



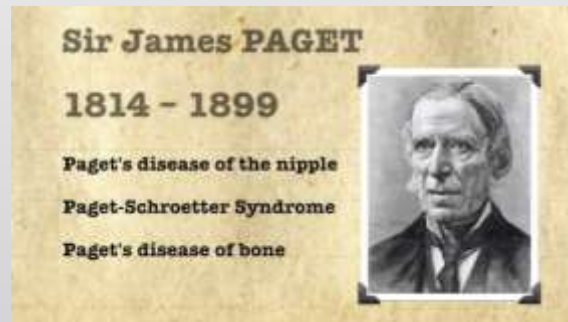
Maladie de Paget

Dr Henri Montaudié, MCU-PH
Service de dermatologie, CHU de Nice



HISTORIQUE

- ❑ 1874, Sir James Paget : **MALADIE DE PAGET MAMMAIRE (MPM)**
- Lésions eczématiformes de l'aréole associées à un carcinome mammaire sous-jacent,



- ❑ 1889, Crocker : **MALADIE DE PAGET EXTRAMAMMAIRE (MPÉM)**
- Lésions similaires au niveau des OGE masculins
- ❑ 1901 :
- Premier cas de maladie de Paget vulvaire



DEFINITION

Affection **maligne** caractérisée par la prolifération **intraépidermique de cellules épithéliales** distinctes des kératinocytes épidermiques

MALADIE DE PAGET MAMMAIRE *versus* MALADIE DE PAGET EXTRA-MAMMAIRE

Similitudes cliniques et histologiques

MAIS

Physiopathogénie, pronostic, traitements différents



I. MALADIE DE PAGET MAMMAIRE (MPM)



1. Epidemiologie

- Pathologie rare, $\sim 0,7$ à $4,3\%$ des cancers du sein,
- Incidence globale à la baisse alors que l'incidence du cancer du sein augmente,



1. Epidemiologie

- ❑ Pathologie rare, $\sim 0,7$ à $4,3\%$ des cancers du sein,
- ❑ Incidence globale à la baisse alors que l'incidence du cancer du sein augmente,
- ❑ Age moyen au diagnostic $62,6$ ans (\sim cancer du sein = 61 ans),
- ❑ Maladie quasi exclusivement féminine, sexe ratio de $1: 50-200$,



1. Epidemiologie

- ❑ Pathologie rare, $\sim 0,7$ à $4,3\%$ des cancers du sein,
- ❑ Incidence globale à la baisse alors que l'incidence du cancer du sein augmente,
- ❑ Age moyen au diagnostic $62,6$ ans (\sim cancer du sein = 61 ans),
- ❑ Maladie quasi exclusivement féminine, sexe ratio de $1: 50-200$,
- ❑ Moins de 100 cas rapportés chez l'homme:
 - FDR identiques à ceux du cancer du sein masculin: âge élevé, pathologie testiculaire, traitement hormonal du cancer prostatique, infertilité, obésité et hépatopathie,
 - Syndrome de Klinefelter (caryotype $47XXY$)
 - Mutation du gène $BRCA2$



2. Présentation clinique

- ❑ Lésion eczématiforme arrondie/ovale parfois exsudative et croûteuse d'un MAMELON
- ❑ Evolution lente/chronique,
 - mamelon, puis extension centrifuge pour atteindre l'aréole et la peau adjacente
- ❑ Taille variable (0,3 à 15 cm)
- ❑ +/- infiltrée
- ❑ +/- symptomatique : prurit, sensation de brûlure, de picotements voire douleur



2. Présentation clinique

- Lésion eczématiforme arrondie/ovale parfois exsudative et croûteuse d'un MAMELON
- Evolution lente/chronique,
 - mamelon, puis extension centrifuge pour atteindre l'aréole et la peau adjacente
- Taille variable (0,3 à 15 cm)
- +/- infiltrée
- +/- symptomatique : prurit, sensation de brûlure, de picotements voire douleur

- Plus rarement: bilatérale, sur mamelon surnuméraire

- MPM évoluée** à évoquer si:
 - déformation ou rétraction du mamelon,
 - ulcération, écoulement séro-sanglant, saignement mamelonnaire

- Dans 1/3 des cas le carcinome mammaire associé est palpable
- Dans ~50% ADP homolatérales palpables





DIAGNOSTIC (1)

❑ **Biopsie cutanée et analyse MORPHOLOGIQUE-CYTOLOGIQUE** (coloration par l'HES):

❖ **Cellules tumorales - cellules de Paget:**

- grande taille, arrondies, cytoplasme abondant, basophile, +/- chargées de pigments mélaniques, vacuole de mucisécrétion PAS+ ou bleu alcian +,
- noyau volumineux, central ou latéralisé (+/- nucléole proéminent),
- activité mitotique est variable



DIAGNOSTIC (2)

- ❑ **Biopsie cutanée et analyse MORPHOLOGIQUE-CYTOLOGIQUE** (coloration par l'HES):
- ❖ **Cellules tumorales - cellules de Paget:**
 - grande taille, arrondies, cytoplasme abondant, basophile, +/- chargées de pigments mélaniques, vacuole de mucisécrétion PAS+ ou bleu alcian +,
 - noyau volumineux, central ou latéralisé (+/- nucléole proéminent),
 - activité mitotique est variable
- ❖ Infiltration, **par les cellules de Paget** isolées ou regroupées en petits amas, des couches les plus basales de l'épiderme → puis ascension vers les couches superficielles de l'épiderme
= **DISPOSITION PAGETOÏDE**



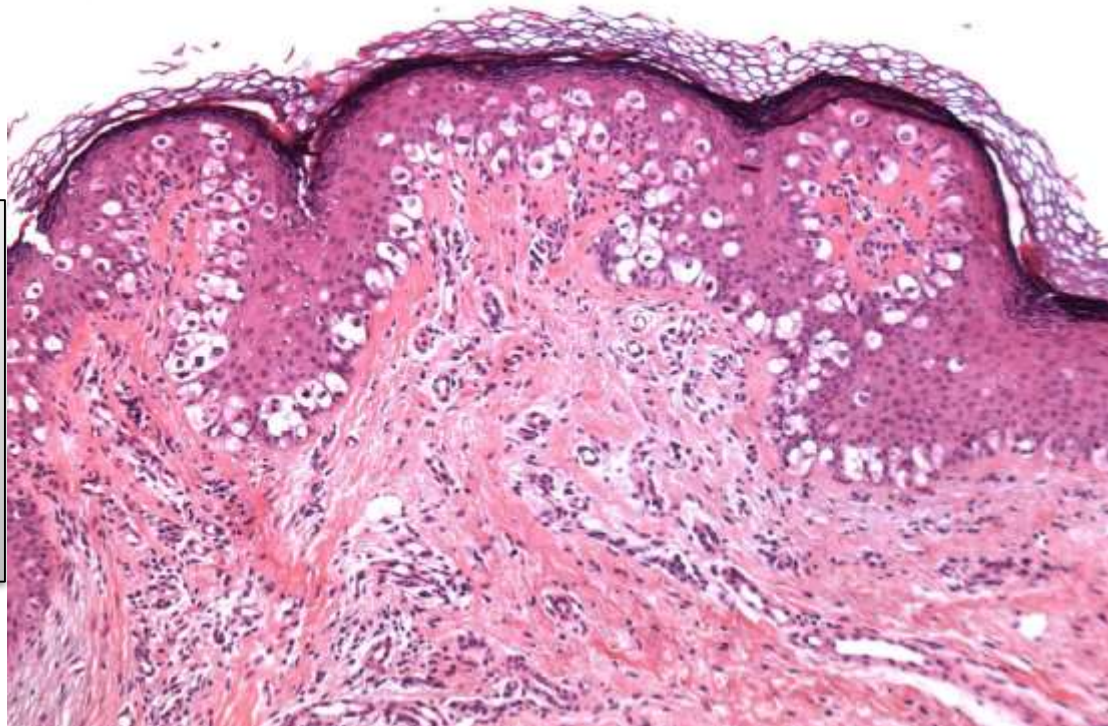
DIAGNOSTIC (3)

- ❑ **Biopsie cutanée et analyse MORPHOLOGIQUE-CYTOLOGIQUE** (coloration par l'HES):
- ❖ **Cellules tumorales - cellules de Paget:**
 - grande taille, arrondies, cytoplasme abondant, basophile, +/- chargées de pigments mélaniques, vacuole de mucisécrétion PAS+ ou bleu alcian +,
 - noyau volumineux, central ou latéralisé (+/- nucléole proéminent),
 - activité mitotique est variable
- ❖ Infiltration, **par les cellules de Paget** isolées ou regroupées en petits amas, des couches les plus basales de l'épiderme → puis ascension vers les couches superficielles de l'épiderme
= **DISPOSITION PAGETOÏDE**
- ❖ Epiderme acanthosique
- ❖ MPM in situ: cellules de Paget strictement intra-épidermique
- ❖ MPM invasive: franchissement de la membrane basale et envahissement du derme
- +/- atteinte des annexes pilo-sébacées



Infiltration des couches les plus basales de l'épiderme, **par de grandes cellules** isolées ou groupées en petits amas:

- pouvant ascensionner vers les couches les plus superficielles
- disposition dite « pagétoïde »
- +/- franchissement de la mbne basale



DIAGNOSTIC (4)

- ❑ **Biopsie cutanée et analyse IMMUNOHISTOCHIMIQUE:**
- ❖ Les cellules de Paget expriment les kératines de bas poids moléculaire,
 - **Cytokeratine 7 (CK7++)**
 - PS100-
- ❖ anti-ACE (+)



HISTOGENESE (1)

❑ Théorie classique = Epidermotropique:

- Migration pagetoïde, via les galactophores, vers l'épiderme, le mamelon puis l'aréole de cellules malignes issues du carcinome sous-jacent

POUR:

- le plus souvent MPM et cancer du sein canalaire
Profil immunohistochimique similaire entre cancer sous-jacent et MPM

CONTRE:

- Parfois MPM isolée
- Absence de continuité entre le carcinome mammaire et la lésion de MPM



HISTOGENESE (2)

❑ **Maladie de Paget = Adénocarcinome épidermique primitif:**

- résultant de la transformation maligne de cellules souches pluripotentes de l'épiderme

Ou

- Cellules de Paget dériveraient des cellules de Toker de l'épiderme aréolo-mamelonnaire
- Ces cellules correspondraient à une composante ectopique ou à des reliquats embryologiques de l'épithélium des canaux galactophores



DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS CLINIQUES

- Eczéma – dermatite irritative,
- Adénomatose érosive du mamelon,
- Psoriasis,
- Carcinome épidermoïde (Maladie de Bowen ++)



DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS HISTOLOGIQUES

- ❑ Autres tumeurs avec une disposition pagetoïde:
 - Mélanome SSM
 - Maladie de Bowen
 - Porocarcinome eccrine

➤ INTÉRÊT DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE

	Maladie de Paget	Mélanome	Maladie de Bowen
CK7	+ (variable si CCR)	-	-
EMA (MUC1)	+	-	positivité variable
Cam 5.2	+	-	-
Ber EP4	+	-	-
PS100	-/+	+	-
HMB45	-	+	-
P63	-	-	+

CCR : cancer colo-rectal associé à une maladie de Paget extra-mammaire



MPM et cancer du sein

- Dans la majorité des cas associée à une néoplasie sous-jacente exclusivement d'origine mammaire,
- Plus rarement isolée, évoluant pour son propre compte, sans cancer associé

Type histologique	Fréquence
• Maladie de Paget isolée	6%
• Maladie de Paget avec cancer in situ	34%
- comedocarcinome	7.9%
- micropapillaire	1.8%
- cribriforme	6.1%
- apocrine	1.8%
- autres	5.3%
• Maladie de Paget avec cancer invasif	60%
- canalaire	56.1%
- lobulaire	0.9%
- mucineux	0.9%
- Paget invasif	1.8%

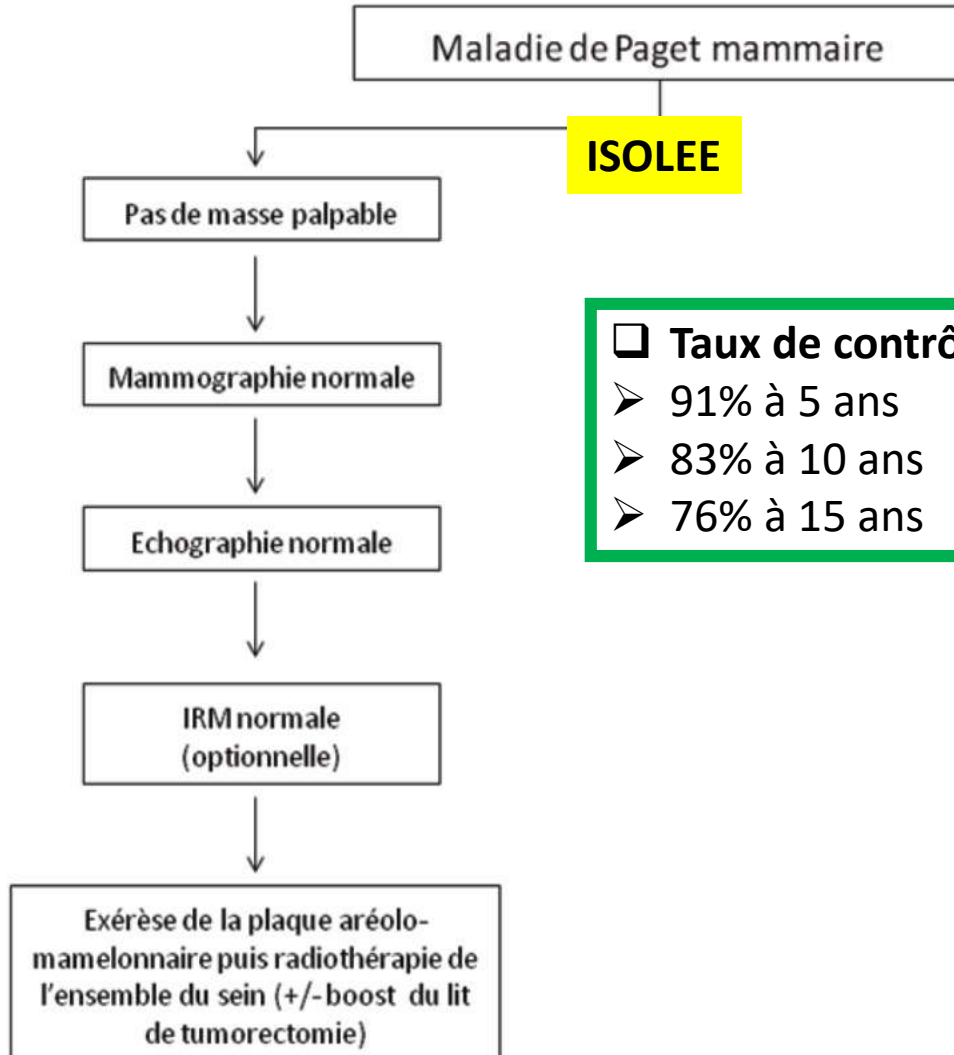


Prise en charge d'une MPM

- ❑ Diagnostic par la biopsie cutanée et analyse morphologique et IHC
- ❑ **Recherche d'une néoplasie mammaire associée**
- **Bilan sénologique à discuter avec oncologue/sénologue**
 - **Mammographie, échographie/IRM mammaire**
- ❑ Traitement:...



Traitement MPM (1)

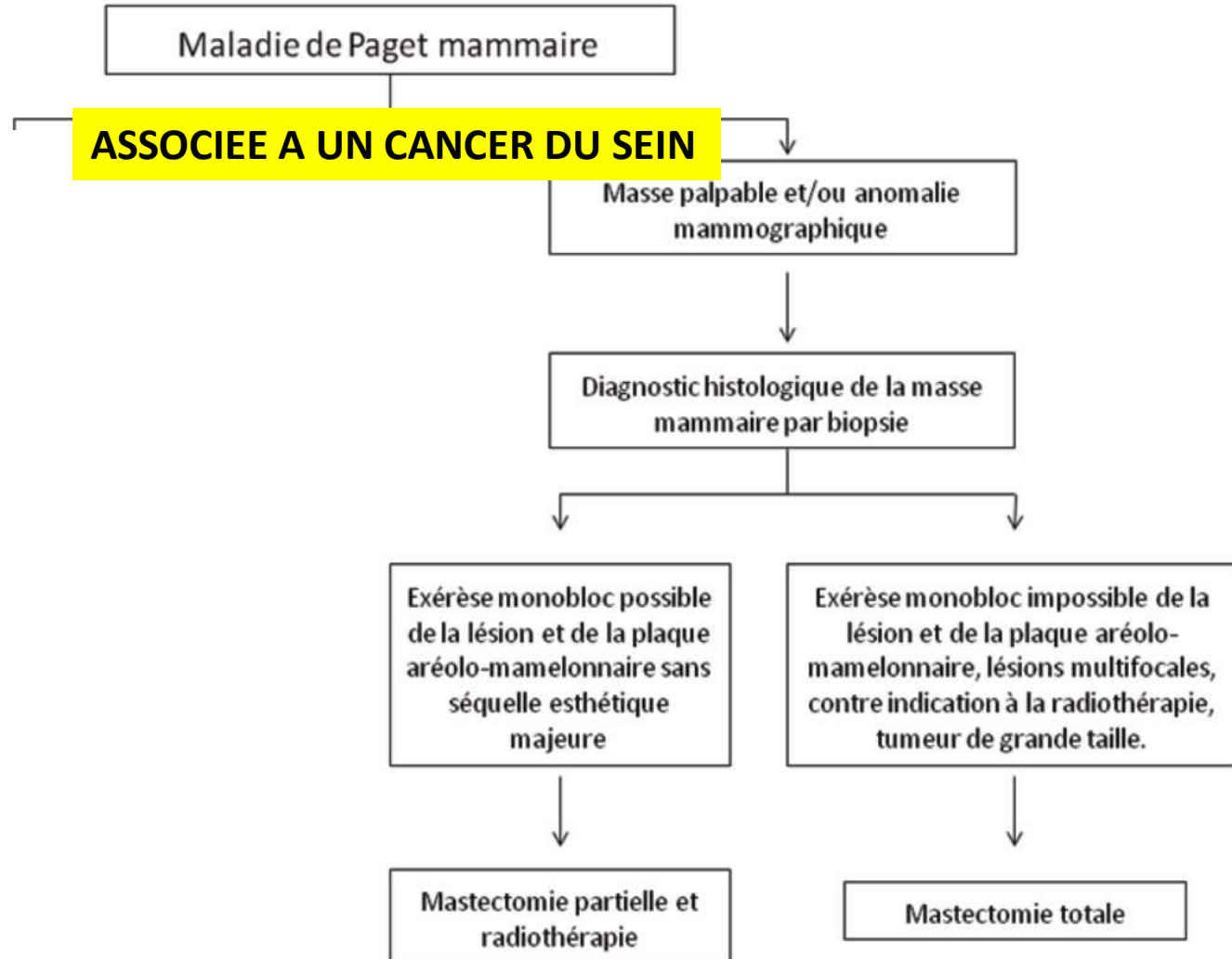


Taux de contrôle local:

- 91% à 5 ans
- 83% à 10 ans
- 76% à 15 ans



Traitement MPM (2)



Traitement MPM (3)

- ❑ Recherche ganglion sentinelle controversée/discutée en RCPO
- ❑ En situation adjuvante pour les carcinomes mammaires de mauvais pronostic ou en cas de maladie métastatique:
 - Chimiothérapies (anthracyclines, taxanes),
 - Thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib)
 - Hormonothérapie
- ❑ MPM isolée, succès de l'imiquimod ou de la photothérapie dynamique (PDT):
 - à réserver aux sujets âgés non opérables



PRONOSTIC

- ❑ Conditionné par la présence du cancer mammaire sous-jacent et son caractère invasif ou non:
- ❑ Survie à 15 ans:
 - 88 % pour les patients sans néoplasie sous jacente,
 - 61% pour les patients avec un carcinome canalaire infiltrant
 - 94 % avec un cancer in situ



PRONOSTIC

- ❑ Conditionné par la présence du cancer mammaire sous-jacent et son caractère invasif ou non
- ❑ Survie à 15 ans:
 - 88 % pour les patients sans néoplasie sous jacente,
 - 61% pour les patients avec un carcinome canalaire infiltrant
 - 94 % avec un cancer in situ
- ❑ Les cancers mammaires associés à la maladie de Paget **ont un pronostic plus sombre** que les cancers du sein « classiques »:
 - généralement de haut grade, de grande taille (> 2 cm) et en voie de dissémination ggnR.
 - marqueurs immunohistochimiques d'agressivité :
 - absence de récepteurs hormonaux (oestrogène et progestérone),
 - index de prolifération élevé (Ki 67)
 - surexpression fréquente de l'oncoprotéine HER2



II. MALADIE DE PAGET EXTRAMAMMAIRE (MPEM)

Forme primitive

Adénocarcinome primitivement cutané

Forme secondaire

Envahissement de l'épiderme par une tumeur
sous-jacente



1. Epidémiologie

- Pathologie rare, $\sim 0,7$ à $4,3\%$ des cancers du sein,
- Plus rare que MPM $\sim 6,5\%$ de l'ensemble des MP,
- Incidence globale est de $0,11$ pour $100\,000$ personnes par an

- Sujets âgés, âge médian au diagnostic de ~ 74 ans,
- 90% des patients > 50 ans au diagnostic

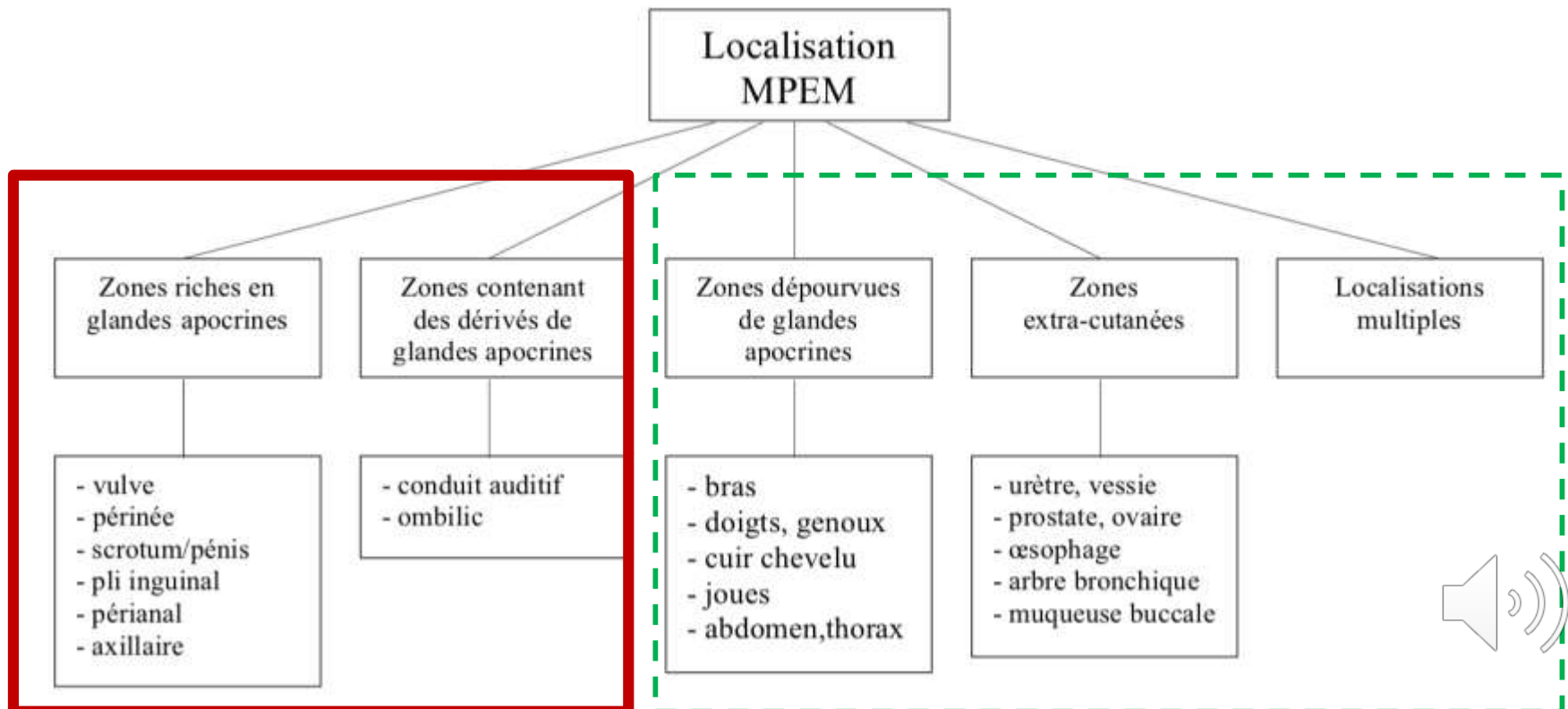
- Plus fréquente chez les femmes: sexe ratio homme : femme de $1/4$ à $1/7$ dans la population caucasienne (inverse dans population asiatique)
- Quelques cas familiaux ont été rapportés sans terrain génétique particulier



2. Présentation clinique

Localisations

- ❑ Région riche en glandes apocrines
- Population caucasienne: femme → région vulvaire
- Population asiatique: homme → OGE



2. Présentation clinique (1)

- Plaque érythémateuse d'évolution chronique, bien limitée, plus ou moins infiltrée,
- Résistante à tous les traitements locaux
- +/- zones blanchâtres ou grisâtres, souvent exulcérée dans les localisations vulvaires
- Aspect hyperpigmenté ou hypopigmenté

- Atteinte unique ou multifocale avec des intervalles de peau apparemment saine mais généralement atteinte histologiquement

- Taille variable parfois de grande du fait du caractère insidieux



2. Présentation clinique (2)

- Plaque érythémateuse d'évolution chronique, bien limitée, plus ou moins infiltrée,
- Résistante à tous les traitements locaux
- +/- zones blanchâtres ou grisâtres, souvent exulcérée dans les localisations vulvaires
- Aspect hyperpigmenté ou hypopigmenté

- Atteinte unique ou multifocale avec des intervalles de peau apparemment saine mais généralement atteinte histologiquement

- Taille variable parfois de grande du fait du caractère insidieux

- Symptomatique (80%)> asymptomatique: souvent prurit ou prurit sensation de brûlure

- Stades évolués: douleurs, saignements et ulcération:
 - témoignant du caractère invasif ou de l'association à un carcinome sous-jacent

- Rarement révélée par des ADP



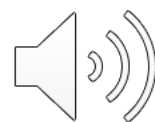


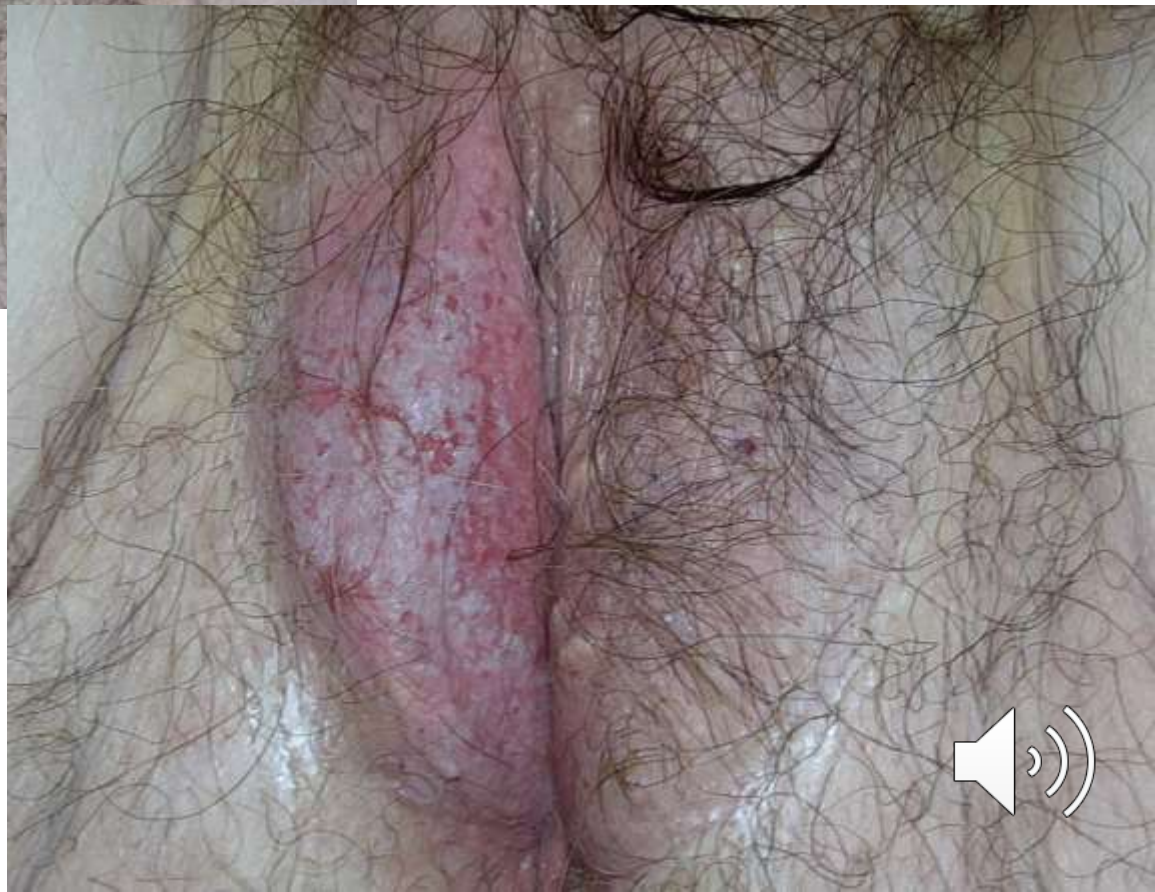














2. Présentation clinique (3)

- ❑ Forme clinique particulière, dite « d'érythème en slip »:
 - érythème œdémateux inguinal, le plus souvent bilatéral,
 - Extension centrifuge vers les cuisses et l'abdomen,
 - Associé à un lymphoedème et à un envahissement ganglionnaire inguinal voire iliaque et para-aortique
 - Pronostic sombre (survie moyenne de 13 mois)



DIAGNOSTIC (1)

- ❑ **Biopsie cutanée et analyse MORPHOLOGIQUE-CYTOLOGIQUE** (coloration par l'HES):
 - ❖ Aspects similaires à la MPM
 - ❖ Avec quelques différences:
 - Vacuoles cytoplasmiques de mucisécrétion plus fréquentes
 - Extension en profondeur vers le derme et les annexes plus fréquente
 - Formes acantholytiques plus fréquentes (→ récidence)



DIAGNOSTIC (2)

❑ **Biopsie cutanée et analyse MORPHOLOGIQUE-CYTOLOGIQUE** (coloration par l'HES):

- ❖ Aspects similaires à la MPM
- ❖ Avec quelques différences:
 - Vacuoles cytoplasmiques de mucisécration plus fréquentes
 - Extension en profondeur vers le derme et les annexes plus fréquente
 - Formes acantholytiques plus fréquentes (→ récurrence)

❑ **Analyse immunohistochimique:**

- ❖ **CK7+**
- ❖ PAS+
- ❖ ACE+
- ❖ CK20+ (formes secondaires (carcinome colorectal, urothélial))
- ❖ PSA+ (formes secondaires (ADK prostate))



HISTOGENESE

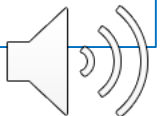
FORME PRIMITIVE

- ❑ Adénocarcinome qui naît de l'épiderme capable d'envahir le derme et de donner des métastases

- ❑ Origine de la cellule de Paget mal élucidé, elle dériverait soit des:
 - Cellules de Toker comme dans le cas de la MPM
- Ou
- Cellules souches indifférenciées et pluripotentes de l'épiderme ou des annexes

FORME SECONDAIRE

- ❑ Invasion de l'épiderme par une tumeur sous-jacente, comme dans la majorité des MPM
- POUR:
le plus souvent MPEM et cancer sous-jacent
Profil immunohistochimique similaire
Exemple: MPEM PSA+, associée à un ADK prostatique



DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- Psoriasis inversé,
- Maladie de Hailey-Hailey,
- Carcinome épidermoïde
 - Maladie de Bowen ++
- Histiocytose X,
- Intertrigo infectieux,
- Mycosis fongoïde
-



**A EVOQUER DEVANT TOUT INTERTRIGO CHRONIQUE
RESISTANT AUX TRAITEMENTS USUELS**



ASSOCIATION MPEM ET CANCERS

- Véritable association?
- Association fortuite?
 - car MPEM affecte sujets âgés, prévalence des cancers chez >70 ans, ~30%
- Véritable association possible:
 - diagnostic du cancer porté avec un délai ≤ 5 ans par rapport à celui de la MPEM
 - Corrélation anatomique:
 - Périanal : cancers du tube digestif (CE anal, ADK rectal ou colique > prostate)
 - Vulve : cancer des organes génitaux féminins et du tractus urinaire
 - Scrotum, aine et pénis : cancer des organes génitaux masculins et du tractus urinaire
 - Profil immunohistochimique: CK20+, CK7-, GCDFP15 (-)

Association encore débattue, rare

mais devant être recherchée...

- Bilan dépendant du site de la MPEM



TRAITEMENT

MPEM NON INVASIVE

Traitement de référence:

- **EXERESE CHIRURGICALE** (permet de s'assurer de l'absence de contingent invasif)
 - Marges recommandées 2 cm par rapport aux bords cliniques et emportant les annexes pilo-sébacées et glandulaires (délimitation peropératoire par une substance fluorescente)

- Progression en surface de la MPEM en « saut de puce »/ atteinte multifocale:
 - Risque de récurrence élevé
 - Intérêt de la microchirurgie de Mohs, mais avec aussi risque de faux (-)



TRAITEMENT

MPEM NON INVASIVE

Traitement de référence:

- **EXERESE CHIRURGICALE** (permet de s'assurer de l'absence de contingent invasif)
 - Marges recommandées 2 cm par rapport aux bords cliniques et emportant les annexes pilo-sébacées et glandulaires (délimitation peropératoire par une substance fluorescente)

- Progression en surface de la MPEM en « saut de puce »/ atteinte multifocale:
 - Risque de récurrence élevé
 - Intérêt de la microchirurgie de Mohs, mais avec aussi risque de faux (-)

- Pronostic de ces formes intraépithéliales pures excellent (aucun décès)
 - En cas d'exérèse incomplète: reprise *versus* surveillance *versus* PDT/RTH/Imiquimod selon la localisation

- Chirurgie non réalisable (terrain, localisation):
 - Radiothérapie (risque de radiodermite à considérer, ne traite pas un éventuel contingent invasif)
 - Imiquimod
 - PDT



TRAITEMENT

MPEM INVASIVE ou associée a un

CARCINOME

- Chirurgie large et complète + curage des aires ganglionnaires de drainage,
- +/- selon les marges et le statut ganglionnaire: radiothérapie complémentaire locale et/ou ganglionnaire



SURVEILLANCE

- ❑ Récidives locales les 3 premières années parfois au-delà imposant un suivi prolongé:
 - **MPEM in situ**: clinique semestrielle pendant 3 ans puis annuelle pendant 10 ans
 - **MPEM invasive**: clinique trimestrielle
 - MP péri-anale: coloscopie tous les 2-3 ans, voire recto-sigmoïdoscopie annuelle
 - MP vulvaire: frottis cervico-vaginal, échographie pelvienne et hystérocopie régulièrement



CONCLUSION

MPM et MPEM

- ❑ Similitudes cliniques et histologiques,
- ❑ Pronostics, approches diagnostiques et thérapeutiques différentes,
- ❑ **MPM**: traquer que le cancer du sein sous-jacent présent dans >90% des cas
- ❑ **MPEM**:
 - Cancer sous-jacent bien plus rare:
 - Ne modifie le pronostic
 - Difficulté réside en son caractère étendu, sa localisation et donc son traitement et le risque de récurrence
 - Traitement :
 - Chirurgie
 - Place de la radiothérapie, PDT, imiquimod



❑ Références bibliographiques:

1. Vercambre-Darras S, Bertrand M, Daussay D, Mortier L. Maladie de Paget mammaire et extramammaire. EMC Dermatologie 2012;7(00):1-9
2. Asel M, LeBoeuf NR. Extramammary Paget's Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Feb;33(1):73-85

