



Dans le but d'apprécier le risque cancérigène de la PUVA-thérapie sur une cohorte française de malades psoriasiques, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les malades traités dans l'unité de photothérapie de l'hôpital Michallon de Grenoble depuis décembre 1975, début d'usage de la PUVAthérapie à Grenoble jusqu'à septembre 2002. Cette étude couvre ainsi une période de suivi de 26 ans.

## Malades et méthodes

Au cours de la période, décembre 1975-septembre 2002, 2 845 malades ont reçu une PUVAthérapie dans notre unité. Le risque cancérigène étant clairement identifié dans la littérature comme dépendant du nombre de séances reçues, nous avons analysé les dossiers des malades psoriasiques ayant reçu plus de 150 séances de photothérapies qu'il s'agisse de PUVAthérapie seule ou de PUVAthérapie et d'UVB thérapie à spectre large ou étroit. 152/2 845 malades remplissaient ces critères. Certains malades faisaient l'objet d'un suivi régulier et ont été systématiquement revus au moment de la mise en place de l'étude ; parallèlement tous les malades perdus de vue depuis plus de 2 ans ont été convoqués. Ainsi, au moment de l'inclusion tous les dossiers ont été revus, et seuls les malades examinés avec éventuellement biopsie cutanée de toute lésion suspecte ont été inclus.

Les éléments étudiés ont été : l'âge et le sexe, le phototype selon Fitzpatrick, l'âge au moment de la première irradiation, la durée totale de la photothérapie, le type de photothérapie reçue (PUVA, UVB à spectre large ou à spectre étroit), le nombre total de séances de photothérapie reçues, les traitements éventuellement carcinogènes associés (méthotrexate, ciclosporine, radiothérapie, application de dioxyanthranol), la prise de rétinoïdes et enfin l'apparition de tumeurs cutanées, leur délai d'apparition après la première et la dernière irradiation, leur type histologique et leur siège.

## Résultats

### CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE LA POPULATION ÉTUDIÉE (tableau I)

Sur les 152 malades répondant aux critères d'inclusion, 46 ont été considérés comme perdus de vue, étant décédés sans que nous n'ayons de notion sur la survenue éventuelle d'une tumeur cutanée, ou n'ayant pas répondu à notre convocation.

Cent six malades dont les dossiers étaient exploitables ont finalement été inclus dans l'étude. Il s'agissait de 38 femmes et 68 hommes. Dix-huit avaient un phototype II (17 p. 100) 59 un phototype III (55,6 p. 100), 27 un phototype IV (25,5 p. 100), et 2 un phototype V (1,9 p. 100). Au moment de la première irradiation, la moyenne d'âge de la population était de 40,6 ans (14 à 75 ans) avec un écart type de 14,4 ans, 23 malades avaient moins de 30 ans, 55 avaient entre 30 et 50 ans, 22 avaient entre 50 et 65 ans et 6 avaient plus de 65 ans. La durée moyenne de photothérapie dans la population était de 10 ans (2 à 23 ans).

Les facteurs de risque carcinogènes associés à la PUVAthérapie étaient une irradiation UVB dans 50 cas, une applica-

tion de dioxyanthranol dans 31 cas, la prise de méthotrexate dans 7 cas et celle de la ciclosporine dans 6 cas. Un malade avait reçu une radiothérapie du cou (pour un carcinome épidermoïde de la base de la langue) 6 ans avant la première séance de PUVA et un autre avait reçu de l'arsenic avant le début de la PUVA. Ces facteurs de risque étaient au nombre de 1 dans 43 cas, de 2 dans 20 cas, de 3 dans 3 cas et de 4 dans un cas. Aucun facteur de risque associé n'était trouvé chez 39 malades. Soixante-huit malades avaient reçu des rétinoïdes avant, en cours ou après la fin de la PUVA.

Nous avons isolé au sein de notre cohorte 2 sous-groupes en fonction du nombre total des seules séances de PUVAthérapie reçues :

- le groupe I constitué des malades qui avaient reçu moins de 250 séances de PUVAthérapie, comportait 55 malades ;
- le groupe II constitué des malades qui avaient reçu plus de 250 séances de PUVAthérapie, comportait 51 malades.

Dans chacun des deux groupes, certains malades avaient reçu en plus des UVB.

### ÉTUDE DE LA POPULATION AYANT DÉVELOPPÉ DES TUMEURS CUTANÉES

Sur les 106 malades ayant reçu au moins 150 séances de photothérapie (PUVAthérapie seule ou PUVAthérapie et UVBthérapie), 14 ont développé une ou plusieurs tumeurs cutanées soit 13,2 p. 100 des malades. En excluant le malade atteint uniquement d'un kératoacanthome et donc en restreignant aux cancers non mélaniques cette fréquence s'établit à 12,3 p. 100 (13/106 malades). Parmi les 14 malades : 8 ont développé des carcinomes épidermoïdes, 2 des carcinomes basocellulaires et 3 les deux types de tumeur et 1 un kératoacanthome isolé. Aucun des malades atteints de carcinome épidermoïde n'a eu de métastases ganglionnaires ou viscérales. La moyenne d'âge de ces malades au moment de la première irradiation était de 50,2 ans (27 à 75) avec un écart type de 14,8 ans. Cinq malades avaient moins de 40 ans, 7 avaient entre 40 et 65 ans et 2 plus que 65 ans. Il existait une nette prédominance masculine (12 hommes/2 femmes). Le phototype prédominant était le III (10 malades), suivi du phototype II (3 malades) et du phototype V (1 malade). Les facteurs de risque associés étaient absents chez 4 malades, dans 8 cas on trouvait l'application de dioxyanthranol, dans 5 cas une irradiation UVB, dans un cas chacun une radiothérapie, la prise d'arsenic, l'usage de méthotrexate.

Trente-cinq tumeurs cutanées ont été recensées chez les 14 malades avec 4 types de tumeurs cutanées : des carcinomes épidermoïdes in situ et invasifs, des carcinomes basocellulaires et des kératoacanthomes. Un malade a eu 4 carcinomes épidermoïdes, 1 malade 2 carcinomes épidermoïdes, 5 malades 1 carcinome épidermoïde, 1 malade huit carcinomes épidermoïdes et deux carcinomes basocellulaires, 1 malade deux carcinomes épidermoïdes et trois carcinomes basocellulaires, 1 malade deux carcinomes épidermoïdes et un carcinome basocellulaire, 1 malade un carcinome basocellulaire, 1 malade un carcinome épidermoïde et un kératoacanthome, 1 malade un carcinome basocellulaire et un kératoacanthome et 1 malade un kératoacanthome.

Tableau I. □ Caractères généraux des deux groupes.

	Groupe I (< 250 séances)	Groupe II (> 250 séances)
Nombre total	55	51
Sexe		
Féminin	24	14
Masculin	31	37
Phototype :		
II	17	1
III	24	35
IV	11	16
V	0	2
Dose moyenne cumulative d'UVA (joules/cm <sup>2</sup> )	967,4	2 206
Durée moyenne d'irradiation totale (ans)	8,54	12
Facteurs de risque :		
– UVB/TLO <sub>1</sub>	33	18
– Dioxy	7	24
– Mtx	3	4
– Ars	1	0
– Rth	0	1
– Ciclosporine	1	5
Irradiation UVB		
– dose moyenne reçue ; (j/cm <sup>2</sup> )	81,8	104,6
– nombre total de séances	80,45	94,7
Rétinoïdes	24	46
Malades avec t. cutanées	2	12
CE : 2		CE : 9
CIS : 2		CIS : 11
CBC : 1		CBC : 7
KA : 1		KA : 2

Groupe I : malades ayant reçu moins de 250 séances de PUVA. Groupe II : malades ayant reçu plus de 250 séances de PUVA. Âge : âge au moment de la première irradiation. Ars : arsenic. Durée : durée totale d'irradiation (PUVA + UVB) en années. Rth : radiothérapie. Mtx : méthotrexate. Dioxy : dioxyanthranol. Rétinoïdes : malades ayant reçu des rétinoïdes (Soriatane®). CE : carcinome épidermoïde. CIS : carcinome *in situ*. CBC : carcinome baso-cellulaire. KA : kératoacanthome.

Le carcinome épidermoïde invasif était la tumeur la plus fréquente, il a été observé chez huit malades (57 p. 100 des cas). Nous en avons dénombré un total de 11, 3 étaient situées sur la face, 2 aux membres supérieurs, 4 aux membres inférieurs, 1 sur le tronc et enfin 1 sur le pénis.

Dans un cas, aucun facteur de risque associé à la PUVA n'a été décelé. Dans deux cas nous avons trouvé l'application de dioxyanthranol ; dans un cas, l'application de dioxyanthranol et l'usage des UVB ; dans un cas, l'association d'arsenic, de dioxyanthranol, de méthotrexate et de rayons UVB ; dans un cas, il y avait la notion d'usage de radiothérapie et enfin dans un dernier cas, était associé l'usage des UVB.

Un carcinome *in situ* a été observé chez 5 malades (35,7 p. 100). Treize tumeurs ont été observées, 6 étaient situées au tronc, 5 aux membres, une à la face et une dernière sur le scrotum. Dans ce dernier cas, on notait l'usage associé d'UVB, d'arsenic, de dioxyanthranol et de méthotrexate.

Un carcinome basocellulaire a été observé chez 5 malades (35,7 p. 100). Huit tumeurs ont été observées, 4 à la face, deux au tronc et enfin deux aux membres. Une tumeur de la face était associée dans 1 cas à une radiothérapie sur cette zone.

Un kératoacanthome a été observé chez trois malades (21,4 p. 100), deux siégeaient aux jambes et un sur le front. Dans un cas aucun facteur de risque associé n'était trouvé, dans un deuxième cas on notait l'utilisation de dioxyantha-

nol et dans le dernier cas l'utilisation d'UVB et l'application de dioxyanthranol.

La durée moyenne d'irradiation était de 10 ans (6 à 24 ans) au moment de l'apparition de la première tumeur. 12/14 malades avaient reçu plus de 250 séances de photothérapie (PUVA et/ou UVB) ; 9 malades n'avaient reçu que de la PUVAthérapie alors que les 5 autres avaient reçu de la PUVAthérapie et des UVB.

Les 9 malades traités uniquement par PUVAthérapie avaient tous reçu plus de 250 séances de PUVA. Parmi les 5 autres malades ayant reçu également des UVB, 2 avaient reçu un nombre total de séances de PUVAthérapie inférieur à 250 séances et les trois autres plus de 250 séances de PUVAthérapie. Le nombre moyen de séances d'UVB était de 101 chez les 2 malades ayant reçu un nombre total de séances PUVAthérapie inférieur à 250 et de 152 séances chez les 3 malades ayant reçu plus de 250 séances PUVAthérapie.

Le délai d'apparition des tumeurs se situait entre 6 et 27 ans après la première séance de photothérapie.

Nous n'avons noté aucune tumeur avant les 5 premières années ayant suivi la première séance de PUVAthérapie, 6 sont apparues entre 5 et 10 ans après celle-ci, 8 entre 10 et 15 ans, 9 tumeurs entre 15 et 20 ans et enfin 12, 20 ans après la première irradiation.

Le risque augmentait avec le temps après la première séance de photothérapie surtout pour le carcinome épidermoïde puisque 8 des 11 ont été observés 15 ans après la première séance ; les carcinomes basocellulaires survenaient de manière plus précoce.

Onze des 14 malades étaient sous rétinoïdes au moment de l'apparition des tumeurs cutanées, 1 malade n'en avait jamais pris, 1 malade a développé ses tumeurs 10 années après leur arrêt et un dernier n'avait pris des rétinoïdes que sur une courte durée.

Le risque persistait même après l'arrêt de la photothérapie. En effet, le délai moyen d'apparition des tumeurs cutanées après l'arrêt de toute photothérapie était de 8,25 ans avec des extrêmes allant de 1 à 17 ans. Dans le détail, 6 malades n'étaient plus sous PUVAthérapie lors de l'apparition de la première tumeur : 1 malade a eu deux carcinomes épidermoïdes 2 ans après l'arrêt, 1 malade un carcinome épidermoïde 4 ans après l'arrêt, 1 malade un carcinome épidermoïde 8 ans après l'arrêt, 1 malade un kératoacanthome 11 ans après l'arrêt, 1 malade un carcinome basocellulaire 11 ans après l'arrêt, et 1 malade un carcinome épidermoïde 16 ans après l'arrêt.

La constatation d'une tumeur a toujours conduit à l'arrêt immédiat et définitif de toute PUVAthérapie ce qui n'a pas empêché l'apparition de nouvelles tumeurs.

Ainsi, de nouvelles tumeurs sont apparues chez 6 malades : 1 carcinome épidermoïde du tronc et 1 du pénis chez un malade respectivement 5 et 11 ans après un carcinome basocellulaire ; 3 carcinomes basocellulaires et 1 carcinome épidermoïde respectivement 3 et 4 ans après un carcinome épidermoïde chez un malade, 3 carcinomes épidermoïdes respectivement 7, 8 et 9 ans après un carcinome épidermoïde chez un malade, un carcinome basocellulaire chez un malade

qui avait eu 2 ans auparavant un kératoacanthome, 1 carcinome épidermoïde chez un malade qui en avait déjà eu un 2 ans auparavant, 2 carcinomes basocellulaires et 7 carcinomes épidermoïdes respectivement 3 et 7, 8, 9 (2), 10 (2), 11 et 13 ans après un premier carcinome épidermoïde chez un malade.

Il est à noter que dans notre série avec un suivi de 26 ans aucun mélanome ni aucun carcinome neuroendocriné de Merkel n'ont été décelés.

## Discussion

La photothérapie associant la prise d'un psoralène par voie orale et exposition aux UVA est utilisée depuis maintenant plus de 25 ans [1]. Le risque cancérigène potentiel a été précocement étudié [2, 3] et mis en évidence par les équipes américaines avec un risque dose-dépendant, majoré par l'existence d'antécédents de carcinomes, et l'exposition à un autre carcinogène. Il a été cependant évalué différemment dans les séries américaines et européennes. Ce risque est ainsi initialement apparu beaucoup plus élevé dans les séries américaines que dans les séries européennes [3-9], certaines études européennes anciennes [5, 6] niant même le rôle de la PUVAthérapie dans le déclenchement des cancers cutanés en dehors de l'existence d'un risque associé comme les radiations ionisantes ou la prise d'arsenic antérieure à la mise en route de la PUVA. Ainsi, l'étude de Henseler *et al.* [5] de suivi pendant 8 ans de 1643 malades ne trouvait, bien que 10 p. 100 des malades aient reçu plus de 3 000 joules/cm<sup>2</sup> de PUVAthérapie, des cancers que chez 36 malades avec un total de 71 tumeurs (40 carcinomes épidermoïdes (CE), 23 carcinomes basocellulaires (CBC), 7 kératoacanthomes et 1 mélanome) et le plus souvent ces sujets avaient été exposés à un cocarcinogène ; De même Maier *et al.* [6], sur une série de 496 malades traités par PUVAthérapie pour un psoriasis avec une moyenne de 617 joules (102 séances), n'avaient trouvé des carcinomes cutanés que chez 2,8 p. 100 des malades. Pour expliquer cette différence d'appréciation du risque, des facteurs génétiques impliquant une susceptibilité différente des populations ainsi que des variations dans les protocoles thérapeutiques entre USA et Europe ont été évoqués.

La cohorte de Stern *et al.* regroupant 1383 malades psoriasiques ayant reçu une première séance de PUVA en 1975-76, régulièrement réévaluée, est cependant une source d'information unique sur l'importance et les caractéristiques très particulières du risque tant en terme de carcinomes que maintenant de mélanomes [2,10-16]. Elle a clairement établi que la PUVAthérapie est un agent carcinogène indépendant. La prise de conscience du risque avec un éveil de la vigilance a dès lors modifié la vision des Européens.

Une étude allemande [17] a trouvé une corrélation positive entre CE et dose d'UVA, une étude suédoise [7] incluant 4 799 malades a observé un risque de CE 30 fois supérieur par rapport à la population générale chez les malades ayant reçu plus de 200 séances de PUVA thérapie.

Le but de notre travail rétrospectif couvrant une longue période de 26 ans était de dénombrer les cancers cutanés sur

une cohorte de malades français psoriasiques traités par PUVAthérapie. Sur cette période de 26 ans, 2 845 malades ont été traités dans notre unité de photothérapie et parmi eux nous avons retenu 152 psoriasiques ayant reçu plus de 150 séances de photothérapies, qu'il s'agisse de PUVAthérapie seule ou de PUVAthérapie associée à une photothérapie UVB large spectre ou spectre étroit. 46 dossiers (30,26 p. 100) n'ont pu être analysés et finalement 106 malades ont été inclus dans cette étude. Outre le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, cette perte de malades par rapport au nombre de malades en intention d'inclure relativise nos résultats. Quatorze de ces 106 malades soit 13,2 p. 100 ont eu une ou plusieurs tumeurs cutanées (13 malades si on élimine le malade qui n'a eu qu'un kératoacanthome, ramenant à 12,3 p. 100), ce qui, de manière évidente, est très supérieur au risque attendu dans la population française générale.

Le nombre total de malades de la cohorte de Stern ayant reçu plus de 150 séances n'étant pas indiqué, nous ne pouvons faire une comparaison directe avec nos résultats. Nous pouvons seulement indiquer que, lors de son évaluation en 1999 [15] (soit après 24 ans de suivi) sur la cohorte initiale de 1380 malades, Stern a trouvé 276 malades avec un carcinome épidermoïde et 173 (65 p. 100) d'entre eux avaient reçu plus de 150 séances de PUVAthérapie et 265 malades avec un carcinome basocellulaire, 150 d'entre eux (54 p. 100) avaient reçu plus de 150 séances de PUVAthérapie.

Ces 14 malades ont développé un nombre total de 35 tumeurs cutanées : 24 CE (11 invasifs et 13 carcinomes *in situ*) ; 8 CBC, 3 kératoacanthomes. Les CE sont ainsi de loin les plus représentés dans notre série ce qui est en accord avec l'étude de Stern *et al.* Le rôle majeur du nombre total de séances de PUVAthérapie reçues est évident dans notre série. En effet, sur les 14 malades, 12 avaient reçu plus de 250 séances de PUVAthérapie, les 2 restants en avaient reçu 220.

Ce fait est observé dans toutes les séries de la littérature comme le montre une méta-analyse récente [18]. A titre d'illustration, Stern *et al.* ont trouvé que le risque de développer un CE après PUVAthérapie était 12,8 fois supérieur chez les malades exposés à un nombre élevé de séances PUVA (> 150) par rapport à ceux exposés à un nombre de séances moins important (< 120) après une durée d'exposition moyenne de 6 ans [10].

Dans notre série, l'apparition des tumeurs était retardée par rapport à la première séance de PUVAthérapie et le délai de survenue se situait entre 6 et 27 ans après la première séance de photothérapie. Aucune tumeur n'a été notée avant les 5 premières années ayant suivi la première séance de PUVAthérapie, 6 sont apparues entre 5 et 10 ans, 8 entre 10 et 15 ans, 9 tumeurs entre 15 et 20 ans et enfin 12, 20 ans après la première irradiation. Par ailleurs, le risque de première tumeur persistait malgré l'arrêt de la PUVAthérapie puisque 6 malades ont eu leur première tumeur de 2 à 16 ans après l'arrêt de toute PUVA. Ces constatations ne peuvent être le fait du vieillissement de la population facilitant la survenue des tumeurs en particulier par multiplication au fil des ans des expositions solaires naturelles dans une population ayant tendance à rechercher le soleil à fins thérapeutiques car

majoritairement les tumeurs n'étaient pas situées sur les zones cutanées les plus photoexposées avec seulement 9 tumeurs sur les 35 localisées au visage et au cou.

Ces faits sont concordants avec les données de la littérature. Ainsi, lors de l'évaluation à 10 ans de sa cohorte Stern et Lange [16] ont trouvé des carcinomes chez 162 malades avec un total de 391 CE et de 218 CBC alors que sur le suivi de 20 ans (de 1975 à 1996), ils ont trouvé des CE chez 237 malades avec un total de 1422 CSC et des CBC chez 247 malades avec un total de 1042 CBC [19]. Une autre analyse de la même cohorte montre [19] que chez les malades qui n'avaient pas eu de carcinomes dans la première décennie suivant la première séance de PUVA, il existait une augmentation très forte, et liée à la dose, de risque de CE lors de la décennie suivante avec un risque relatif de 8.6 pour les sujets ayant reçu plus de 337 séances versus ceux qui en avaient reçu moins de 100.

De la même manière, le risque est grand de voir survenir de nouvelles tumeurs chez les malades qui en ont antérieurement développé. Cela a été le cas de 6 de nos 14 malades et ce malgré l'arrêt de toute PUVA dès la découverte de la première tumeur. Ce risque est pérenne car nous avons relevé de nouvelles tumeurs jusqu'à 16 ans après la découverte de la première.

Ce risque de nouveaux cancers a également été clairement montré dans la cohorte américaine [15]. Vingt-six pour cent des malades ont un deuxième CE dans la première année de suivi après le premier cancer, 47 p. 100 dans les 3 ans, 62 p. 100 dans les 5 ans, 75 p. 100 dans les 10 ans et 91 p. 100 dans les 15 ans. Le risque apparaît tout différent de celui de deuxième CE dans les populations ayant eu un CE « non PUVA-dépendant » [15]. Ce risque particulier n'est pas trouvé pour le CBC par rapport aux populations témoin.

Tous ces résultats concordants démontrent à l'évidence l'impérieuse nécessité de suivre au long cours et régulièrement les malades qui ont reçu de hautes doses de PUVA.

Nos 14 malades ont eu leur première séance de photothérapie à un âge plutôt avancé ( $50,2 \pm 14,8$  ans). Un début tardif de la PUVA ne paraît pas diminuer le risque de carcinogénèse. A l'inverse, Stern a montré que le risque était particulièrement important chez le sujet jeune mais sur une population aux caractéristiques génétiques probablement différentes pour le risque solaire.

Les phototypes les plus représentés étaient le III et le II. Ceci rejoint les autres séries européennes de la littérature notamment celle de Maier *et al.* et celle de Lindelof *et al.* [6, 7]. Le rôle d'un risque additionnel induit par les UVB qui auraient pu être aussi utilisés chez le même malade reste débattu. Dans notre série, les 2 malades (2/14) qui ont développé des tumeurs cutanées avec un nombre total de séances PUVAthérapie inférieur à 250 avaient reçu en plus des UVB avec une moyenne de 101 séances. Ce résultat semblerait monter que les UVB augmentent le risque de la PUVAthérapie. Cependant ces deux malades avaient reçu auparavant d'autres thérapeutiques à potentiel carcinogène (dioxanthranol dans un cas et, prise de méthotrexate, d'arsenic et application de dioxanthranol dans le deuxième), aucune conclusion ne peut être tirée. Les trois autres malades

(3/14) atteints de tumeurs qui avaient reçu aussi des UVB (en moyenne 150 séances) avaient reçu un nombre de séances PUVA > 250 comme le reste de notre population qui a développé une tumeur.

Notre étude trouve un résultat en première analyse contradictoire à savoir que le pourcentage de tumeurs était plus important (15 p. 100) dans le groupe PUVAthérapie seule par rapport au groupe PUVAthérapie associé aux UVB (9,1 p. 100). Cependant, dans le premier groupe, le nombre moyen de séances PUVA était supérieur (294) par rapport au deuxième groupe (242). Nous pensons ainsi que le pourcentage élevé de tumeurs cutanées dans le premier groupe est en rapport avec le nombre de séances élevées de PUVA et non pas à un éventuel rôle protecteur des UVB dans le deuxième groupe.

Dans la littérature, la carcinogénicité des photothérapies UVB utilisées seules reste toujours discutée. Pasker-de Jong *et al.* [20] après une méta-analyse ne peuvent tirer de conclusion directe et seule l'utilisation d'un modèle mathématique lui laisse à penser que le risque cancérigène des UVB chez le psoriasique est inférieur à celui de la PUVA.

Dans l'étude de Maier *et al.* [6] le risque additionnel des UVB est négligeable. La cohorte de Stern ne permet pas de répondre précisément car il n'est pas possible d'y dissocier l'exposition à de fortes applications de goudrons (c'est-à-dire un usage dépassant de 45 mois) et à de hautes doses d'UVB (c'est-à-dire plus de 300 séances d'UVBthérapie) ; de telles expositions induisant au demeurant un fort risque de deuxième CE [15], en particulier génital [14].

Concernant les autres facteurs de risque associé, Stern confirme le rôle du goudron, des radiations ionisantes et du méthotrexate [11], dans notre série, le seul malade qui a reçu des radiations ionisantes a développé plusieurs carcinomes cutanés. Le rôle de l'arsenic est rapporté dans plusieurs séries de la littérature, mais Stern *et al.* ne l'évoquent à aucun moment dans les analyses successives de leur cohorte.

La prise de rétinoïdes ne paraît pas avoir de rôle protecteur contre la carcinogénèse de la PUVAthérapie puisque 13 de nos malades (13/14) en avaient reçu. Dix d'entre eux étaient sous rétinoïdes au moment de l'apparition des carcinomes cutanés. Ce résultat paraît en accord avec celui de la série de Maier *et al.* où presque la moitié des malades ayant eu des tumeurs cutanées étaient sous rétinoïdes [6].

Le carcinome épidermoïde est la tumeur cutanée la plus fréquente chez nos malades puisqu'elle a été observée chez 8 malades. Nous n'avons noté de métastases ni de mortalité associée à la survenue de tumeurs. Ceci avait été mentionné par Stern *et al.* qui indiquent que les risques de métastases d'un carcinome épidermoïde déclenché par la PUVAthérapie sont minimes [10].

Dans notre série, les tumeurs étaient le plus souvent situées sur les zones non photoexposées. Ce résultat est en accord avec les résultats des études de Maier *et al.* [6] et celle de Stern et Lunder [18].

Dans la cohorte de Stern, les organes génitaux externes chez l'homme paraissaient avoir un risque particulier [11]. Dans notre série, nous avons observé un carcinome épider-

moïde du pénis chez un malade qui avait reçu de la PUVAthérapie seule, et un carcinome in situ du scrotum chez un malade qui avait reçu PUVAthérapie et UVB. Aubin *et al.* [21] dans une étude rétrospective concluent que la survenue de CE génitaux chez l'homme traités par PUVAthérapie est un événement rare en pratique dermatologique courante. Cependant dans cette étude parmi les 6 cas de cancers génitaux masculins répertoriés par le registre du cancer du Doubs en 20 ans un cas correspondait à un malade traité par de hautes doses de PUVA thérapie. Par ailleurs, cette étude ne donnait aucune information sur le nombre de séances, la durée de la PUVAthérapie dans cette population de malades traités par des dermatologues libéraux. Enfin, tel que l'a montré Stern *et al.* et tel que nous l'avons observé, ces cancers génitaux peuvent survenir de manière très tardive après la première séance de PUVAthérapie et même longtemps après l'arrêt de toute PUVA thérapie.

Nous n'avons observé dans notre série ni mélanome ni carcinome neuroendocrine de Merkel. Stern *et al.* [12, 13] ont montré que le risque de mélanome augmente surtout 15 ans après la première séance de PUVA et le risque est alors multiplié par 5 par rapport à la population générale. Après 20 ans, le risque est multiplié par 10 par rapport à la population générale. Le mélanome est observé surtout chez les sujets avec un phototype clair et surtout sur des régions non photoexposées.

D'autres séries [22] ont trouvé les mêmes notions et le phototype clair semble avoir un rôle déterminant. Les différences génétiques entre les populations peuvent expliquer la discordance entre nos résultats et ceux de Stern puisque la durée d'analyse (plus de 20 ans) est voisine.

## Conclusions

Notre étude a l'inconvénient majeur d'être rétrospective par rapport au suivi établi par Stern. Par ailleurs, le fait que 46 malades sur les 152 répondant à notre critère d'inclusion n'aient pu être inclus en limite la portée. Cependant les conclusions vont clairement dans le sens de celles de Stern et la PUVAthérapie « à la française » pour psoriasis est aussi inductrice de tumeurs cutanées que la PUVAthérapie « à l'américaine » quand le nombre de séances est élevé. Nous n'avons pas trouvé de tumeurs avant 220 séances même quand les malades avaient reçu en plus des UVB. Le seuil de 200 séances pour stopper définitivement la PUVAthérapie nous paraît raisonnable. Le rôle additionnel des UVB n'est pas clairement documenté dans la littérature et aucune conclusion ne peut être tirée dans notre étude. Il s'agit là d'un point crucial à élucider dans l'avenir car l'alternance thérapeutique est de plus en plus de mise et le risque de passer de la PUVAthérapie à la TLoI doit être clairement évalué. Le délai de survenue après la première séance et surtout après l'arrêt de toute photothérapie est à nouveau montré de manière claire. De même près de la moitié des malades ont eu plusieurs tumeurs. Ces données confirment la nécessité d'établir un suivi régulier et à vie des malades ayant reçu plus de 200 séances de PUVAthérapie. Le risque majoré de

mélanome n'est pas trouvé dans notre série, mais cela peut être lié aux failles de l'étude et en aucun cas, ce résultat ne peut être interprété rassurant dans les cohortes françaises. À l'inverse, le risque pour les organes génitaux externes masculins est trouvé et justifie le maintien des mesures de photoprotection spécifique au cours des séances. Les rétinoïdes ne paraissent pas avoir un rôle protecteur, la majorité de nos malades avec tumeurs en ayant régulièrement reçu.

## Références

- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-22.
- Stern RS, Thiobodeau LA, Kleinman RA, Parrish SA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;300:809-13.
- Hönigsmann H, Wolff K, Gschnait F, Brenner W, Jaschke E. Kératoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol* 1980;3:406-14.
- Gibbs NK, Honigsmann H, Young AR. PUVA treatment strategies and cancer risk. *Lancet* 1986;18:150-1.
- Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis; the european PUVA study (a cooperative study among 18 European centres). *Lancet* 1981;18:853-7.
- Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Honigsmann H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996;193:185-91.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johanesson A, Berne B et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991;338:91-3.
- Lindskov R. skin carcinoma and treatment with photochemotherapy. *Acta Derm Venerol (Stokholm)* 1983;63:223-6.
- Henseler T, Christophers E, Honigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the european PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:108-16.
- Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984;310:1156-61.
- Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation and ultraviolet B radiation. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
- Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1997;336:1041-5.
- Stern RS. The risk of melanoma in association with long term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
- Stern RS, Bagueri S, Nichols R. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:33-4.
- Katz KA, Marcil I, Stern RS. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma of basal cell carcinoma in psoralen ultraviolet A light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002;118:1038-43.
- Stern RS, Lange R. Non melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1989;92:300.
- Bruynzeel I, Bergman W, Hartevelt HM, Kenter CC, Van de Velde EA, Schothorst AA, Suurmond D. « High single dose » European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991;124:49-54.
- Stern RS, Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
- Stern RS, Liebmann E, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1278-84.
- Pasker-de Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 1999;135:834-40.
- Aubin F, Puzenat E, Arveux P, Louvat P, Quencez E, Humbert P. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry (based study from 1978-1998). *Br J Dermatol* 2001;144:1204-6.
- Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF. Cutaneous melanoma in patients treated with psoralens plus ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:67-76.