8 semaines pour la deuxième cryothérapie. La cryothérapie a permis une amélioration fonctionnelle seulement et une stabilisation de la lésion. La patiente sera revue en juin 2017.

En conclusion, patiente de 63 ans présentant une maladie de Paget vulvaire sans envahissement dermique, sans néoplasie associée, avec un premier traitement chirurgical par vulvectomie, suivi par une première série de 2 séances de PDT permettant une réponse partielle. Six autres séances ont ensuite été réalisées sans efficacité clinique.

Figure 2 : Récidive de maladie de Paget extra-mammaire au niveau péri anal droit (01/2017), traitée précédemment par cryothérapie

Patiente 5 : (VI. CL. CHU de Tours)

Une patiente de 52 ans ayant des antécédents d'hypertension artérielle et de fibromyalgie, présentait une maladie de Paget extra-mammaire sans envahissement dermique diagnostiquée histologiquement en septembre 2014 localisée au niveau des petites et grandes lèvres gauches avec extension périnéale, mesurant 7 cm de grand axe sur 6 cm.

Des examens complémentaires avaient été réalisés à la recherche d'une néoplasie associée. Au moment du diagnostic, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et une cystoscopie revenaient sans particularités. Une stéatose hépatique associée à une cytolyse avait amené à réaliser une ponction-biopsie hépatique, retrouvait une stéatose associée à une fibrose minime sans évolution cirrhotique.

Un premier traitement par imiquimod à raison de 3 applications par semaine était introduit, mais arrêté après 3 semaines devant une mauvaise tolérance clinique.

Une décision de traitement par PDT était alors prise afin de diminuer la taille de la lésion avant un geste chirurgical. Trois séances de PDT étaient réalisées à 3 ou 4 semaines d'intervalle, entre avril 2015 et juin 2015. Il n'y avait pas d'antalgie préalable. Il n'y avait pas d'évaluation standardisée de la douleur, mais les séances semblaient bien tolérées. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Lors de la consultation de suivi à 1 mois de la dernière séance, le grand axe de la lésion était mesuré à 6cm, soit une diminution en taille, correspondant à une réponse partielle.

Une vulvectomie partielle avec lambeau de recouvrement était ensuite réalisée en octobre 2015. L'histologie de la pièce opératoire était en faveur d'une maladie sans envahissement dermique avec des limites d'exérèse atteintes.

La patiente est depuis en simple surveillance clinique.

En conclusion, patiente de 52 ans, présentant une maladie de Paget vulvaire sans envahissement dermique depuis 1 an, sans néoplasie associée, traitée initialement par imiquimod, puis par 2 séances de PDT qui ont permis une réponse partielle avec au décours une prise en charge chirurgicale.

Patiente 6 (CI. NI. CHU de Tours) :

Une patiente de 76 ans, avec des antécédents d'accident ischémique transitoire, d'insuffisance aortique, et d'extrasystoles auriculaires, présentait une maladie de Paget sans envahissement dermique diagnostiquée histologiquement il y a 5 ans.

Des examens complémentaires étaient réalisés à la recherche d'une néoplasie associée. Au moment du diagnostic, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne, une cystoscopie et une mammographie étaient sans particularités. Une nouvelle tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne deux ans plus tard en 2011 retrouvait des nodules pulmonaires à surveiller scannographiquement. Une rectosigmoidoscopie revenait sans particularités. Une nouvelle imagerie par tomodensitométrie thoracique, en 2013, révélait une masse pulmonaire lobaire moyenne correspondant à un adénocarcinome pulmonaire primitif. Une nouvelle cystoscopie était réalisée en 2013 et revenait sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un premier traitement par laser CO2 était réalisé en 2008.

Ensuite, des traitements topiques par proprionate de clobétasol, à visée symptomatique anti-prurigineuse, étaient prescrits de façon intermittente pendant 3 ans.

En 2013, devant une extension de la maladie allant jusqu'en péri-anal, limitant les possibilités chirurgicales, un traitement par PDT était décidé. Deux séances de PDT à 3 semaines d'intervalles étaient réalisées durant l'été 2013. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Il n'y avait pas d'antalgie préalable, et des antalgiques de palier 1 étaient prescrits au décours. Il n'y avait pas d'évaluation de la douleur post-PDT de façon conventionnelle, mais la tolérance était décrite comme correcte. Une amélioration partielle des lésions était notée.

Au même moment, la tumeur pulmonaire lobaire moyenne mise en évidence au cours des examens complémentaires de la maladie de Paget était prise en charge par lobectomie et curage ganglionnaire. Il s'agissait d'un adénocarcinome pulmonaire du lobe moyen avec adénopathie inter lobaire pT2N1M0.

Concernant sa maladie de Paget, un traitement par imiquimod était ensuite mis en place en novembre 2013, et en 2014, avec une mauvaise tolérance clinique et une absence d'efficacité.

Devant la gêne minime présentée par la patiente, il n'y avait pas de prise en charge supplémentaire au niveau de sa maladie de Paget vulvaire. Une hystérectomie totale conservatrice avec colpopérinéorrhaphie antérieure était réalisée en 2016 pour traiter un prolapsus génital de degré 2 qui majorait les manifestations de sa maladie vulvaire. L'histologie de la pièce opératoire retrouvait des lésions intra épithéliales cervicales de maladie de Paget avec atteinte des limites d'exérèse. Il n'y avait pas de prise en charge particulière au décours.

En conclusion, patiente de 76 ans, avec une maladie de Paget vulvaire sans envahissement dermique traitée initialement par laser CO2, puis par 2 séances de PDT avec une réponse partielle. Les examens complémentaires ont permis de mettre en évidence 5 ans après le diagnostic de maladie de Paget un adénocarcinome pulmonaire. L'association entre les deux maladies semble fortuite, il n'y a pas de cas décrit à ce jour dans la littérature.

Patiente 7 (GU. AL. CHU de Tours) :

Une patiente de 73 ans, avec pour antécédents une hypothyroïdie et une hypercholestérolémie, présentait une maladie de Paget diagnostiquée histologiquement depuis 5 ans, avec une infiltration au niveau des annexes pilosébacés.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie sous-jacente étaient réalisés. Au moment du diagnostic en 2006, une imagerie par résonance magnétique pelvienne et une coloscopie revenaient normales. Six ans plus tard, en 2012, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne revenait sans particularités. Cet examen était renouvelé en 2013, ainsi qu'une cystoscopie, et revenaient sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Des chirurgies à type de vulvectomies partielles étaient réalisées en septembre 2006 et en mai 2007.

Une récidive était traitée en 2007 par imiquimod, avec une tolérance clinique médiocre.

Devant l'aggravation de la maladie et des symptômes, à type de démangeaisons et de brûlures, un traitement par PDT était décidé en 2011. La lésion mesurait 2 cm au niveau de la partie supérieure de la grande lèvre droite. Une première séance de PDT était réalisée fin 2011, sous anesthésie générale. Elle était réalisée après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Il était noté une stabilité des lésions, et une amélioration symptomatologique de courte durée. Deux autres séances de PDT été programmées en juin 2012, 7 mois après la première, sous anesthésie locale cette fois. La première séance a été arrêtée à cause d'une mauvaise tolérance sur le plan de la douleur après 2 minutes d'illumination, et la deuxième séance prévue a de ce fait été annulée. Il n'y avait pas de réponse à la PDT, avec une lésion considérée comme stable.

Devant l'absence de réponse, un traitement par laser CO2 était réalisé en janvier 2013, avec une bonne tolérance, et une guérison complète à 2 mois.

Cependant, une récidive en septembre 2013 était traitée par imiquimod, avec une mauvaise tolérance.

Devant le caractère potentiellement délabrant d'une intervention chirurgicale, des soins de confort étaient privilégiés, avec application de bétaméthasone topique à visée symptomatologique.

Puis, en décembre 2014, devant une recrudescence des symptômes, dominés par la douleur, un nouveau traitement par PDT était décidé. La séance était réalisée sous MEOPA et après prémédication par antalgique de palier 1. Le jour de la séance, de nouvelles biopsies étaient réalisées devant le caractère plus infiltré des lésions, au niveau de la grande lèvre droite et du clitoris. De plus, des ganglions inguinaux à droite étaient mis en évidence.

L'histologie retrouvait un adénocarcinome développé sur maladie de Paget vulvaire avec une infiltration massive du chorion au niveau de la lèvre droite, et une micro-infiltration sus-clitoridienne.

Un bilan d'extension de cet adénocarcinome vulvaire était réalisé en janvier 2015 suivi d'une prise en charge thérapeutique par vulvectomie radicale associée à la technique du ganglion sentinelle avant curage inguinal bilatéral.

Devant l’atteinte métastatique des ganglions inguinaux à droite, un traitement par radiochimiothérapie était décidé.

L'évolution de cet adénocarcinome vulvaire a été métastatique avec une atteinte osseuse, hépatique, et pulmonaire. Une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel a été réalisée, mais arrêtée devant des effets secondaires de type neuropathie périphérique au paclitaxel. Une prise en charge palliative a alors été débutée. La patiente est décédée en janvier 2016, 10 ans après le diagnostic de sa MPEM.

En conclusion, patiente de 73 ans avec une maladie de Paget vulvaire infiltrante traitée par chirurgie puis imiquimod, bénéficiant de 3 séances de PDT sans amélioration clinique, avec transformation de sa maladie de Paget en adénocarcinome vulvaire, d'évolution métastatique conduisant au décès 10 ans après le diagnostic initial de maladie de Paget.

Patiente 8 (CA. MO. CHU de Tours) ;

Une patiente de 84 ans, avec des antécédents d'obésité, d'hypertension artérielle, d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, et d'hypothyroïdie, présentait une maladie de Paget vulvaire sans envahissement dermique diagnostiquée histologiquement à l'âge de 69 ans, soit 15 ans auparavant.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie sous-jacente étaient réalisés en 2013, avec une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne retrouvant un micro nodule de 6.5 mm lobaire moyen, suivi scannographiquement de façon annuelle, sans évolution. Une mammographie et une cystoscopie étaient réalisées en 2013, et revenaient sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été mises en œuvre.

Un traitement chirurgical avait été réalisé en première intention, avec deux vulvectomies en 2007 et en 2008.

Une récidive en septembre 2013 avait été traitée par imiquimod à raison de 3 applications hebdomadaires pendant 5 mois, avec une bonne tolérance, mais sans efficacité clinique.

Devant l'extension de la maladie de Paget, une nouvelle chirurgie semblait délicate, devant l'extension (le mont de Vénus, la racine des cuisses et les grandes lèvres de façon bilatérale) évaluée à plus de 12 cm2. Un traitement par PDT était alors décidé. Cinq séances de PDT étaient réalisées entre mai et octobre 2014, avec des intervalles d'environ 3 semaines. Les séances étaient réalisées sous MEOPA et après prémédication par antalgiques de palier 1. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 9 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Il n'y avait pas d'antalgiques prescrits au décours de la séance. La douleur n'était pas évaluée de façon standardisée, mais la tolérance était notée comme correcte.

Une réponse clinique complète était notée 2 mois après la dernière séance de PDT.

Au cours du suivi, en mars 2015, de nouvelles biopsies étaient réalisées devant une suspicion de récidive périnéale gauche, mais l'histologie ne retrouvait que des lésions cicatricielles.

En mars 2016, 17 mois après la dernière séance de PDT, une récidive était traitée par imiquimod à raison de 3 applications hebdomadaires pendant 8 semaines. Les lésions étaient persistantes, ce qui a amené en février 2017 à la décision d'une nouvelle série de 5 séances de PDT, actuellement en cours.

En conclusion, patiente de 84 ans présentant une maladie de Paget vulvaire in situ sans néoplasie associée traitée chirurgicalement, puis par imiquimod, avec réalisation de 5 séances de PDT avec une réponse clinique complète permettant une rémission pendant 17 mois. Devant une récidive, un nouveau traitement par PDT est actuellement en cours.

Patiente 9 (RI. SO. CHU de Nantes) :

Une patiente de 81 ans présentant des antécédents d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ainsi qu'une hypertension artérielle, présentait une maladie de Paget extra-mammaire vulvaire sans envahissement dermique diagnostiquée histologiquement il y a 8 ans.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée étaient réalisés au moment du diagnostic, avec échographie abdomino-pelvienne et mammographie, et revenaient sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un traitement chirurgical initial, avec 3 vulvectomies partielles avaient été réalisées entre 2003 et 2004.

Devant la persistance de lésions en janvier 2005, un traitement par imiquimod était introduit à raison de 3 applications hebdomadaires pendant 6 semaines, permettant une réponse complète mais limitée dans le temps. En effet, en novembre 2006, une récidive était de nouveau traitée par imiquimod, avec une efficacité moindre mais jugée satisfaisante.

Une nouvelle récidive était traitée en octobre 2007 par laser C02 sous anesthésie générale, avec une réponse complète à 6 mois.

Un an après, en octobre 2008, une nouvelle récidive était de nouveau traitée par laser C02 sous anesthésie générale.

Courant 2009, une nouvelle récidive était traitée par imiquimod pendant 12 semaines, dont la posologie a été diminuée à 1 à 2 applications par semaine en raison d'une tolérance mauvaise.

Devant l'absence d'amélioration, une nouvelle vaporisation au laser C02 sous anesthésie générale était réalisée en avril 2010.

En janvier 2011, devant l'aspect toujours évolutif des lésions, un traitement par PDT était décidé. Quatre séances espacées de 3 à 4 semaines étaient réalisées entre janvier et mai 2011. Les séances étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 7 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Elles étaient réalisées après prémédication par morphiniques d'action rapide. Un traitement antalgique post-PDT était prescrit par antalgiques de palier 2. Il n'y avait pas d'évaluation de la douleur post-PDT de façon standardisée.

Deux mois après la dernière séance de PDT, il n'y avait pas d'amélioration clinique notée.

Par la suite, un nouveau traitement par imiquimod a été réalisé, sans efficacité, suivi d'une vaporisation laser CO2 sous anesthésie générale en janvier 2012. Une nouvelle biopsie a été réalisée pendant l'anesthésie générale, et retrouvait une micro-infiltration de la maladie de Paget, amenant à un geste chirurgical en juillet 2012 dont l'histologie de la pièce opératoire ne retrouvait pas d'infiltration du derme.

En conclusion, patiente de 81 ans présentant une maladie de Paget depuis 8 ans sans envahissement dermique, sans néoplasie associée, traitée par plusieurs lignes de traitement, chirurgicaux, imiquimod et laser C02.

Quatre séances de PDT ont été réalisées sans amélioration clinique.

Figure 3 : Maladie de Paget localisée au niveau du clitoris et au niveau du pubis latéralisée à gauche avant traitement par laser CO2 (2008)

Figure 4 : Maladie de Paget sous forme de lésions érosives érythémateuses localisées au niveau clitoridien remontant sur le pubis avant traitement par PDT (02/2011)

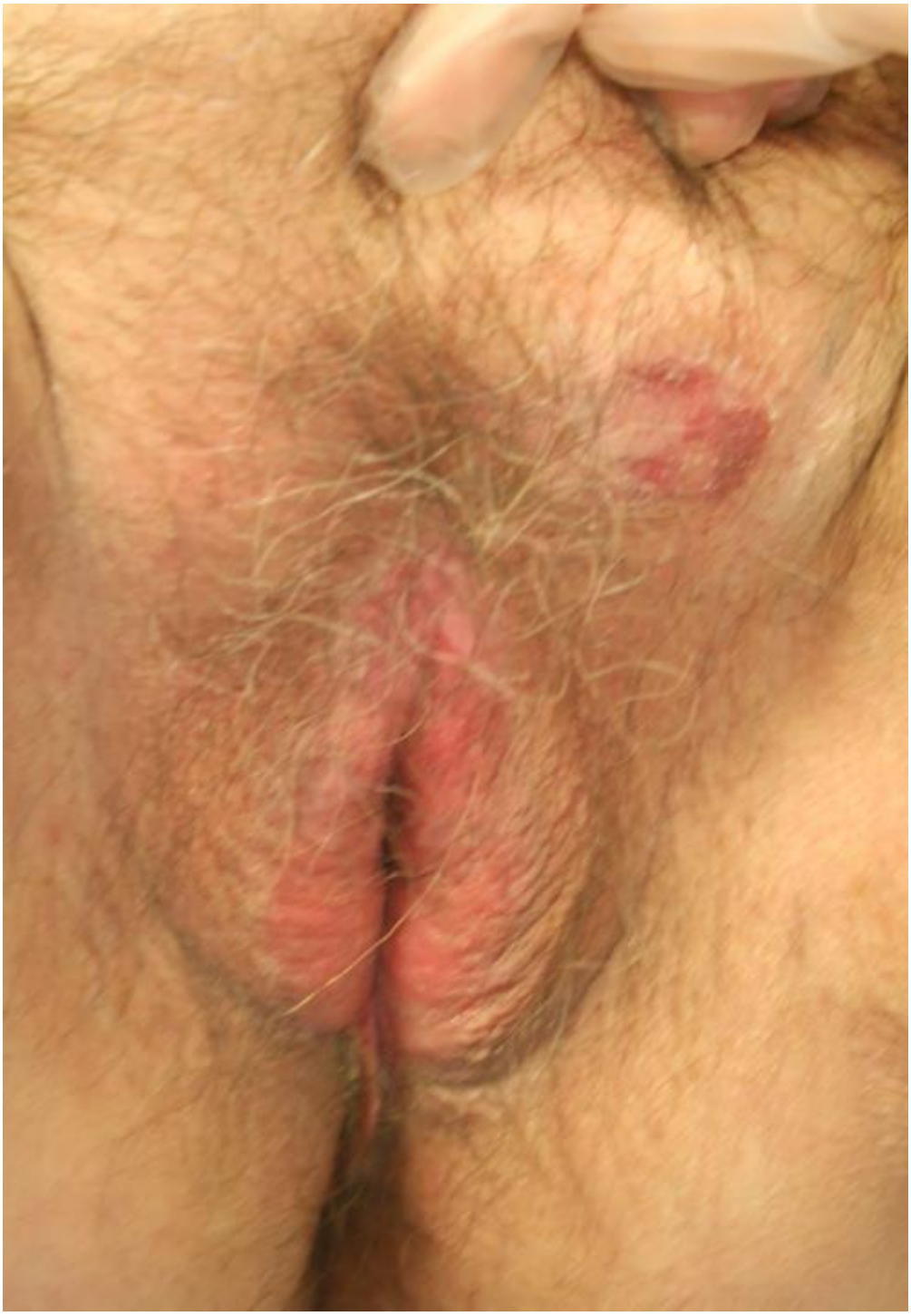


Figure 5 : Maladie de Paget localisée au niveau clitoridien remontant sur le pubis, après traitement par 4 séances de PDT (05/2011) : absence de réponse clinique

Patiente 10 (LE. CL. CHU de Nantes) :

Une patiente de 72 ans avec des antécédents essentiellement cardiovasculaires et thrombo-emboliques, présentait une maladie de Paget sans envahissement dermique vulvaire diagnostiquée histologiquement en 2009.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée étaient réalisés au moment du diagnostic en 2009, avec tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, frottis cervico-vaginal et coloscopie, qui revenaient sans particularités.

Devant une étendue des lésions très importante allant jusqu'en périanal et en inguinal, une chirurgie paraissait inenvisageable. Un traitement initial par PDT était alors débuté. Quatre séances espacées de 2 à 3 semaines étaient réalisées entre septembre et novembre 2009, sous prémédication par MEOPA et morphiniques d'action rapide. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 7 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Il n'y avait pas d'antalgiques prescrits au décours. La douleur n'était pas évaluée de façon standardisée.

A 2 mois de la dernière séance, on notait une réponse clinique partielle, mais la persistance de lésions a nécessité un traitement par laser CO2, sous anesthésie générale, en mars 2010.

L'efficacité était partielle, et un traitement par imiquimod était introduit à raison de 3 applications hebdomadaires pour une durée de six semaines.

La patiente a ensuite été perdue de vue, et consultait en mars 2011 avec une lésion suspecte nodulaire très infiltrée au niveau de la face interne de la petite lèvre droite et péri-anale. Des biopsies cutanées étaient réalisées, et retrouvaient un adénocarcinome avec atteinte ganglionnaire inguinale droite. Une chirurgie était discutée puis récusée devant l'atteinte péri-anale, une radiothérapie exclusive était réalisée car la chimiothérapie était impossible en raison d'une insuffisance rénale. La patiente a bénéficié d'une vulvectomie totale avec colpectomie droite et curage bilatéral superficiel, mais a récidivé de façon massive au niveau périnéal et périanal en mai 2012 avec obstruction lymphatique néoplasique droite et métastases hépatiques.

Au cours du suivi, en juin 2012, la patiente a présenté une récidive avec obstruction lymphatique néoplasique droite et métastases hépatiques, avec prise en charge palliative.

En conclusion, patiente de 72 ans présentant une maladie de Paget sans envahissement dermique traitée en première intention par PDT avec une réponse partielle, sans néoplasie au diagnostic, mais transformation en adénocarcinome vulvaire secondairement métastatique.

Figure 6 : Maladie de Paget, étendue des grandes lèvres jusqu'à la fourchette vulvaire, avec extension vers l'anus, avant traitement par PDT (09/2009)

Figure 7 : Maladie de Paget après 4 séances de PDT : amélioration partielle avec diminution du caractère érosif, mais persistance de lésions au niveau postérieur en arrière de la fourchette vulvaire (11/2011)

Patiente 11 (HU. HE. CHU de Nantes) :

Une patiente de 64 ans présentant des antécédents de surcharge pondérale et de stripping bilatéral des varices, présentait une maladie de Paget vulvaire avec micro infiltration dermique diagnostiquée histologiquement il y a 8 ans à l'âge de 56 ans.

Des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie associée étaient réalisés. Au moment du diagnostic, une échographie abdomino-pelvienne, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne et une coloscopie revenaient sans particularités.

Plusieurs thérapeutiques avaient été successivement mises en œuvre.

Un premier traitement chirurgical par vulvectomie partielle droite était réalisé en 2003.

Devant une récidive, un traitement par laser C02 avait été réalisé en 2004, permettant une stabilisation de la maladie jusqu'en 2008, où un traitement par imiquimod a été mis en place pour une durée de 3 Mois à raison de 3 applications par semaine.

Une nouvelle chirurgie avec vulvectomie partielle associée à un traitement par laser CO2 a été réalisée en novembre 2008.

Une récidive a été traitée en avril 2009 par imiquimod, poursuivi de manière intermittente jusqu'en 2010 avec une amélioration partielle.

Devant une persistance de lésions actives, un nouveau traitement par laser CO2 sous rachianesthésie était réalisée en mars 2011.

L'efficacité était correcte au niveau endo-vaginal mais les lésions des grandes lèvres étaient évolutives, d'où une décision de traitement par PDT. Trois séances espacées de 3 semaines étaient réalisées entre juin et août 2011, avec prémédication par antalgiques de palier 3 d'action rapide. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 7 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. La première séance a dû être stoppée à plusieurs reprises à cause de la douleur.

Dès la troisième séance, on notait une aggravation des lésions, ce qui a motivé l'arrêt de la PDT et la reprise d'un traitement par imiquimod.

Par la suite, en décembre 2011, une nouvelle vaporisation par laser C02 était faite. Il n'y a plus eu de suivi depuis.

En conclusion, patiente de 64 ans présentant une maladie de Paget micro-invasive sans néoplasie associée, traitée par chirurgies, laser CO2, imiquimod, puis 3 séances de PDT avec une aggravation des lésions.

Figure 8 : Maladie de Paget vulvaire englobant la vulve de façon bilatérale avec extension au niveau pubien et en péri-anal, avant traitement par PDT (06/2011)

Figure 9 : Maladie de Paget d'aggravation locale après 3 séances de PDT (08/2011) avec extension des lésions érosives en antérieur au niveau du pubis

Patiente 12 (LA. SO. CH Le Mans) :

Une patiente de 65 ans, ayant pour antécédent une psychose, présentait une maladie de Paget in situ évoluant depuis 3 ans.

Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne avait été réalisée en 2008 au moment du diagnostic, et revenait sans particularités. Un frottis cervico-vaginal et un examen gynécologique en 2013 revenaient sans particularités.

La maladie de Paget était étendue, avec une surface évaluée à 9 cm2, au niveau des plis des grandes lèvres, avec une extension antérieure vers le pubis et postérieure vers l'anus.

Un premier traitement par vulvectomie partielle droite était réalisé en 2008.

Un traitement par imiquimod étalé sur un an en 2009 avait permis une rémission.

Une récidive en novembre 2011 avait amené à une décision de traitement par PDT.

Une première série de 3 séances de PDT espacées de 3 à 5 semaines était réalisée, sous prémédication par antalgiques de palier 1 et 2. Elles étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 8 à 10 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Un traitement antalgique par antalgiques de palier 1 était prescrit au décours.

On notait après ces 3 séances une régression de 40% des lésions, soit une réponse partielle.

Un traitement par imiquimod était réalisé en relai de la PDT.

Une nouvelle récidive survenait en 2013, avec réalisation de 3 nouvelles séances de PDT espacées de 3 à 8 semaines, selon le même protocole. Il n'y avait pas de réponse clinique à cette deuxième série.

Une décompensation de sa comorbidité psychiatrique avait amené à une absence de traitement courant 2014.

Une nouvelle série de 3 séances de PDT était réalisée entre fin 2014 et début 2015, avec une absence de réponse clinique.

Un traitement local par ingénol mébutate a été instauré pendant 2 mois courant 2016, mais était mal toléré sur le plan algique. La patiente présente une maladie toujours active à l'heure actuelle.

Au total, patiente de 65 ans avec une maladie de Paget vulvaire sans néoplasie associée initialement traitée par chirurgie puis imiquimod avec 9 séances de PDT au total amenant une réponse partielle lors de la première série et une absence de réponse pour les autres.

Figure 10 : Maladie de Paget en arrière de la fourchette vulvaire et au niveau latéral des grandes lèvres de façon bilatérale, avant traitement par PDT (10/2009)

Figure 11 : Maladie de Paget, avant deuxième série de traitement par PDT (09/2014)

Figure 12 : Maladie de Paget avant deuxième série de traitement par PDT (09/2014)

Figure 13 : Maladie de Paget, après deuxième série de traitement par PDT (11/2014) : réponse partielle.

Patiente 13 (VA. RO. CH Le Mans) :

Une patiente de 73 ans ayant pour antécédents une mélanose de Dubreuilh de la pommette gauche, un MGUS, un lymphome B de bas grade et une cystite folliculaire, présentait une maladie de Paget in situ vulvaire avec extension au niveau de la fesse diagnostiquée histologiquement en avril 2013.

Au moment du diagnostic, un scanner abdomino-pelvien à la recherche d'une néoplasie associé revenait sans particularités. La tomodensitométrie a été renouvelée 3 ans plus tard. A noter la présence d'une hépato-splénomégalie homogène et de deux adénomégalies du petit épiploon dans un contexte de lymphome de bas grade.

Un premier traitement par imiquimod était instauré en avril 2013, pour une durée de 3 mois, avec une mauvaise tolérance locale et une absence d'efficacité.

Il était alors décidé d'un traitement par PDT, avec 7 séances au total, espacées entre décembre 2013 et avril 2015, avec des intervalles irréguliers.

Une première série de 4 séances de PDT était réalisé entre décembre et février 2014, avec des intervalles allant de 3 à 4 semaines. Une autre séance a eu lieu en juillet 2014, et deux autres en avril 2015. Les séances étaient réalisées après une application de 3h de Metvix, avec une durée d'illumination de 8 à 10 minutes, avec une fluence à 37J/cm2. Elles avaient lieu sous protoxyde d'azote et prémédication par antalgiques de palier 1 et 2. Un protocole d'antalgie post opératoire par antalgique de palier 1 était réalisé. La douleur était évaluée à l'aide de l'échelle numérique, entre 5 et 10 selon les séances avec la nécessité d'arrêter la dernière séance avant la fin due à des douleurs.

On notait une réponse partielle avec diminution de la taille des lésions d'environ 50% après les deux premières séances.

Cependant, en octobre 2014, après 5 séances de PDT, il existait une aggravation des lésions qui était d'abord prise en charge par 3 mois d'imiquimod.

La réévaluation 3 mois après la dernière et septième séance de PDT ne montrait pas d'efficacité.

Par la suite, un traitement par ingénol mébutate était essayé pendant 12 mois, avec une efficacité insuffisante et une tolérance médiocre. Depuis, la patiente est traitée symptomatologiquement par des dermocorticoides.

En conclusion, patiente de 73 ans atteinte d'une maladie de Paget vulvaire in situ, sans néoplasie associée, mais avec un antécédent de lymphome B de bas grade, initialement traitée par imiquimod puis par PDT, avec 7 séances au total avec sans efficacité.

Figure 14 : Maladie de Paget vulvaire avec extension vers la fesse droite, sous la forme de plages érythémateuses, avant traitement par PDT (12/2014)

Conclusion:

La photothérapie dynamique apparait être un moyen thérapeutique simple dans la prise en charge de la maladie de Paget vulvaire, avec des taux de réponse similaires à ceux de la chirurgie.
Cependant, la douleur est un effet secondaire limitant.
Il est nécessaire de standardiser les protocoles de traitement (schéma, fréquence) dans cette indication hors AMM.
Des essais cliniques randomisés et des études comparatives notamment avec l'imiquimod, sont cependant manquantes dans cette indication de l'utilisation de la PDT. En effet, la faible incidence de la maladie de Paget vulvaire et l'étendue très variable des lésions cliniques représentent des limites pour ce type d'études.

Références:

1. Fardal RW, Kierland RR, Clagett OT, Woolner LB. PROGNOSIS IN CUTANEOUS PAGET'S DISEASE. Postgrad Med. déc 1964;36:584-93.
2. van der Zwan JM, Siesling S, Blokx W a. M, Pierie JPEN, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. Eur J Surg Oncol. mars 2012;38(3):214-21.
3. Chiu TW, Wong PSY, Ahmed K, Lam SCK, Ying SY, Burd A. Extramammary Paget's disease in Chinese males: a 21-year experience. World J Surg. oct 2007;31(10):1941-6.
4. Hatta N. [Extramammary Paget's disease]. Gan To Kagaku Ryoho. oct 2006;33(10):1404-7.
5. Takahashi A, Yamamoto A. [Diagnosis and treatment of extramammary Paget's disease]. Gan To Kagaku Ryoho. mars 2004;31(3):356-9.
6. Wang C, Zhao P, Liu Q, Wang M, Cai H. [Diagnosis and treatment of extramammary Paget's disease]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2 sept 2004;84(17):1450-1.
7. Xiong Y, Liang L-Z, Yan X-J, Yuan S-H, Wei M. [Clinical analysis of 8 cases of vulvar Paget's disease]. Ai Zheng. févr 2004;23(2):201-3.
8. Niikura H, Yoshida H, Ito K, Takano T, Watanabe H, Aiba S, et al. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. Int J Gynecol Cancer. juin 2006;16(3):1212-5.
9. Karam A, Dorigo O. Increased risk and pattern of secondary malignancies in patients with invasive extramammary Paget disease. Br J Dermatol. mars 2014;170(3):661-71.
10. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol. oct 2000;53(10):742-9.
11. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. mai 2007;21(5):581-90.
12. Regauer S. Extramammary Paget's disease--a proliferation of adnexal origin? Histopathology. mai 2006;48(6):723-9.
13. Abbott JJ, Ahmed I. Adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva: Report of a case and review of the literature. Am J Dermatopathol. avr 2006;28(2):127-33.
14. Lloyd J, Evans DJ, Flanagan AM. Extension of extramammary Paget disease of the vulva to the cervix. J Clin Pathol. juill 1999;52(7):538-40.
15. Mahdi H, Thrall M, Agoff N, Doherty M. Pagetoid adenocarcinoma in situ of the cervix with pagetoid spread into the vagina. Obstet Gynecol. août 2011;118(2 Pt 2):461-3.
16. van der Putte SC. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. Int J Gynecol Pathol. avr 1994;13(2):150-60.
17. Belousova IE, Kazakov DV, Michal M, Suster S. Vulvar toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease. Am J Dermatopathol. févr 2006;28(1):84-6.

18. Hashemi P, Kao GF, Konia T, Kauffman LC, Tam CC, Sina B. Multicentric primary extramammary Paget disease: a Toker cell disorder? Cutis. juill 2014;94(1):35-8.

19. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. Br J Dermatol. janv 2000;142(1):59-65.

20. 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. févr 2008;158(2):313-8.

21. Murata Y, Kumano K, Tani M. Underpants-pattern erythema: a previously unrecognized cutaneous manifestation of extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread. J Am Acad Dermatol. juin 1999;40(6 Pt 1):949-56.

22. Honda Y, Egawa K. Extramammary Paget's disease not only mimicking but also accompanying condyloma acuminatum. A case report. Dermatology (Basel). 2005;210(4):315-8.

23. Bansal D, Bowman CA. Extramammary Paget's disease masquerading as lichen sclerosus. Int J STD AIDS. févr 2004;15(2):141-2.

24. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. Hum Pathol. mai 2002;33(5):549-54.

25. Wilkinson EJ. Normal histology and nomenclature of the vulva, and malignant neoplasms, including VIN. Dermatol Clin. avr 1992;10(2):283-96.

26. Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, Uehara J, Yamamoto AI, Iizuka H. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. Dermatol Surg. déc 2012;38(12):1938-44.

27. Delport ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. Australas J Dermatol. févr 2013;54(1):9-21.

28. Karam A, Berek JS, Stenson A, Rao J, Dorigo O. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review. Gynecol Oncol. déc 2008;111(3):568-71.

29. Kuan SF, Montag AG, Hart J, Krausz T, Recant W. Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. Am J Surg Pathol. déc 2001;25(12):1469-77.

30. Horn L-C, Purz S, Krumpe C, Bilek K. COX-2 and Her-2/neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. Arch Gynecol Obstet. févr 2008;277(2):135-8.

31. Liao X, Mao W, Lin A. Perianal Paget's Disease Co-Associated with Anorectal Adenocarcinoma: Primary or Secondary Disease? Case Rep Gastroenterol. mai 2014;8(2):186-92.

32. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. BJOG. mars 2005;112(3):273-9.

33. Keatings L, Sinclair J, Wright C, Corbett IP, Watchorn C, Hennessy C, et al. c-erbB-2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study. Histopathology. sept 1990;17(3):243-7.

34. D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, et al. Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. Cancer Treat Rev. déc 2015;41(10):877-83.

35. Kang Z, Xu F, Zhang Q-A, Lin J, Wu Z, Zhang X, et al. Correlation of DLC1 gene methylation with oncogenic PIK3CA mutations in extramammary Paget's disease. Mod Pathol. août 2012;25(8):1160-8.

36. Chiyomaru K, Nagano T, Nishigori C. XRCC1 Arg194Trp polymorphism, risk of nonmelanoma skin cancer and extramammary Paget's disease in a Japanese population. Arch Dermatol Res. juill 2012;304(5):363-70.

37. Micci F, Teixeira MR, Scheistrøen M, Abeler VM, Heim S. Cytogenetic characterization of tumors of the vulva and vagina. Genes Chromosomes Cancer. oct 2003;38(2):137-48.

38. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. Aust N Z J Surg. mai 1991;61(5):340-8.

39. Noodt BB, Berg K, Stokke T, Peng Q, Nesland JM. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolaevulinic acid-derived protoporphyrin IX. Br J Cancer. juill 1996;74(1):22-9.

40. Nakaseko H, Kobayashi M, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Histological changes and involvement of apoptosis after photodynamic therapy for actinic keratoses. Br J Dermatol. janv 2003;148(1):122-7.

41. Angell-Petersen E, Sørensen R, Warloe T, Soler AM, Moan J, Peng Q, et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. J Invest Dermatol. févr 2006;126(2):265-71.

42. Peng Q, Moan J, Warloe T, Iani V, Steen HB, Bjørseth A, et al. Build-up of esterified aminolevulinic-acid-derivative-induced porphyrin fluorescence in normal mouse skin. J Photochem Photobiol B, Biol. juin 1996;34(1):95-6.

43. Angell-Petersen E, Christensen C, Müller CR, Warloe T. Phototoxic reaction and porphyrin fluorescence in skin after topical application of methyl aminolaevulinate. Br J Dermatol. févr 2007;156(2):301-7.

44. Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies R-M. Photodynamic therapy in dermatology--an update 2008. J Dtsch Dermatol Ges. oct 2008;6(10):839-45, 839-46.

45. Nestor MS, Gold MH, Kauvar ANB, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo EC, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. J Drugs Dermatol. févr 2006;5(2):140-54.

46. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol. août 2002;47(2):258-62.

47. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. Eur J Dermatol. oct 2008;18(5):547-53.

48. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. Int J Dermatol. nov 2009;48(11):1236-45.

49. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. Arch Dermatol. janv 2004;140(1):17-23.

50. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. Arch Dermatol. mars 2001;137(3):319-24.

51. Boehncke WH, König K, Rück A, Kaufmann R, Sterry W. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. Acta Derm Venereol. mai 1994;74(3):201-5.

52. Fink C, Toberer F, Enk A, Gholam P. Effective treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania tropica with topical photodynamic therapy. J Dtsch Dermatol Ges. août 2016;14(8):836-8.

53. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. Lancet. 18 mars 2000;355(9208):963-6.

54. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. Acta Derm Venereol. févr 2000;80(1):26-7.

55. Hillemanns P, Untch M, Pröve F, Baumgartner R, Hillemanns M, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. Obstet Gynecol. janv 1999;93(1):71-4.

56. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaén P, Acevedo A, Córdoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). J Am Acad Dermatol. nov 2002;47(5):740-2.

57. Boen M, Brownell J, Patel P, Tsoukas MM. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol. juin 2017;18(3):311-21.

58. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. Dermatol Surg. juin 2006;32(6):795-801; discussion 801-803.

59. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, Ros A-M, Synnerstad I, Karlsson M, et al. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. Acta Derm Venereol. 2006;86(5):404-8.

60. Langan SM, Collins P. Randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study of the efficacy of topical anaesthesia with a eutetic mixture of lignocaine 2.5% and prilocaine 2.5% for topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses. Br J Dermatol. janv 2006;154(1):146-9.

61. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. Br J Dermatol. avr 2008;158(4):727-33.

62. Wiegell SR, Stender I-M, Na R, Wulf HC. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methylester on tape-stripped normal skin. Arch Dermatol. sept 2003;139(9):1173-7.

63. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larkö O, Rosén A, Wennberg A-M. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. Clin Exp Dermatol. sept 2002;27(6):493-7.

64. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. janv 2017;67(1):7-30.

65. Lee S-J, Choe YS, Jung HD, Ahn SK, Cha YC, Cho KH, et al. A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. Int J Dermatol. mai 2011;50(5):508-15.

66. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. J Am Acad Dermatol. déc 1985;13(6):1009-14.

67. Lai CS, Lin SD, Yang CC, Chou CK. Surgical treatment of the penoscrotal Paget's disease. Ann Plast Surg. août 1989;23(2):141-6.

68. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. nov 2004;51(5):767-73.

69. Zhang N, Gong K, Zhang X, Yang Y, Na Y. Extramammary Paget's disease of scrotum--report of 25 cases and literature review. Urol Oncol. févr 2010;28(1):28-33.

70. 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. janv 2003;29(1):21-4.

71. Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol. mars 2007;104(3):547-50.

72. Baron M, Hitzel A, Sartor A, d'Anjou J, Dessogne P. [Paget's disease of the vulva: interest of sentinel lymph node analysis]. Gynecol Obstet Fertil. août 2006;34(7-8):619-21.

73. Cappuccini F, Tewari K, Rogers LW, DiSaia PJ. Extramammary Paget's disease of the vulva: metastases to the bone marrow in the absence of an underlying adenocarcinoma--case report and literature review. Gynecol Oncol. juill 1997;66(1):146-50.

74. Wang LC, Blanchard A, Judge DE, Lorincz AA, Medenica MM, Busbey S. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol. oct 2003;49(4):769-72.

75. Marchitelli C, Perematеu MS, Sluga MC, Berasategui MT, Lopez DG, Wernicke A, et al. Treatment of primary vulvar paget disease with 5% imiquimod cream. J Low Genit Tract Dis. oct 2014;18(4):347-50.

76. Gao Y, Zhang X-C, Wang W-S, Yang Y, Wang H-L, Lu Y-G, et al. Efficacy and safety of topical ALA-PDT in the treatment of EMPD. Photodiagnosis Photodyn Ther. mars 2015;12(1):92-7.

77. Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. Gynecol Oncol. mai 2012;125(2):346-51.

78. Son S-H, Lee J-S, Kim Y-S, Ryu M-R, Chung S-M, Namkoong S-E, et al. The role of radiation therapy for the extramammary paget's disease of the vulva ; experience of 3 cases. Cancer Res Treat. déc 2005;37(6):365-9.

79. Brierley JD, Stockdale AD. Radiotherapy: an effective treatment for extramammary Paget's disease. Clin Oncol (R Coll Radiol). janv 1991;3(1):3-5.

80. Marcos S, Montero A, Capuz B, Martinez-Ollero J, Hernanz R, Fernández E, et al. HDR-plesiotherapy for the treatment of anogenital extramammary Paget's disease. Rep Pract Oncol Radiother. 2012;17(3):163-7.

81. Valentine BH, Arena B, Green E. Laser ablation of recurrent Paget's disease of vulva and perineum. J Gynecol Surg. 1992;8(1):21-4.

82. Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanaka R, Omata W, Yamamoto Y, et al. Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease. Br J Dermatol. juin 2014;170(6):1354-7.

83. Tauveron V, Body G, Machet L, Lenain H, Ouldamer L, Lorette G. Prolonged remission of Paget disease of the vulva after chemotherapy for breast carcinoma. Br J Dermatol. mai 2014;170(5):1199-200.

84. Watring WG, Roberts JA, Lagasse LD, Berman ML, Ballon SC, Moore JG, et al. Treatment of recurrent Paget's disease of the vulva with topical bleomycin. Cancer. janv 1978;41(1):10-1.

85. Hanawa F, Inozume T, Harada K, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. A Case of Metastatic Extramammary Paget's Disease Responding to Trastuzumab plus Paclitaxel Combination Therapy. Case Rep Dermatol. sept 2011;3(3):223-7.

86. van der Zwan JM, Siesling S, Blokx W a. M, Pierie JPEN, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. Eur J Surg Oncol. mars 2012;38(3):214-21.

87. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. Am J Obstet Gynecol. janv 1999;180(1 Pt 1):24-7.

Résumé:

Contexte : La maladie de Paget extra-mammaire est une forme rare d'adénocarcinome intraepithelial. Elle a son propre potentiel invasif, et est parfois associée à un cancer à distance. Le traitement standard est la chirurgie, mais elle est associée à un fort taux de récidive, et conduit à une morbidité importante au niveau anatomique, fonctionnel et sexuel. Des études dans la littérature scientifique ont montré l'intérêt du traitement par photothérapie dynamique (PDT) dans cette indication.

Objectif: Notre objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolerance de la PDT chez des patientes souffrant de maladie de Paget vulvaire.

Matériels et méthodes: Une étude retrospective a été conduit sur toutes les patients souffrant de maladie de Paget vulvaire traitées par PDT dans 6 hôpitaux de la région Grand-Ouest en France. Les données cliniques, histologiques, l'histoire de la maladie, les fréquences de PDT, les procédures analgésiques, la tolérance et la réponse clinique étaient reportés.

Résultats: Treize patients ont été inclus, avec un âge médian de 70,1 ans. Dix patientes avaient une maladie de Paget vulvaire in situ, et 3 avaient un envahissement dermique. Toutes les séries de PDT étaient effectuées avec la même source lumineuse et le même agent photosensibilisant. Une réponse complète était notée chez 2 patientes (15%), et une réponse partielle chez 5 patientes (38%). Cinq patientes (38%) présentaient une maladie stable et 1 (17%) une aggravation de la maladie. Dix des treize patientes ont eu une évaluation de la douleur après le geste. Chez 6 d'entre elles (60%), la douleur était décrit comme modérée à intense.

Conclusion: La PDT semble être une option thérapeutique intéressante pour les patientes souffrant de maladie de Paget vulvaire, avec un taux de réponse similaires à ceux des autres thérapeutiques recommandées, comme la chirurgie et l'imiquimod. Il est cependant nécessaire d'harmoniser les protocoles et la prise en charge de la douleur.

Mots clés : Maladie de Paget extra-mammaire, Maladie de Paget vulvaire, Cancer vulvaire, Traitement non chirurgical, Photothérapie dynamique