



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 384

LE ROLE DE POLYMAVIRUS DE MERKEL DANS LE CARCINOME A CELLULES DE MERKEL

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Hajar LAASLI

Née le 01 Octobre 1993

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Carcinome de Merkel; Polymavirus de Merkel ; Cancer ; Virus oncogène

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Mohammed EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Taoufik DOBLALI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPS
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale **Dir. Hôp.Av.Marrakech**

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI Katim

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BARKIYOU Malika

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Histologie-Embryologie

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Biochimie – chimie

Physiologie

Pharmacologie

Biologie moléculaire/Biotechnologie

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur en Cardiologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin colonel major

El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A

Monsieur le Médecin Colonel ZEHNOUN

Commandant du groupement formation et instruction

ERSSM

*En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*

Je dédie cette thèse à ... ✍

A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.

A mes très chers parents

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

A ma sœur Nouhaila

En témoignage de ma grande affection.

Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A mon frère Reda

En témoignage de ma grande affection.

Merci pour votre soutien et encouragements.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.

A mon très cher fiancé

Radouan BENMBAREK

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon ravissement.

A ma belle-mère Nazha et ma belle sœur Houda

En témoignage de ma grande affection et mes sincères sentiments.

***A Tati Rajaa, Mami,tati hanaa
ainsi qu'a leurs enfants***

Pour toute l'affection que je leur porte sans condition.

Je les remercie pour leurs encouragements.

*Je leur dédie ce travail tout en leur souhaitant une vie meilleure pleine
de bonheur, de prospérité, et de réussite.*

***A mon grand-père Abdelkader
Et toute la famille GHAZAOUNI***

Merci pour vos encouragements.



Remerciements

A mon maître, président de thèse

Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI

***Professeur de Microbiologie, chef de service du laboratoire de
Microbiologie à l'Hôpital Avicenne***

Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

*J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être
digne de votre confiance.*

*Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute
considération et ma profonde reconnaissance.*

A mon maître, rapporteur de thèse

Monsieur le medecin colonel SEKHSOUKH Yessine

Professeur en microbiologie

Sa présence parmi le jury de cette thèse m'a fait un grand honneur.

Il m'a toujours impressionné par ses qualités humaines et professionnelles.

Je lui dédie ce travail en témoignant de mes sincères remerciements et mon grand estime.

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le medecin colonel mohammed MERJANI

Professeur de Radiothérapie

Sa présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré.

Je le remercie pour sa disponibilité, sa modestie et sa gentillesse, qui sont de grands atouts à côté de sa rigueur scientifique.

Je lui dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes respectueux sentiments.

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le pharmacien commandant Taoufiq DOUBLALI

Professeur en microbiologie

Qui m'a fait l'honneur en siégeant parmi le jury de cette thèse.

La spontanéité avec laquelle il a accepté de juger ce travail signe une grande courtoisie.

Qu'il trouve dans ces lignes le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.



Liste des abréviations

Abréviations

AE1	: Anti-cytokératine de bas poids moléculaire
ALTO	: Alternative Large T Open reading frame
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
BKPyV	: <i>Polyomavirus</i> Bk
BRAF	: Rapidly accelerated fibrosarcoma B
Brd4	: Bromo domain protein 4
CBPPC	: cancer broncho-pulmonaire à petites cellules
CD8	: Cluster de différenciation 8
Ck20	: Cytokeratine 20
CR1	: Conserved region
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
HPyV6 et 7, 9 et 12	: <i>Polyomavirus</i> humains 6 7 et 9, et 12
Hsp 40	: Heat shock protein
JCPyV	: <i>Polyomavirus</i> JC
kda	: kilodalton
KIPyV	: <i>Polyomavirus</i> Karolinska Institute
kt	: kilotone
LCA	: Leucocytes common antigen
LEMP	: Leucoencephalopathie multifocale progressive
LT	: Large t antigen
MCC	: Carcinome de Merkel ou Merkel cell carcinoma
MCPyV	: <i>Polyomavirus</i> à cellules de Merkel

MCPyV	: <i>Polyomavirus</i> de Merkel ou Merkel cell polyomavirus
MEK	: Mitogen-activated protein kinases and extracellular kinases
Melan A	: Melanocyte antigen
MPyV	: Murine <i>polyomavirus</i>
MuLV	: Rétrovirus de la leucémie murine
MWPyV	: <i>Polyomavirus</i> Malawi
MXPyV	: Mexico <i>polyomavirus</i>
NCCR	: Non coding regulatory region
NCCR	: Region non codante de contrôle
PD1	: Programme cell death
PDGFR-alpha	: Gène du platelet-derived growth factor receptor, alpha
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
PRB	: Protéine du rétinoblastome
rb1	: Gène de rétinoblastome
ST	: Small t antigen
STLPyV	: Polyomavirus Saint Louis
SV40	: Virus simien 40
TSPyV	: Trichodysplasie spinuleuse
TTF-1	: Thyroid transcription factor1
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLP	: Viral-like particles
Vp1	: Viral Protein 1
WUPyV	: Washington University



Liste des illustrations

Liste de figures

Figure 1 : Représentation phylogénétique des *polyomavirus*.

Figure 2 : Structure de la capside des *polyomavirus* (Organisation de la particule virale avec les protéines VP1, VP2 et VP3)

Figure 3 : Structure et organisation génomique du *polyomavirus* de Merkel

Figure4 : Premier cadre de lecture transcrit, grâce à l'épissage alternatif, en quatre ARN messagers majeurs partiellement chevauchants codant trois protéines virales non structurales

Figure 5: Génome de *polyomavirus* de Merkel

Figure 6 : Cellule neuroendocrine épidermique

Figure 7 : Logarithme 1 : Incidence de carcinome de Merkel en fonction de l'âge

Figure 8 : Logarithme2 : Exposition solaire et carcinome de Merkel

Figure 9: A. Carcinome à cellules de Merkel chez une patiente de 92 ans, prenant la forme d'une tumeur exophytique érythémateuse couverte de télangiectasies, au niveau du cou. **B.** Carcinome de Merkel chez un patient âgé de 80 ans, se présentant sous la forme de plusieurs nodules érythémateux avec érosion sur l'avant-bras.

Figure 10 : Carcinome de Merkel de la face

Figure11 : Carcinome de Merkel localisation lèvre supérieur

Figure 12 : Tumeur infiltrant la face postérieure du cou

Figure13 : Carcinome de Merkel primitif de la joue

Figure14 : Lymphoscintigraphie associée au scanner 3D pour la localisation anatomique des ganglions sentinellesA. 99mTc lymphoscintigraphie B. Scanner 3D (axial, sagittal) C. Fusion des images de scanner et lymphoscintigraphie

Figure15 :A. Histologie (Hématoxyline-éosine) du carcinome à cellules de Merkel montrant les amas de petites cellules basophiles monomorphes avec des noyaux hyperchromatiques et présence de nombreuses mitoses. **B.**Immunomarquage de la cytokératine 20 montrant une expression paranucléaire ponctiforme typique

Figure 16 : Aspect échographique d'un carcinome de Merkel de l'avant bras

Figure17: Aspect du carcinome Merkel en Imagerie par résonnance magnétique

Figure 18 : Prise en charge initiale du carcinome à cellules de Merkel

Figure 19: Récidive cutanée et ganglionnaire d'un carcinome de Merkel primitif.

Figure 20 : Arbre décisionnel pour les carcinomes à cellules de Merkel avec Adénopathie palpable

Figure 21: Exérèse chirurgicale élargie de la lésion initiale

Liste de tableaux

Tableau I: Acronyme AEIOU anglais

Tableau II: Caractéristiques immunohistochimique du carcinome de Merkel et des tumeurs ressemblantes

Tableau III: Comparaison du carcinome de Merkel avec le mélanome et le carcinome spinocellulaire

Tableau IV : Classification TNM du carcinome de Merkel

Tableau V: Classification du comité américaine du cancer



Sommaire

Introduction	1
I. Historique du virus	4
II. Epidémiologie du virus	9
1. Agent pathogène	10
1.1 Structure du virus	10
1.2 Etude génomique	13
1.2.1 Région codante précoce	14
1.2.2 Région codante tardive	16
1.2.3 Région non codante de contrôle	16
1.3. Fonctions des protéines virales	18
1.3.1. Protéine petit t antigène	19
1.3.2. Protéine large t antigène	19
1.4. Cycle de réplication	20
1.5. Tropisme du virus	21
1.6. Entrée du virus	23
2. Mode de transmission	24
3. Pouvoir pathogène de polyomavirus de Merkel	25
III. Physiopathologie	27
1. ADN de polyomavirus de Merkel dans les carcinomes de Merkel est muté	28

2. ADN viral est intégré au sein du génome des cellules tumorales	30
3. Cellules tumorales exprimant les oncoprotéines virales	32
4. Mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de mutations	33
IV. Relation entre le Polyomavirus de Merkel et le Carcinome à cellules de Merkel.....	34
V. Etude clinique du carcinome à cellules de Merkel.....	37
1. Définition	38
2. Carcinome de Merkel et génétique	38
3. Facteurs favorisants	38
4. Symptomatologie	42
VI. Diagnostic du carcinome à cellules de Merkel.....	48
1. Biopsie du ganglion sentinelle [60-62]	49
2. Immunohistochimie	53
VII. Diagnostic différentiel	54
VIII. Bilan d'extension.....	56
1. Clinique	57
2. Radiologique	57
2.1. Echographie	57
2.2. Scanner thoraco abdomino pelvien.....	58
2.3. Imagerie par résonnance magnétique	59
2.4. Tomographie par émission de positons.....	60

IX. Evaluation et évolution	62
X. Traitements	68
1. Buts thérapeutique	69
2. Moyens	69
2.1. Exérèse chirurgicale élargie de la lésion primitive	69
2.2. Curage ganglionnaire	71
2.3. Radiothérapie externe	71
2.4. Chimiothérapie	73
3. Indications	76
3.1. Traitement des stades I et II	76
3.2. Traitement des stades III	77
3.3. Traitement des stades IV	78
XI. Directives de Prévention	79
Conclusion	81
Résumé	83
Références bibliographiques	87



I ntroduction

Le cancer constitue la première cause de mortalité en France. Parmi les facteurs de risque identifiés à l'heure actuelle, les agents infectieux, ils occupent une place prépondérante puisque 15 à 20 % des cancers leurs sont imputables[1].

Les différents types d'agents infectieux (bactéries, parasites et virus) sont impliqués dans la survenue de cancers chez l'Homme, mais les virus sont de loin les agents les plus incriminés. De plus, l'histoire des agents cancérigènes transmissibles débute avec la mise en évidence des virus oncogènes. Enfin, leur nombre ne cesse d'augmenter en raison de découvertes régulières.

En **2008** Le *polyomavirus* de Merkel (MCPyV), découvert en au sein d'un cancer qui lui a donné nom : carcinome à cellules de Merkel (CCM), est le plus récent des virus oncogènes chez l'homme identifiés à ce jour .

Le CCM est un carcinome neuroendocrine cutané de haut grade, rare survenant principalement chez les sujets âgés (5 % des malades ont moins de 50 ans au moment du diagnostic), caractérisée par une évolution agressive avec un fort taux de récurrence, une évolution ganglionnaire régionale et un risque de métastases à distance. Il affecte essentiellement la population à peau claire sans prédominance de sexe, il constitue, en raison de son évolution fréquemment métastatique, la forme la plus agressive des tumeurs cutanées avec une mortalité spécifique deux fois supérieure à celle du mélanome. En **2008**, Feng et al, ont mis en évidence l'intégration du MCPyV, au sein du génome de 80 %des CCM. Les CCM composites représenteraient entre 5 et 10 % des CCM. Ils sont définis par la présence au sein de la tumeur d'un second contingent tumoral présentant une autre ligne de différenciation. À ce jour, les deux principales études de la littérature ont rapporté une absence du MCPyV dans ce sous-groupe dont

l'oncogenèse serait liée à des mutations somatiques ultraviolet induites. Cependant, deux observations récemment publiées ont trouvé dans ces tumeurs composites la présence du *polyomavirus* de Merkel (MCPyV), associé dans un cas à un papillomavirus.

Nous avons mené ce travail dont l'objectif principal est d'étudier la relation entre le *polyomavirus* de Merkel et le carcinome à cellules de Merkel , l'épidémiologie, le diagnostic,et la démarche thérapeutique de ce dernier.

Ce travail préliminaire est toujours en cours afin de mieux explorer la dynamique épidémiologique de cette pathologie dans notre pays.



I. Historique du virus

Le terme *Polyomavirus*, du grec ancien *-poly* (plusieurs) et *-oma* (tumeur) .

En **1953**, le premier *polyomavirus* a été découvert par hasard, par Ludwik Gross qui travaillait alors sur un autre virus cancérigène chez la souris, *rétrovirus de la leucémie murine* (MuLV). Lorsque des extraits filtrés, préparés à partir d'organes de souris Ak leucémiques, ont été inoculés à des souriceaux de la lignée C3H, certaines souris ont développées des tumeurs des glandes salivaires plutôt que des leucémies. Par ailleurs, Gross montra des propriétés physico-chimiques différentes entre les deux pouvoirs cancérigènes. Seule la capacité des extraits, à induire des leucémies était inactivée par la chaleur, contrairement à la capacité à induire des tumeurs des glandes salivaires. Gross montra aussi que le nouvel agent infectieux était endémique et non pathogène chez les souris Ak mais oncogène chez les souris C3H.

Gross démontra ainsi qu'il avait isolé un nouveau virus cancérigène : le virus murin du cancer de la parotide.

Les travaux initiaux de Gross furent poursuivis par Sarah Stewart et Bernice Eddy qui démontrèrent qu'en plus des tumeurs des glandes salivaires, les souris développaient aussi des tumeurs rénales, sous cutanées et des glandes mammaires et que des hamsters et des rats nouveaux nés développaient aussi de nombreuses tumeurs suite à l'inoculation du virus.

En **1960**, un second *polyomavirus*, a été découvert par Sweet et Hilleman . Il s'agit du *virus simien 40* (SV40), responsable d'infections persistantes mais asymptomatiques chez le singe rhésus. Ce virus, à l'effet cytopathogène vacuolisant, a initialement été trouvé dans des cultures cellulaires de rein de singe rhésus, ces cultures servant à la production du vaccin inactivé antipoliomyélite (vaccin Salk).

Entre **1955** et **1963**, cent millions d'individus ont potentiellement été exposés à ce virus. La découverte du SV40 et les nombreux travaux effectués sur ce virus ont conduit à une meilleure compréhension du cycle cellulaire, de la régulation des gènes et de l'épissage.

Les travaux réalisés sur un oncogène codé par le génome viral, l'antigène T, ont permis de découvrir le facteur de transcription p53 et de caractériser son rôle ainsi que celui de protéine du rétinoblastome (pRB) dans la régulation du cycle cellulaire.

En **1971**, les deux premiers *polyomavirus* humains ont été découverts : le *polyomavirus* Bk (BKPyV) a été identifié par Gardner et al, dans l'urine d'un sujet ayant subi une greffe de rein. Le *polyomavirus* JC (JCPyV, JC) quant à lui été découvert par Padgett et al dans le cerveau d'un patient souffrant d'une leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Il a été montré que ces deux virus humains ainsi que le SV40 sont capables d'immortaliser des cultures cellulaires et d'induire des tumeurs dans des modèles expérimentaux chez l'animal. Ces virus ont alors été recherchés dans de nombreux cancers humains sans jamais qu'une association causale virus/cancer ne soit établie.

Ce n'est que très récemment que de nouveaux polyomavirus humains ont été découverts. Les *polyomavirus* Karolinska Institute (KIPyV) et Washington University (WUPyV) ont été trouvés dans des lavages nasopharyngés de patients souffrant de maladies respiratoires aiguës sans être associés à ces pathologies.

En **2008**, le cinquième *polyomavirus* humain, le *polyomavirus* de Merkel (MCPyV) a été identifié par Feng et al, dans les Carcinome à cellules de Merkel. Ces travaux ont aussi montré une prévalence du MCPyV dans 8/10 des cas de CCM ainsi que l'intégration clonale du génome viral dans les cellules

tumorales. Ces travaux, montrant pour la première fois, l'association directe entre un *polyomavirus* et un cancer humain. Ils ont ravivé l'intérêt pour cette famille virale en santé humaine. Le MCPyV est aujourd'hui reconnu comme un agent carcinogène de classe 2A [2]. Depuis la découverte du MCPyV, de nouveaux *polyomavirus* ont été identifiés à l'aide de technologies de séquençage à haut débit ou de techniques d'amplification classique.

En **2010** , les *polyomavirus* humains 6 et 7 (HPyV6 et HPyV7), ont été isolés à partir de la peau saine , et le *polyomavirus* associé à la trichodysplasie spinuleuse (TSPyV) a été découvert chez un jeune patient immunodéprimé présentant une actualité pour les Polyomaviridae en santé humaine.

En **2011**, le génome du *polyomavirus* humain HPyV9 a été isolé à partir du sérum d'un patient ayant subi une greffe de rein et aussi sur la peau non lésionnelle d'un patient présentant un CCM .

En **2012**, un virus a été découvert de manière concomitante par trois équipes différentes qui l'ont dénommé : *polyomavirus* Malawi (MWPpy), *polyomavirus* humain10 (HPyV10) ou encore *mexico polyomavirus* MXPpyV .

En **2013** les deux derniers virus découverts dans le tube digestif humain sont : le *polyomavirus* Saint Louis (STLPyV) et *polyomavirus* humain (HPyV12).

Depuis la découverte du *polyomavirus* Murin (MPyV) en **1953**, la recherche sur les *polyomavirus* a conduit à l'identification de plus de 38 virus, dont le génome a été entièrement séquencé . Ces virus infectent de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux sans être forcément associés à une pathologie chez leur hôte. Chez les mammifères, quatre sont responsables de

tumeur chez leur hôte naturel. Douze de ces virus infectent l'Homme, neuf les singes, six d'autres mammifères et six les oiseaux. Quatre autres virus appartiennent potentiellement à cette famille sur la base de leurs caractéristiques morphologiques et antigéniques. Cependant, ils n'ont pas été séquencés et ne sont pour le moment pas considérés comme appartenant à la famille.

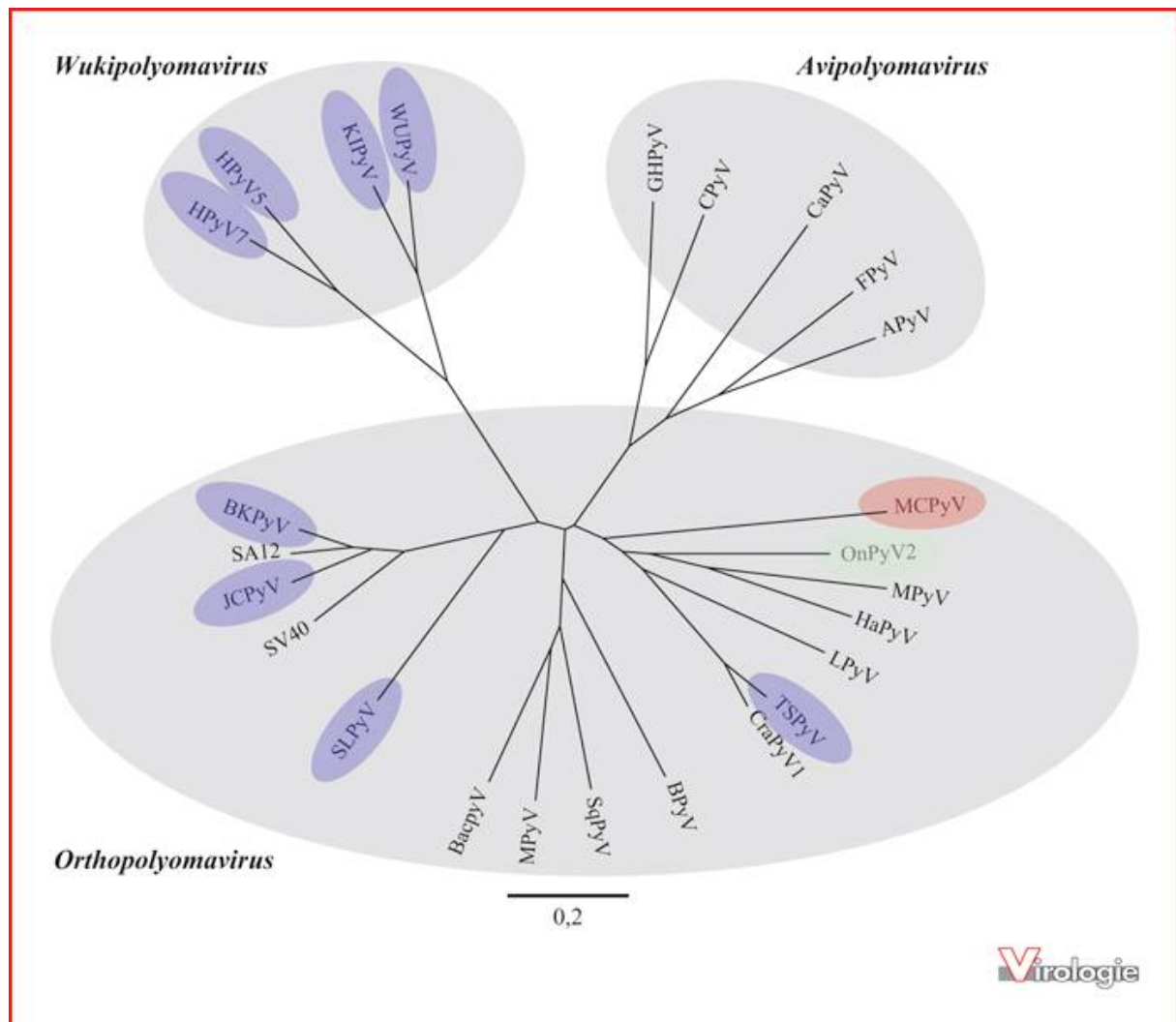


Figure 1 : Représentation phylogénétique des *polyomavirus* [3].



//. Epidémiologie du virus

1. Agent pathogène :

En 2008, le *polyomavirus* de Merkel (MCPyV) a été identifié par Feng et al, il appartient à la famille des *polyomaviridae*.

1.1 Structure du virus :

À ce jour, aucune étude de la littérature n'a rapporté de manière convaincante la visualisation de particules virales de MCPyV au sein de tissus infectés. Les connaissances actuelles sur la structure du MCPyV reposent donc sur des études *in vitro* de transfection cellulaire, soit par des vecteurs d'expression contenant les séquences codantes des protéines de capsid de MCPyV [4, 5], soit par des clones génomiques synthétiques de MCPyV reconstitués à partir de séquences consensus[6, 7] . Les deux types d'approche ont permis de produire, purifier et visualiser par microscopie électronique des pseudo-particules virales (VLP) dont la morphologie est comparable à celle des autres *polyomavirus*, soit des particules de petite taille environ 45nm de diamètre dépourvues d'enveloppes et présentant une architecture icosaédrique.

Chez les autres membres de la famille, les particules virales sont formées de 72 capsomères, 60 hexamères et 12 pentamères, dont l'assemblage respecte une règle de symétrie de type T = 7d. Chaque capsomère est formé de plusieurs protéines de capsid dite majeures et dénommées Viral Protein 1 (VP1) et d'une protéine de capsid dite mineure, Viral Protein 2 et 3 (VP2 ou VP3). VP1 est la protéine de capsid la plus abondante environ 70 % des constituants, la seule possédant des capacités d'auto-assemblage et enfin la seule exposée à la surface de la particule. Chez MCPyV, VP1 joue également un rôle majeur dans la formation des capsides car elle est nécessaire et suffisante à la formation de

viral-like particles (VLP) *in vitro*. L'ajout de la séquence codante VP2, mais pas de celle codant VP3, permet d'améliorer le rendement de production des VLP[8]. Cette dernière observation est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle les particules virales de MCPyV ne seraient constituées que de deux protéines, VP1 et VP2.

A la différence des particules virales des autres membres de la famille, le gène VP3 de MCPyV ne semble pas fonctionnel[8]. En outre, dans les cellules Infectées par MCPyV, la protéine VP1 n'est pas localisée strictement au niveau de l'enveloppe nucléaire, contrairement à ce qui est observé en cas d'infection par d'autres *polyomavirus*. Ce phénomène a en revanche été observé après infection par des mutants de JCPyV n'exprimant pas VP3, protéine qui, chez les autres *polyomavirus*, interagit avec VP1 et influe ainsi sur sa localisation intracellulaire [8].

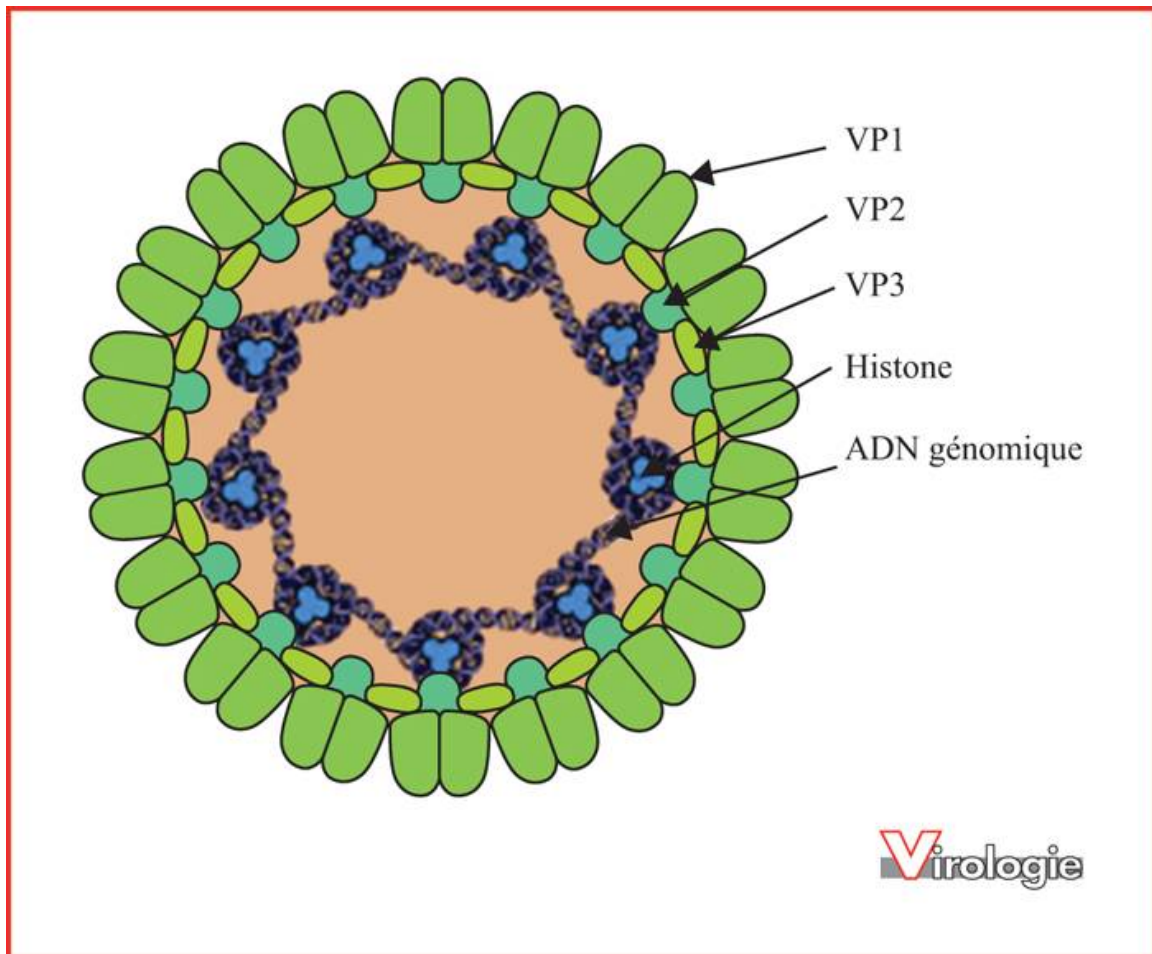


Figure 2 : Structure de la capsid des *polyomavirus* (Organisation de la particule virale avec les protéines VP1, VP2 et VP3) [9]

Le génome de MCPyV est constitué d'une unique molécule d'ADN circulaire double brin de 5 387pb [10]. Parmi les 28 *polyomavirus* dont le génome a été intégralement séquencé, le génome de MCPyV est ainsi le second en taille, le plus grand étant celui du *polyomavirus* de Canari (5421pb) et le plus petit celui du *polyomavirus* bovin (4700pb)[11] . Il est probable qu'au sein des particules, comme c'est le cas pour les autres membres de la famille, le génome de MCPyV soit associé à des histones cellulaires et compacté sous forme de minichromosomes.

1.2 Etude génomique :

Comme chez tous les *polyomavirus*, le génome de MCPyV est organisé en trois entités fonctionnelles non chevauchantes : une courte région centrale non codante dite de contrôle(NCCR)entourée de deux régions codantes situées sur des brins opposés[10] . Ces dernières occupent environ 90 % du génome et codent six protéines identifiées à l'heure actuelle, le nombre de protéines virales variant de cinq à neuf chez les autres membres de la famille [12]. Ces deux régions sont transcrites de manière séquentielle, la transcription de la région dénommée précoce se produisant rapidement après transfert de l'ADN viral dans le noyau alors que la transcription de la région dite tardive succède à la réplication du génome viral [12].

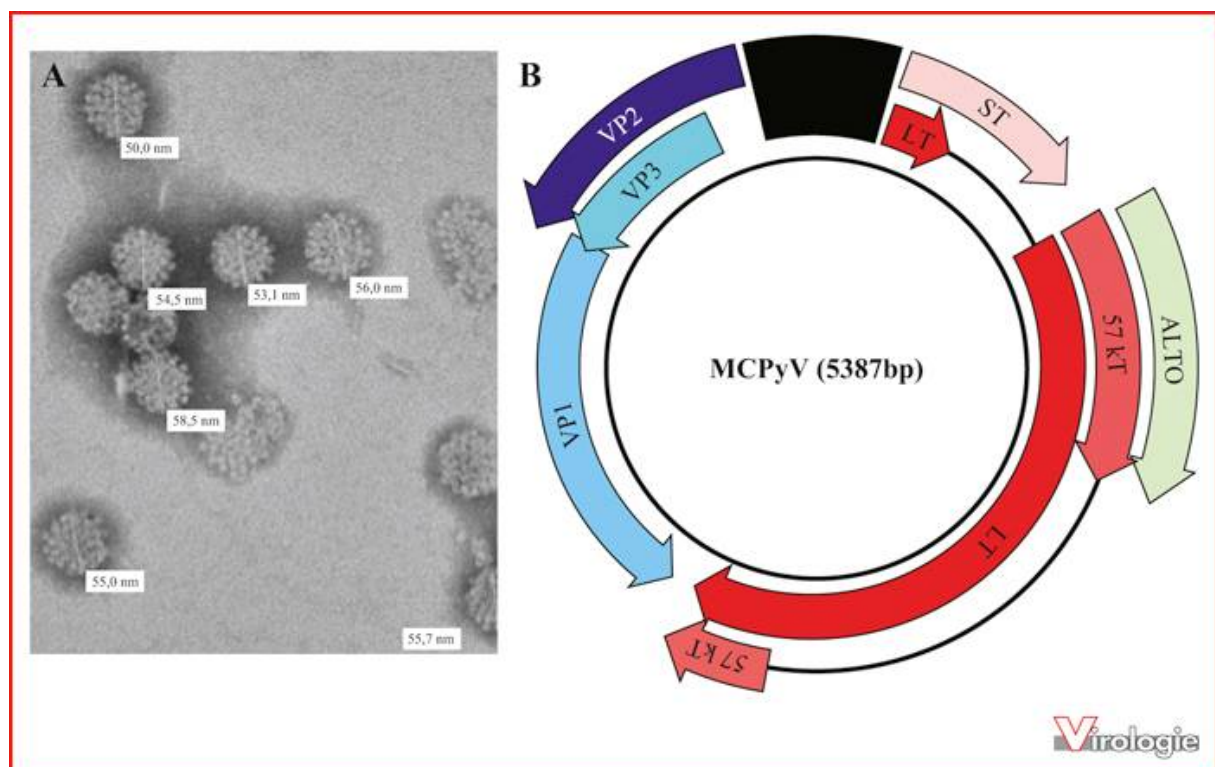
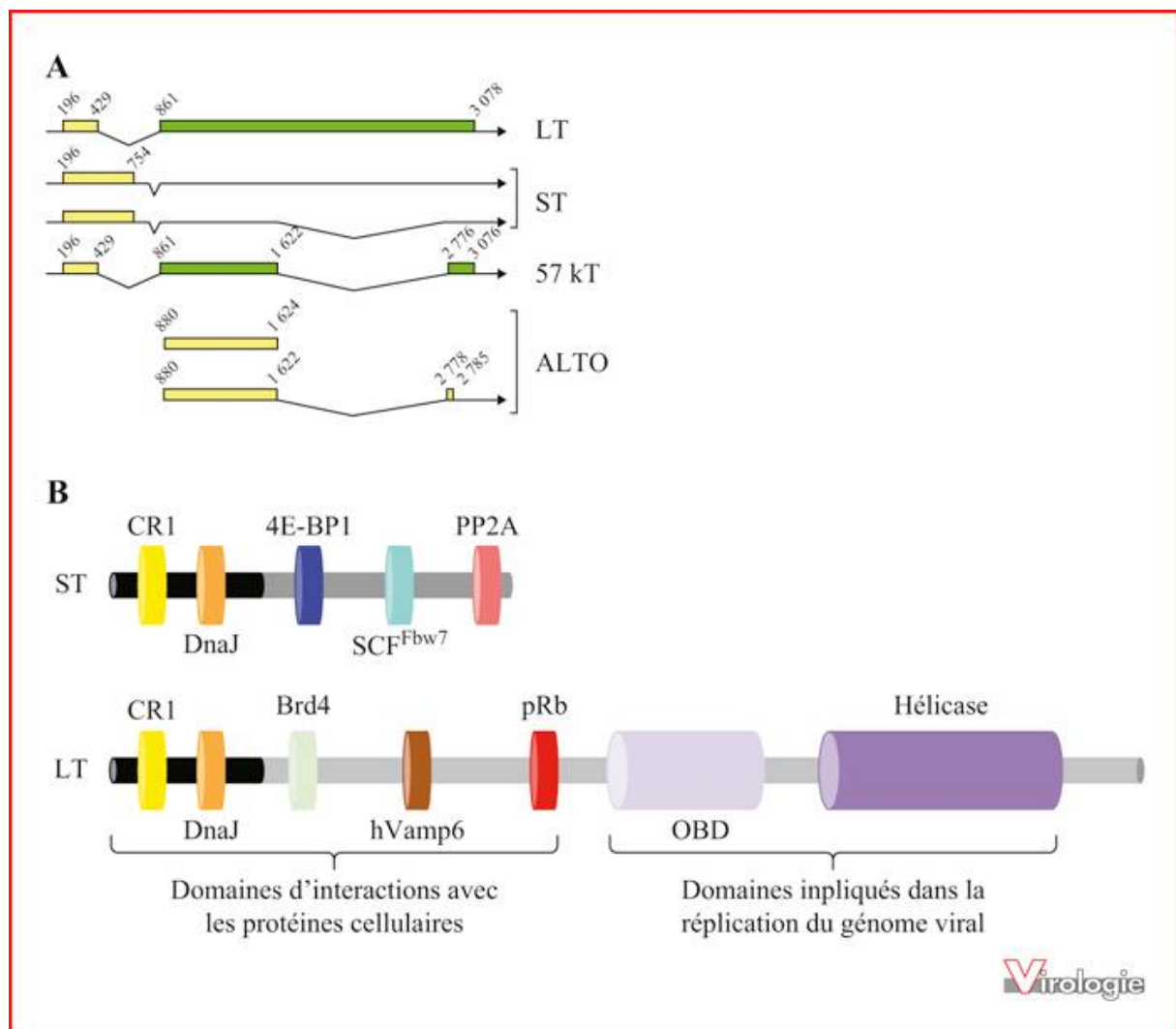


Figure 3. Structure et organisation génomique du *polyomavirus* de Merkel[4].

1.2.1 Région codante précoce :

La région codante permet la synthèse des protéines virales fonctionnelles impliquées dans la régulation du cycle viral. Cette région comprend un premier cadre de lecture transcrit, grâce à l'épissage alternatif, en quatre ARN messagers (ARMm) majeurs partiellement chevauchants codant trois protéines virales non structurales[13]. Des homologues de deux de ces protéines, les protéines petit t (ST) et grand T (LT) existent chez tous les *polyomavirus*. Elles ont été historiquement dénommées antigènes T (pour tumoraux) car associées au processus de transformation tumorale chez les premiers *polyomavirus* découverts. La séquence codant ST est dépourvue d'intron et elle est transcrite en deux ARNm distincts dont la traduction permet la synthèse d'une protéine d'environ 30kDa. La séquence codant LT, d'une masse moléculaire de 120kDa, comprend deux exons séparés par un intron[13].

Une troisième protéine est produite à la suite d'un épissage alternatif du second exon de LT et est dénommée 57 kT en référence à sa masse moléculaire [13]. Cette protéine est spécifique à MCPyV, bien que des protéines synthétisées de manière équivalente soient également présentes chez d'autres *polyomavirus* de mammifères, telle que la protéine 17 kT de SV40[13]. Une quatrième protéine non structurale dénommée Alternative Large T Open reading frame ALTO d'environ 25kDa est traduite à partir d'un cadre de lecture alternatif au sein du second exon de LT. Bien que cette protéine soit spécifique à MCPyV, une protéine homologue est probablement présente chez TSPyV. Et ALTO pourrait également constituer l'équivalent de la protéine antigène moyen t du *Murine polyomavirus* MPyV[14]. Il existe donc chez MCPyV des protéines apparentées à la fois à SV40 et à MPyV.



1.2.2 Région codante tardive :

La région codante tardive comprend également deux cadres de lecture mais non chevauchants [10]. Le cadre de lecture situé à proximité de l'extrémité 5' de la région codante précoce code la protéine VP1 dont la masse moléculaire est d'environ 150kDa. Le cadre de lecture localisé en aval de la NCCR code les protéines VP2 et VP3 de masse moléculaire théorique de 25 et 20kD respectivement[8]. Chez les *polyomavirus* précédemment identifiés, la traduction de la protéine VP3 est initiée à partir d'un codon Méthionine alternatif localisé au sein d'une séquence consensus « Méthionine-Alanine-Leucine » en phase avec le cadre de lecture de VP2, et VP3 correspond donc à une forme tronquée en N-terminal de VP2. Or, ce motif est absent chez MCPyV et aucune protéine VP3 n'a pu être produite à partir de constructions moléculaires utilisant des codons Méthionine alternatifs [8]. Cette troisième protéine de capsid classiquement présente chez les autres *polyomavirus* pourrait donc être absente dans la particule virale de MCPyV. La région codante tardive code enfin un micro-ARN, MCVmir-M-5p spécifique de la région précoce [15]. Ce micro ARN pourrait ainsi réguler négativement l'expression des protéines précoces lors des phases tardives du cycle viral.

1.2.3 Région non codante de contrôle :

La NCCR regroupe, comme son nom l'indique, l'ensemble des éléments *cis*-régulateurs essentiels à la régulation de la réplication et l'expression du génome viral, c'est-à-dire l'origine de réplication virale et le promoteur bidirectionnel des deux régions codantes.

Comme c'est également le cas pour les autres *polyomavirus*, la NCCR de MCPyV contient des motifs pentamériques permettant le recrutement en *trans* de la protéine LT, qui joue un rôle fondamental dans les étapes de réplication et de transcription virale[16]. Mais, alors que la NCCR des autres *polyomavirus* ne comporte que quatre à sept motifs, celle du MCPyV contient dix sites putatifs de fixation de LT, orientés dans les deux sens, parfois chevauchants et répartis sur les deux brins.

Cependant, huit seulement de ces pentanucléotides ont une séquence canonique (5'-GAGGC-3') et la capacité à fixer le LT de ces sites n'a à l'heure actuelle été démontrée que pour l'un d'entre eux [16].

La NCCR comporte une deuxième région d'intérêt, riche en bases Thymidine (polyT), située à l'extérieur du domaine arborant les motifs pentanucléotidiques, qui comprend l'unique origine de réplication virale[16]. Chez MPyV, l'origine de réplication est également située en dehors de la région riche en pentanucléotides, mais chez SV40 la réplication est initiée au niveau d'une séquence palindromique présente dans la région recouvrant les motifs pentanucléotiques.

La région minimum nécessaire à la réplication virale de MCPyV est constituée de 71 nucléotides[16]. Elle n'englobe qu'une partie de la séquence polyT et seulement huit des dix sites putatifs de fixation de LT, alors que la totalité de ceux-ci est englobée dans le cas de MPyV. Parmi les huit sites inclus dans la région minimale, seule la moitié est requise, l'un de ces motifs ne jouant qu'un rôle accessoire. La proximité des trois motifs pentanucléotidiques importants, par ailleurs orientés dans le même sens, suggère que les différentes protéines LT fixées interagiraient, au contraire de ce qui est décrit chez MPyV et SV40.

Ainsi, en dépit d'une similarité de séquence, la NCCR de MCPyV est singulière, et cela est illustré par l'incapacité de LT de SV40 d'induire la réplication de MCPyV et réciproquement [13].

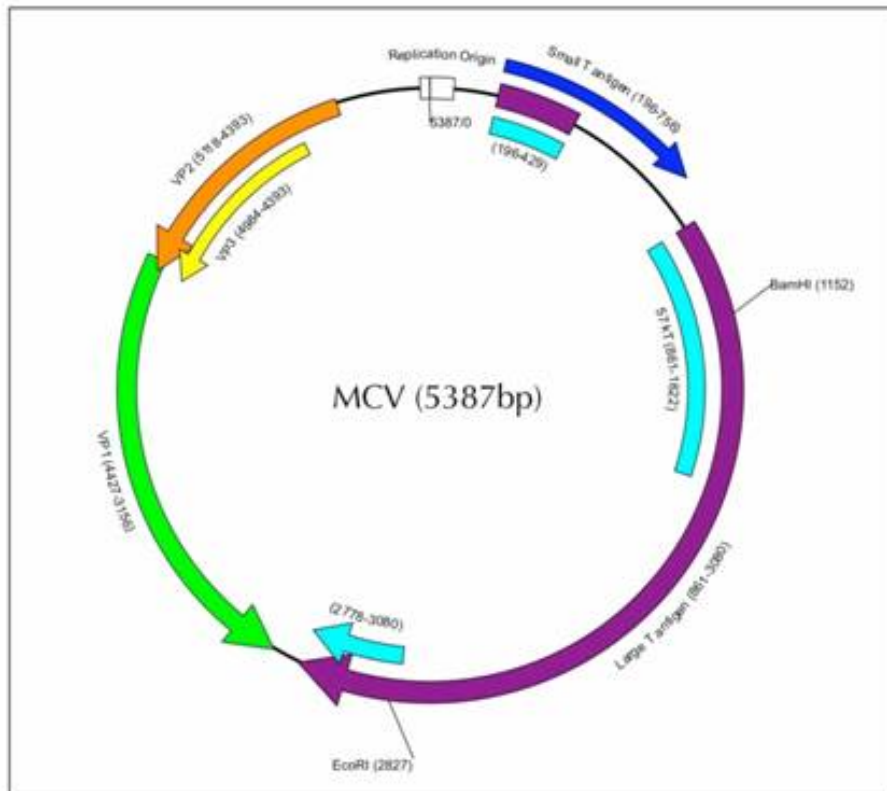


Figure 5 : Génome de polyomavirus de merkel [17]

1.3. Fonctions des protéines virales :

Les protéines virales non structurales des *polyomavirus* sont des protéines multifonctionnelles impliquées à la fois dans la régulation du cycle de réplication virale et la transformation tumorale.

1.3.1. Protéine petit t antigène :

Cinq domaines fonctionnels ont été identifiés chez ST. Les deux domaines les plus proches de l'extrémité N-terminale sont communs à LT. Le premier domaine, conserved region (CR1), est également présent au niveau de la protéine E7 des papillomavirus et participe au processus de cancérisation lié à ces virus. Mais le rôle de CR1 n'a pas encore été étudié chez MCPyV. Le deuxième domaine, DnaJ, permet l'interaction de ST avec des protéines chaperons synthétisées en cas de stress cellulaire, telle que heat shock protein 40 (Hsp40). La fonctionnalité de ce domaine chez MCPyV a été démontrée par des expériences de co-immuno-précipitation [13, 18]. Les trois autres domaines sont spécifiques à ST. Comme c'est le cas chez les autres *polyomavirus*, ST de MCPyV possède un domaine de liaison à la phosphatase 2A (PP2A). D'après des études *in vitro*, ST interfère avec la voie Akt-mTOR via un domaine de liaison avec le régulateur de la traduction coiffe-dépendante dénommé 4E-Binding Protein 1, cette interaction promouvant la phosphorylation de ce dernier. ST se distingue donc subtilement des autres ST de *polyomavirus*, car si ST de SV40 intervient également au niveau de cette voie, c'est plus en amont en prévenant la déphosphorylation d'Akt et en diminuant la quantité de 4EPB1 phosphorylée[18].

1.3.2. Protéine large t antigène :

La protéine LT est la plus longue des protéines virales et donc celle qui possède le plus de domaines fonctionnels. De manière intéressante, ceux-là ne sont pas répartis de manière aléatoire au sein de la séquence protéique, car ceux associés aux interactions avec les partenaires cellulaires sont localisés en N-terminal et ceux régulant la transcription et la réplication du génome viral *stricto*

sensu sont situés du côté C-terminal. Du côté N-terminal, en aval des deux domaines communs avec ST, LT possède un domaine de liaison à la protéine suppresseur de tumeur pRb qui est également présent au niveau de 57 kT[13, 18]. L'interaction de LT de MCPyV avec protéine de rétinoblastome a été démontrée *in vitro*. En revanche, alors que l'analyse comparative de la séquence codante prédisait l'existence d'un domaine bi-partite de liaison à p53, aucune interaction entre LT de MCPyV et p53 n'a pu être mise en évidence *in vitro*, au contraire de ce qui est observé pour les autres *polyomavirus* , Du côté C-terminal, se trouvent le domaine de liaison à l'origine de réplication virale, qui permet à LT de reconnaître les motifs pentanucléotidiques de la NCCR, ainsi qu'un domaine hélicase[13] .

Comme dans le cas de ST de MCPyV, de nouvelles interactions ont été décrites pour LT de MCPyV, notamment avec la protéine hVam6p impliquée dans le trafic lysosomal [19], ou encore la protéine bromodomain protein 4 (Brd4) qui recrute des facteurs cellulaires de réplication au niveau de l'origine virale [20].

1.4. Cycle de réplication :

Les connaissances actuelles sur le cycle de réplication du *polyomavirus* de Merkel sont largement parcellaires en raison de l'impossibilité de cultiver le virus *in vitro* et de l'absence de modèle animal. Des notions grossières sur le tropisme cellulaire ont néanmoins été dégagées de nombreux travaux de détection de l'ADN viral *in vivo*. Le développement de deux types de modèles *in vitro* a par ailleurs permis de décrypter certaines étapes du cycle viral. L'utilisation des VLP a en effet apporté des informations concernant les phases précoces d'entrée du virus [7, 21, 22]. Les étapes ultérieures ont ensuite été

étudiées par transfection cellulaire de génomes viraux synthétiques possédant une séquence consensus, sachant qu'un seul modèle *in vitro* a permis la production de virions en quantité suffisante pour réaliser des infections secondaires [23-25].

1.5. Tropisme du virus :

L'infection par MCPyV n'a actuellement été décrite que chez l'humain. Il est probable que ce dernier soit l'unique hôte du virus, les *polyomavirus* des mammifères ayant un spectre d'espèce étroit, contrairement à certains polyomavirus aviaires qui infectent des espèces d'oiseaux très différentes.

Les études de détection de l'ADN de MCPyV *in vivo* ont clairement identifié un tropisme cutané [23, 26]. Cela constituait une originalité au moment de la découverte du MCPyV, mais il a été montré que la majorité des *polyomavirus* humains identifiés postérieurement partage ce tropisme [23, 27]. Le(s) type(s) cellulaire(s) précis infecté(s) par MCPyV n'(ne) est (sont) actuellement pas connu(s). Le fait que le MCPyV ait été découvert dans des carcinomes de Merkel pourrait désigner la cellule de Merkel comme cellule cible. Néanmoins, comme mentionné précédemment, il n'est pas encore établi que cette cellule soit effectivement à l'origine du MCC. Cela signifierait en outre que le virus est capable d'effectuer un cycle viral complet en parallèle d'un cycle transformant. Or, dans le cas des autres *polyomavirus* oncogènes, les deux cycles ne se produisent pas dans les mêmes types cellulaires, l'infection transformante survenant classiquement dans des cellules non permissives d'une espèce autre que celle chez laquelle le virus se propage naturellement. Le *polyomavirus* de hamster représente cependant une exception à cette règle.

La fréquente présence d'ADN viral dans des prélèvements cutanés superficiels (écouvillons) suggère que d'autres cellules cibles de MCPyV sont présentes en abondance dans la peau et/ou localisées en surface, ce qui n'est pas le cas des cellules de Merkel. Les kératinocytes apparaissent comme des candidats plus crédibles que les mélanocytes, car, parmi les cancers cutanés non MCC, de l'ADN viral est plus fréquemment détecté dans les cancers dérivés de kératinocytes que dans les mélanomes[28]. Les cellules souches des annexes cutanées, notamment les follicules pileux, pourraient également jouer un rôle de réservoir, car de l'ADN de MCPyV est décelé dans les sourcils [29].

Les *papillomavirus* humains et d'autres *polyomavirus* d'ailleurs ont un tropisme pour les annexes cutanées, comme le *polyomavirus* humain TSPyV et le *polyomavirus* de hamster.

D'après des études de détection de l'ADN de MCPyV *in vivo*, le tropisme de MCPyV n'est certainement pas limité à la peau [30]. Cette capacité à infecter différents tissus est partagée par les autres membres de *polyomavirus* aviaires de mammifères. De l'ADN de MCPyV a ainsi été mis en évidence au sein d'échantillons d'origine respiratoire, urinaire, digestive ou sanguine[30]. Dans quelques cas l'ADN viral a semblé associé au compartiment des monocytes Et macrophages[31].

Deux observations suggèrent que MCPyV pourrait également infecter les lymphocytes : la forte association entre MCC et leucémie lymphoïde chronique, d'une part, et la description anatomopathologique de cas de MCC avec expression de marqueurs lymphocytaires par les cellules tumorales, d'autre part [32].

1.6. Entrée du virus :

L'entrée du virus dans la cellule s'effectuerait de manière séquentielle, VP1 qui possède des capacités d'hémagglutination interagissant avec plusieurs récepteurs cellulaires successifs[7, 12]. La phase initiale d'attachement du virion serait dépendante d'une liaison à des glycoaminoglycanes, tels que les héparanes sulfates. Dans un second temps, VP1 interagirait avec des résidus d'acide sialique et notamment avec le ganglioside GT1b.

La permissivité de plus d'une vingtaine de modèles cellulaires *in vitro* a été évaluée à ce jour. Il apparaît que les VLP de MCPyV pénètrent au sein de lignées cellulaires provenant de différents tissus, ce qui est cohérent avec le caractère ubiquitaire des récepteurs identifiés [25]. Mais l'expression des protéines virales après infection varie selon les lignées [6, 7]: elle est faible dans les lignées dérivées de leucémie myéloïdes ou de cancers coliques mais élevée dans celles dérivées de mélanomes. Cette dernière observation est en outre contradictoire avec la résistance des mélanocytes primaires à la transduction, contrairement aux kératinocytes primaires.

Par ailleurs, une réplication robuste du génome viral n'a été obtenue qu'après transfection de lignées cellulaires exprimant de manière constitutive les protéines virales de réplication, et l'unique lignée permettant une production efficace de virus natifs exprime à la fois LT de SV40 et ST et LT de MCPyV [7]. Il semble que les étapes ultérieures à l'entrée virale constituent un frein à la permissivité cellulaire *in vitro*. Pour expliquer cette difficulté à identifier des lignées cellulaires naturellement permissives, l'hypothèse selon laquelle le cycle réplcatif de MCPyV dépendrait étroitement de la différenciation cellulaire (comme c'est le cas pour les *papillomavirus*) a été formulée. Pour les raisons

mentionnées ci-dessus, peu d'informations sont disponibles sur les étapes de réplication et de transcription du génome de MCPyV. On sait néanmoins que LT est l'unique protéine indispensable à la néo- synthèse de génomes viraux mais aussi que ST facilite cette production, comme c'est le cas pour JCPyV, et au contraire de ce qui est observé chez SV40, dont ST est la seule protéine indispensable[6, 7] . Par ailleurs, des facteurs cellulaires indispensables à la réplication du génome viral ont été identifiés, dont la protéine Brd4 déjà mentionnée plus haut comme partenaire de LT .

La synthèse des protéines virales est régulée de manière variable par la réplication virale. La synthèse de LT, initialement indépendante de la réplication du génome viral, serait ensuite régulée négativement par la production de néogénomes viraux, et enfin très probablement limitée par la synthèse d'un micro-ARN viral. À l'opposé, les productions de ST, 57 kT et VP1 sont favorisées par la réplication du génome viral. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la formation et l'excrétion des néo-virions, en dehors du fait que la production est facilitée par l'interaction de LT avec la protéine cellulaire Vam6p.

2. Mode de transmission :

Le mode de transmission de MCPyV n'est pas connu à l'heure actuelle, mais plusieurs hypothèses s'appuyant sur les données épidémiologiques, prévalence de l'infection, âge médian de contamination, fréquence de détection, quantité d'ADN viral présente dans différents tissus de l'organisme ont été formulées. La contamination par MCPyV pourrait se produire par voie cutanée, la peau constituant vraisemblablement le réservoir principal de virus. Une étude

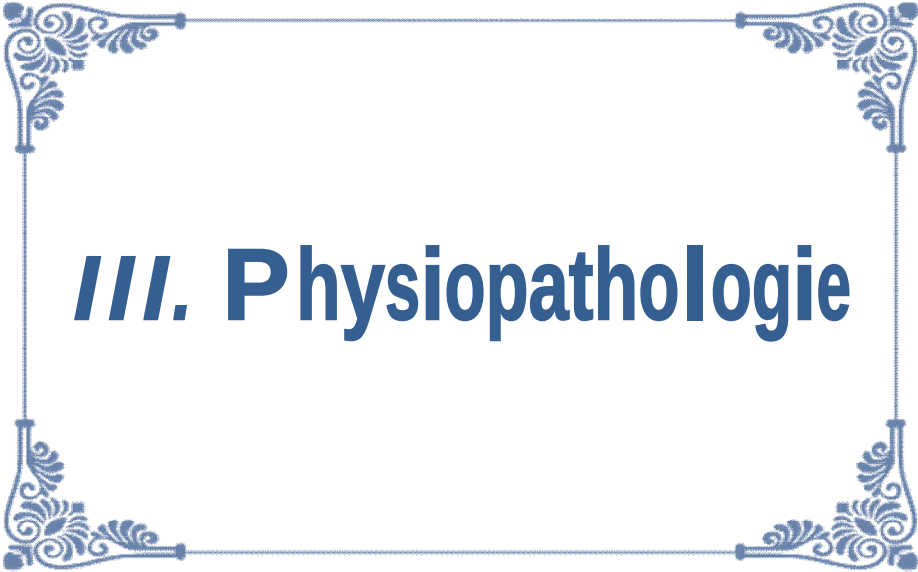
a en effet montré que de l'ADN viral est régulièrement décelé à la surface de la peau de la majorité des individus, en quantité corrélée au taux sérique d'anticorps anti-VP1, ce taux reflétant l'importance de la réplication virale chez les *polyomavirus* en général. Comme cela est le cas pour les papillomavirus à tropisme cutané, la transmission du MCPyV pourrait être consécutive à un contact cutané direct ou indirect, de l'ADN viral contenu dans des particules virales ayant été décelé sur les surfaces environnementales.

D'autres modes de transmission calqués sur les voies de contamination supposées par d'autres *polyomavirus* humains ont également été proposés, tels que les voies salivaire, oro -fécale ou encore respiratoire. Comme le virus infecte de nombreux tissus de l'organisme, et comme l'infection induit des taux d'Ac sériques élevés, une virémie se produit probablement au cours de l'infection, quelle que soit la porte d'entrée initiale. D'après une équipe, MCPyV pourrait gagner la circulation sanguine *via* les macrophages.

3. Pouvoir pathogène de polyomavirus de Merkel :

D'après une dizaine d'études incluant au total plusieurs milliers d'individus sains, la majorité (46 à 88 %) de la population est porteuse d'anticorps (Ac) sériques spécifiques de VP1 [8, 33]. L'infection survient dans la petite enfance dans la majorité des cas [34, 35]. Chez l'adulte, la séropositivité augmente avec l'âge, avec un taux de séroconversion annuel d'environ 7 % [36]. D'après le recensement d'une trentaine de séroconversions, la primo-infection serait asymptomatique [36]. Ce caractère ubiquitaire et anodin de l'infection par MCPyV contraste avec le fait qu'il soit associé à une forme rare de cancer. Mais ce paradoxe apparent entre la banalité de l'infection d'un côté et la faible

prévalence de la pathologie associée de l'autre, est également observé avec les *polyomavirus* BKPyV et JCPyV. Ces deux virus sont en effet, comme MCPyV, très répandus dans la population générale mais ils ne sont pathogènes que chez une minorité d'individus immunodéprimés, BKPyV étant responsable de cystites hémorragiques et JCPyV étant l'agent étiologique de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive [37, 38].



III. Physiopathologie

De faibles quantités d'ADN viral peuvent être mises en évidence de manière itérative, et ce à plusieurs mois d'intervalle, dans la peau des sujets infectés[23].

Cela suggère qu'au décours de la primo-infection, MCPyV établit une infection persistante. Étant donné la simplicité de l'organisation génomique de MCPyV, il s'agit très certainement d'une infection chronique à bas bruit plus ou moins productive et non pas d'une latence vraie interrompue par des phases de réactivations.

1. ADN de *polyomavirus* de Merkel dans les carcinomes de Merkel est muté :

Alors que l'ADN viral est natif dans les échantillons infectés non tumoraux, les séquences nucléotidiques virales issues des MCC présentent des mutations associées à une perte des capacités répliquatives virales [7, 13, 27, 39, 40]. Plusieurs anomalies chromosomiques récurrentes ont été observées dans le MCC : une délétion du bras court du chromosome 1, une anomalie d'expression du gène suppresseur de tumeur Rb1 et de L-Myc, une mutation de PDGFR-alpha, une surexpression de bcl-2. Les mutations sont dans la grande majorité des cas localisées au niveau de la protéine LT. Il s'agit de mutations de type non-sens ou de délétions décalant le cadre de lecture constituant de véritables signatures moléculaires tumorales. Situées en aval du domaine de liaison à la protéine pRb, elles préservent les possibilités d'interaction de LT avec les protéines cellulaires et notamment la capacité de LT à induire une prolifération cellulaire, mais elles abolissent les fonctions de répllication du génome

viral *stricto sensu*, c'est-à-dire le domaine de liaison à l'origine de réplication et le domaine hélicase[13]. Dans de rares cas ont été rapportées des mutations tronquant VP1 s'accompagnant vraisemblablement d'une impossibilité à former des capsides, une modification du site d'épissage responsable d'une abolition de la synthèse de LT, et enfin des modifications au niveau des sites pentanucléotidiques de fixation de LT de la NCCR Tirant parti du fait que le virus infecte différents tissus, y compris chez les sujets atteints de MCC, une équipe a effectué une analyse comparative de séquences virales issues à la fois de prélèvements de tissus non tumoraux et d'échantillons de MCC provenant du même individu[39]. Les mutations de l'ADN associé aux MCC sont bien spécifiques des tumeurs. En outre, les deux types de séquences présentent des polymorphismes communs, ce qui témoigne du fait que c'est initialement la même souche virale qui infecte les différents tissus de l'organisme et que dans un second temps l'ADN viral associé aux

MCC subit des modifications [39]. Comme les séquences mutées de LT sont quasiment spécifiques à chaque cas, on suppose que les mutations se produisent de manière aléatoire et que celles ayant un avantage prolifératif sont sélectionnées au cours du processus de transformation tumorale. Ces avantages prolifératifs liés à la troncature de LT et VP1 sont en théorie de plusieurs types, et éventuellement cumulatifs. En premier lieu, ils permettraient de diminuer la stimulation antigénique afin d'échapper à la réponse immunitaire. Les MCC sont en effet infiltrés par des cellules T CD8 spécifiques qui exercent un effet suppresseur sur les cellules tumorales et la présence de ces lymphocytes est liée au pronostic de la maladie. Mais cette hypothèse est fragilisée par l'identification d'épitopes au niveau de la partie N-terminale de

LT qui est conservée dans les MCC . En second lieu, ils aboliraient la réplication virale afin d'éviter la lyse cellulaire secondaire à la production de particules virales. En troisième lieu, ils renforceraient la capacité de LT à induire la prolifération cellulaire. En effet, d'une part, les formes tronquées de LT s'avèrent plus efficaces que les formes natives à induire la prolifération cellulaire de fibroblastes immortalisés, et d'autre part, la partie C-terminale de LT exerce un effet inhibiteur de la prolifération.

Enfin, ils limiteraient l'instabilité génomique issue de l'activation d'une origine de réplication virale intégrée au génome cellulaire. Cependant, des expériences *in vitro* de réactivations d'une origine de réplication virale intégrée par transfection d'une protéine LT native n'ont pas permis de mettre en évidence de cassures de l'ADN secondaires à des collisions de fourches .

2. ADN viral est intégré au sein du génome des cellules tumorales :

Le mode de persistance de l'ADN viral a été étudié dans une cinquantaine de cas : dans les MCC, l'ADN de MCPyV est intégré dans le génome cellulaire alors que le génome viral persiste sous forme libre épisomique dans le noyau cellulaire dans les tissus non tumoraux. Des formes intégrées et/ou mutées peuvent néanmoins être décelées dans le sang des sujets atteints de MCC présentant des métastases à distance, ce qui témoigne vraisemblablement de la circulation d'ADN/de cellules tumoral(es) [39].

L'analyse détaillée des sites d'intégration a montré que le locus chromosomique diffère dans chaque cas, mais qu'il est identique dans la tumeur primitive et les métastases secondaires survenues à distance d'un même cas, comme attendu d'une dispersion de cellules tumorales à partir d'un foyer primaire issu d'une cellule unique dans laquelle s'est produite l'intégration initiale. Jusqu'à présent un seul site d'intégration (pouvant néanmoins rassembler plusieurs copies du génome viral sous la forme de concatémère) a été décrit pour chaque cas, signifiant qu'un événement unique d'intégration est suffisant pour la transformation tumorale. L'intégration ne semble pas se produire au niveau de séquences particulières du génome cellulaire, mais elle pourrait survenir plus fréquemment au sein des régions transcriptionnellement actives, avec, dans environ un tiers des cas, une intégration dans des séquences introniques. Les phénomènes de mutagenèse insertionnelle n'apparaissent donc pas systématiquement impliqués dans le processus de transformation tumorale liée au MCPyV, au contraire de ce qui est observé chez les rétrovirus. Mais les remaniements chromosomiques au voisinage du site d'intégration pourraient néanmoins jouer un rôle, d'autant plus qu'ils peuvent être conséquents (de l'ordre de 100 kb) dans certains cas [39].

Les séquences virales intégrées présentent un profil caractéristique puisque dans trois quarts des cas l'intégration se produit dans le gène codant LT avec une élimination des séquences correspondant à la partie C-terminale de la protéine, en aval du domaine de liaison à la protéine pRb, avec les mêmes conséquences fonctionnelles pour la protéine LT que les mutations de la séquence codante.

3. Cellules tumorales exprimant les oncoprotéines virales :

L'expression des protéines virales a été étudiée par immuno-histochimie (IHC) et/ou Western Blot dans plusieurs centaines de cas de MCC. Au contraire des protéines de capsid qui ne sont pas exprimées dans les MCC [8, 41], les protéines virales non structurales sont synthétisées par les cellules tumorales dans 65 % des cas en moyenne [42]. Cela suggère qu'*in vivo*, l'expression de ST et de LT sont requises dans la majorité des tumeurs. Des différences sont néanmoins observées en fonction de la protéine considérée. ST est la protéine la plus fréquemment exprimée, mais de manière moins intense que LT en IHC comme en Western Blot [13, 42]. LT est exprimée de manière intense sous une forme tronquée avec des masses moléculaires inférieures à la forme native, cette masse variant en fonction des échantillons, en cohérence avec les troncatures/mutations observées dans l'ADN.

Cette hyper-expression de ST et LT est spécifique des MCC, puisque des résultats positifs en IHC sont observés dans moins de 5 % de tissus contrôles contenant de l'ADN viral [42]. D'après Neuman *et al.*, cela est probablement dû à une très faible synthèse des protéines de régulation lors du cycle réplcatif normal, les quantités de protéines produites étant ainsi inférieures au seuil de détection de la technique [24]. Comme dans les MCC les protéines de régulation sont hyper-exprimées à partir de quantités modestes d'ADN viral, on peut en conclure que cette synthèse protéique accrue est secondaire à une dérégulation du processus de production, attribuable à au moins deux phénomènes : l'élimination de séquences virales régulant négativement la synthèse de LT ; la mise sous dépendance d'un promoteur cellulaire de la transcription de LT, consécutive à l'intégration.

4. Mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de mutations :

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue de mutations n'ont pas été élucidés. Étant donné que le génome de MCPyV ne code ni pour une intégrase (l'intégration du génome ne faisant pas partie du cycle normal de réplication comme c'est le cas pour les rétrovirus) ni pour une ADN polymérase, les deux événements font intervenir des facteurs extérieurs au virus.



IV. Relation entre le *Polyomavirus* de Merkel et le Carcinome à cellules de Merkel

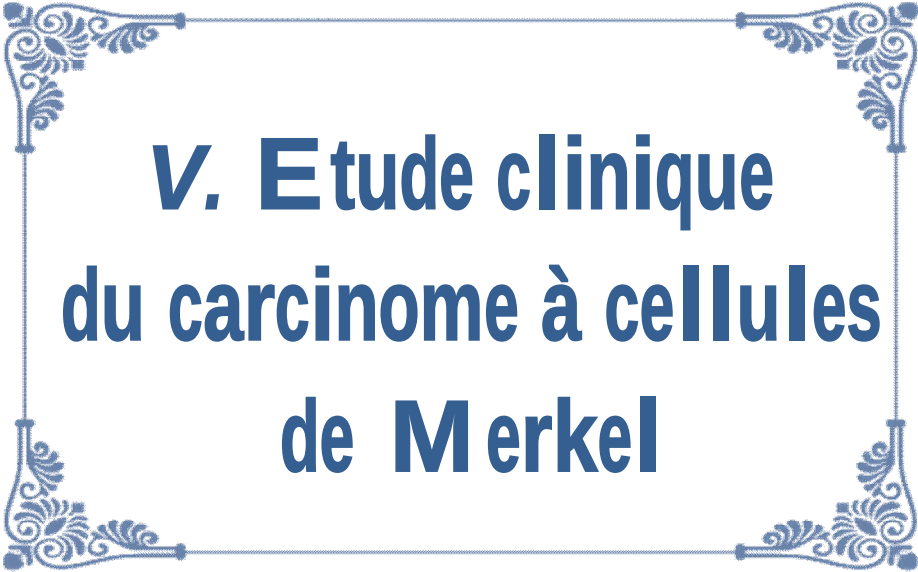
Relecture histologique d'une cohorte de 128 cas de CCM pour identification des formes « composites » ou « classiques ». Comparaison des caractéristiques cliniques (âge, sexe, localisation, stade), histologiques et immunohistochimiques (expression des cytokératines 7 et 20, du TTF-1, de la p53, du grand antigène T du MCPyV (CM2B4), intensité de l'infiltrat lymphocytaire T CD8) des deux groupes. Détermination du statut viral de l'ensemble des tumeurs composites, de 12 CCM classiques et de 12 carcinomes cutanés non CCM utilisés comme contrôles. Détection du MCPyV par une approche multimodale combinant 3 méthodes moléculaires réalisées dans 3 centres indépendants. Recherche de 9 autres *Polyomavirus* et 46 papillomavirus par type-specific multiplex genotyping assay.

Résultats :

Huit CCM composites ont été identifiés (6 %). Ils se distinguaient des CCM classiques par un stade d'extension limité au moment du diagnostic ($p = 0,03$), une expression du TTF-1 ($p = 1 \times 10^{-3}$), une expression anormale de la p53 pouvant suggérer avec une perte de fonction de cette protéine ($p = 2 \times 10^{-6}$), une absence de détection immunohistochimique de l'antigène viral grand T ($p = 0,01$) et un infiltrat lymphocytaire CD8 peu marqué ($p = 0,05$). Le MCPyV a été détecté dans 50 % des CCM composites, 92 % des CCM classiques et aucune des carcinomes cutanés non CCM. Les charges virales des CCM composites étaient significativement moins élevées ($p = 0,04$). Des HPV bêta étaient détectés dans 5 tumeurs composites et 3 CCM classique[43].

Conclusion :

Le MCPyV est souvent présent au sein des CCM composites et constitue probablement un élément clé de leur oncogenèse. Les faibles charges virales observées et l'absence de détection immunohistochimique du virus expliquent probablement les résultats discordants des publications antérieures.



V. Etude clinique du carcinome à cellules de Merkel

1. Définition :

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée appartenant au groupe des carcinomes neuroendocrines. C'est une tumeur rare [44]. Elle survient principalement chez le sujet âgé avec une moyenne d'âge de 60 ans (15-92 ans), aucun cas n'est décrit chez l'enfant. La tumeur intéresse quasi exclusivement les sujets de race blanche sans prédominance de sexe [45]. L'incidence réelle du CCM est inconnue, elle est évaluée à 0,45 cas pour 100000 en 2002 aux Etats- Unis [46].

L'incidence du carcinome de Merkel est en augmentation et aurait triplé au cours des 20 dernières années [47].

2. Carcinome de Merkel et génétique :

Une délétion du bras court du chromosome1, une anomalie d'expression du gène suppresseur de tumeur Rb1 et de L-Myc, une mutation de PDGFR-alpha, une surexpression de bcl-2 ont été observés[48].

3. Facteurs favorisants :

Les causes exactes du CCM restent inconnues. Cependant un certain nombre de facteurs de risque associés au développement du CCM a été identifié :

- Age supérieur à 65 ans
- Peau claire (phototype I/II)

- Antécédent d'exposition solaire importante
- Immunodépression (ex : transplantation rénale/cardiaque, VIH)

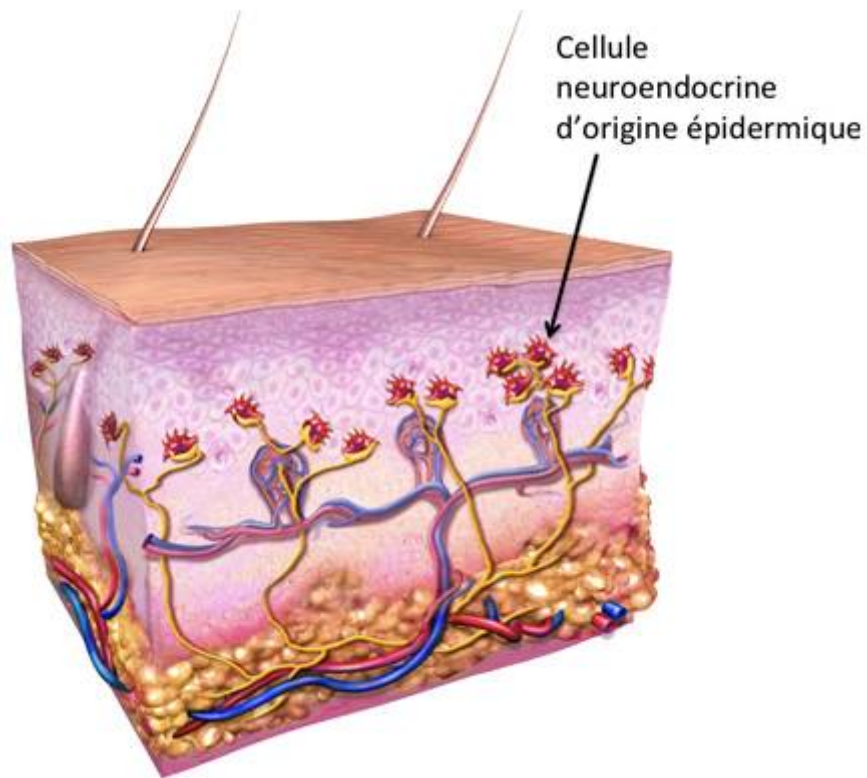


Figure 6 : Cellule neuroendocrine épidermique [49]

Les données concernant l'épidémiologie du carcinome à cellules de Merkel proviennent d'une étude portant sur 1034 patients de Agelli et al, parue en 2003. L'âge médian des patients était de 74 ans. La localisation la plus fréquente était la tête suivie des bras. Au moment du diagnostic la moitié des patients avait seulement une atteinte cutanée, alors que l'autre moitié avait déjà des localisations à distance.

Carcinome à cellules de Merkel et âge :

Le nombre de cas de CCM augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 74 ans, et 75% des patients ont plus de 65 ans. L'incidence du CCM est un peu supérieure chez les hommes comparés aux femmes. Le sexe masculin et l'âge avancé sont donc des facteurs de risque.

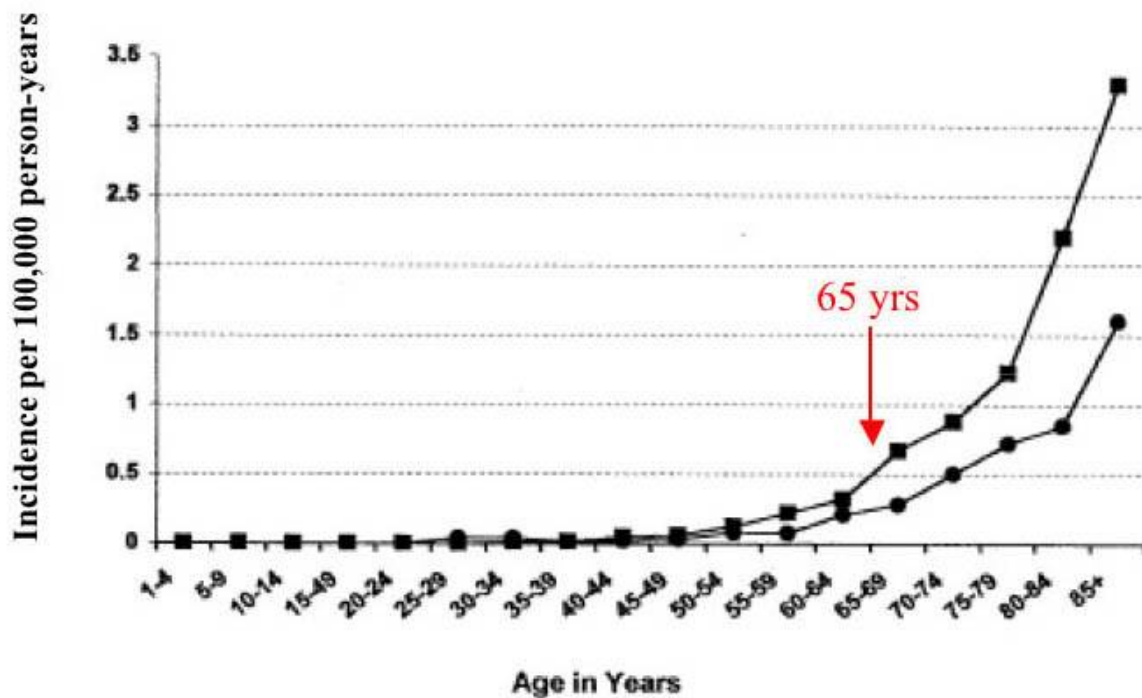


Figure 7 :Incidence de carcinome a cellules de Merkel en fonction de l'âge [50]

Carcinome à cellules de Merkel et soleil :

Il semblerait que le rayonnement ultraviolet joue un rôle important dans la pathogénie du CCM. (Voir schéma ci-dessous). Ce cancer est le plus souvent retrouvé sur les zones photo-exposées (tête et cou, bras), chez des patients âgés ayant un phototype clair, qui peuvent aussi avoir d'autres cancers cutanés photo-induits. On observe plus de CCM dans les pays ensoleillés. Ainsi, un antécédent d'exposition solaire importante est un facteur de risque de CCM.

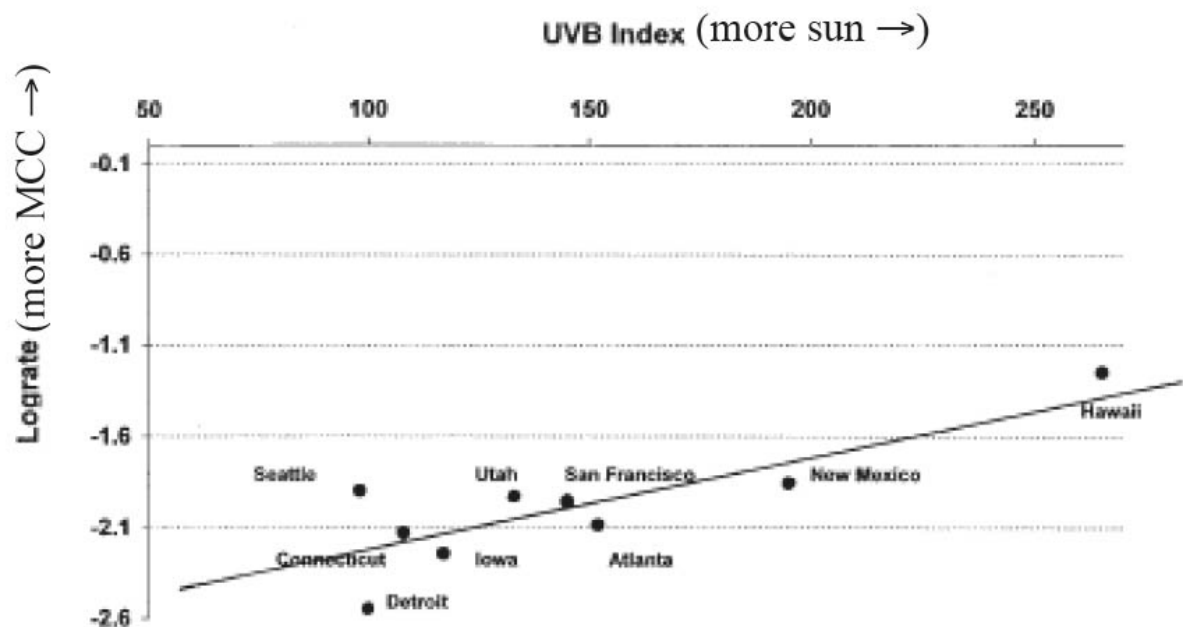


Figure 8 : exposition solaire et carcinome à cellules de Merkel [51]

Système immunitaire et carcinome à cellules de Merkel [52, 53] :

Le CCM est favorisé par l'immunosuppression, comme l'infection par le VIH ou les traitements immunosuppresseurs associés à la transplantation d'organe. Le risque de développer un CCM est 8 fois plus important chez les patients infectés par le VIH, et 10 fois plus important chez les patients transplantés. Ces patients immunodéprimés ont non seulement un risque plus élevé de développer un CCM, mais présentent également un pronostic plus sombre.

4. SymptomatoLOGIE :

Le CCM se présente typiquement comme un nodule sous-cutané non douloureux, érythémateux, lié au plan superficiel, sur le visage ou le cou d'une personne de peau claire et d'âge avancé.

Le CCM peut toutefois prendre un aspect kystique, ou de plaques. Des lésions satellites peuvent également être présentes lors du diagnostic. La couleur du CCM peut également varier, allant du rose-rouge classique au bleu/violacé en passant par des couleurs plus proches de celle de la peau normale (chair/chamois).

Enfin, la localisation du CCM peut aussi varier. Typiquement, on le trouve en zone photo-exposée, surtout sur le visage (visage et cou représentent plus de 50% des cas), mais on l'observe également, en ordre décroissant, sur les extrémités, le tronc et les fesses[54].

Pour détecter et diagnostiquer de manière précoce son apparition, il faut prendre en compte les antécédents personnels et familiaux du patient et réaliser un examen physique complet, en se servant de tests et procédures pour examiner et détecter les grosseurs ou les taches d'aspect anormal dans leur couleur, leur taille, leur forme ou leur texture. Il faut aussi observer la taille, la forme et la texture des ganglions lymphatiques. Quelques analyses d'images peuvent aider à les identifier.

Tableau I :Acronyme AEIOU en anglais [55]

A = asymptomatic

E = expanding (rapidité d'extension)

I = immunosuppressed

O = old (patient)

U = UV exposed skin

A = asymptomatic E = expanding (rapidly) I = immunosuppressed	O = old (patient) U = UV exposed skin
--	--



Figure 9 :A. Carcinome à cellules de Merkel chez une patiente de 92 ans, prenant la forme d'une tumeur exophytique érythémateuse couverte de télangiectasies, au niveau du cou. **B.** Carcinome de Merkel chez un patient âgé de 80 ans, se présentant sous la forme de plusieurs nodules érythémateux avec érosion sur l'avant-bras.[55]



Figure 10 :Carcinome de Merkel de la face [56]



Figure11 :Localisation du carcinome de Merkel sur la lèvre supérieure [57]



Figure12 :Tumeur infiltrant la face postérieure du cou [58]



Figure13 : Carcinome de Merkel primitif de la joue [59]



VI. Diagnostic du carcinome à cellules de Merkel

1. Biopsie du ganglion sentinelle [60-62] :

Le diagnostic du CCM est avant tout histologique et immuno-histochimique. En cas de suspicion clinique, il est donc conseillé de pratiquer une biopsie excisionnelle, aussi rapidement que possible. Idéalement, cette première intervention permet l'exérèse totale, sans marge initiale. Prendre des marges d'emblée peut en effet être contre-productif, au cas où on déciderait de pratiquer une recherche du ganglion sentinelle : Très faiblement invasive, avec un minimum de risque d'effets adverses, cette technique est très importante pour déterminer le pronostic car à partir des ganglions lymphatiques les cellules peuvent facilement inonder les vaisseaux lymphatiques, passer dans la circulation générale et envahir l'organisme. Ces ganglions sont de petits nodules situés dans le système lymphatique où se forment les lymphocytes (globules blancs) et qui filtre la lymphe (liquide incolore contenant des globules blancs et qui draine les tissus au moyen des vaisseaux lymphatiques dans le torrent circulatoire).

Que se passe-t-il au cours de la biopsie du ganglion sentinelle ?

Pour pratiquer une telle biopsie, l'équipe médicale commence par identifier (en les localisant) les nodules lymphatiques en utilisant une technique connue sous le nom de **lymphoscintigraphie** ou de **cartographie lymphatique**. On injecte un marqueur radioactif et/ou un colorant bleu au siège de la tumeur, puis le marqueur et le colorant voyagent dans le système lymphatique emportant les vaisseaux de la tumeur vers l'aire lymphatique correspondante. Un instrument qui détecte le marqueur cartographie le chemin emprunté par la tumeur vers le ganglion sentinelle, de un à trois nodules dans le territoire ganglionnaire. Les cellulaires cancéreuses émanant de la tumeur suivront probablement la même voie.

Le chirurgien extrait le ganglion sentinelle qu'on adresse au laboratoire, à la recherche de cellules anormales.

Si la biopsie révèle leur existence, le chirurgien procède alors à un curage ganglionnaire de la région, ou dans certains cas, préconise la radiothérapie.

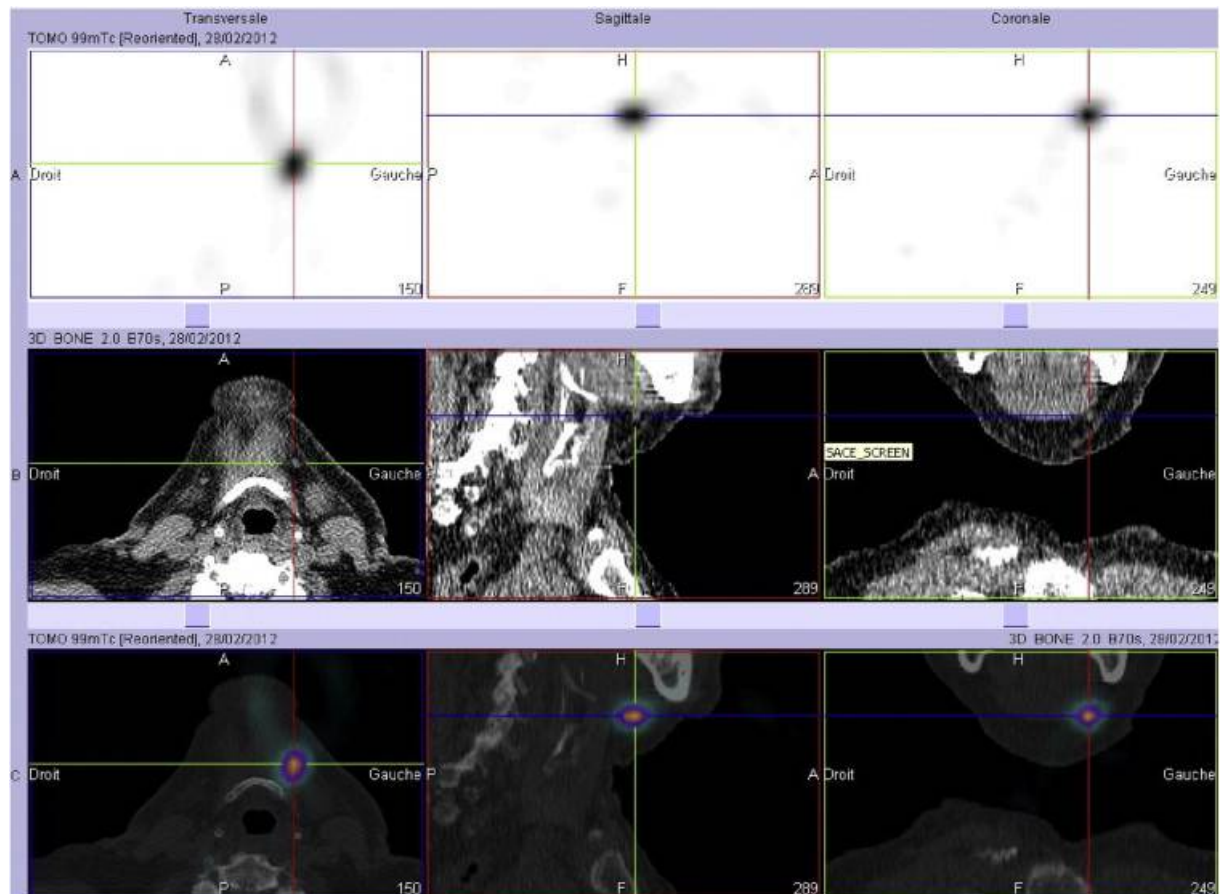


Figure14 : Lymphoscintigraphie associée au scanner 3D pour la localisation anatomique des ganglions sentinelles. A : 99mTc lymphoscintigraphie.B : Scanner 3D .C : Fusion des images de scanner et lymphoscintigraphie [63].

Bénéfices de la biopsie du ganglion sentinelle :

L'attitude du corps médical n'est pas unanime sur la nécessité de pratiquer une biopsie du ganglion sentinelle et de procéder au curage ganglionnaire régional. Toutefois, on pense que le marquage des lymphatiques et du ganglion sentinelle sont utiles pour des raisons importantes. En effet :

- Le marquage identifie la région où le carcinome à cellules de Merkel à la plus grande probabilité de se montrer invasive.
- Le ganglion sentinelle biopsié révèle des micro métastases invisibles à l'œil nu et non détectables par les examens physiques standards. Les résultats de la biopsie du ganglion sentinelle permettent de déterminer un pronostic : en cas de négativité, les patients ont environ 80% de chances de survivre 5 ans, en cas de positivité, les patients n'ont que 50% de chances de survie dans les 5 ans.
- Les résultats de la biopsie permettent également d'évaluer le stade d'évolution du cancer et de décider l'instauration d'un autre traitement.
- Le curage ganglionnaire et/ou la mise en œuvre d'un traitement radiothérapique prévient les rechutes locales.

Le diagnostic histologique est actuellement bien codifié. Il repose sur un aspect de tumeur basophile très cellulaire composée de petites cellules avec peu de cytoplasme et des noyaux denses et ronds, disposées de manière diffuse, ou trabéculaire, ou en thèques en HE (hématoxyline-éosine)).Il est indispensable, devant cette histologie, de réaliser des marquages pour la cytokératine 20, qui présente une expression paranucléaire ponctiforme caractéristique dans 89-100% des CCM, et qui n'est que rarement positive dans les carcinomes

spinocellulaires. Les cellules tumorales sont aussi positives pour les granules neuroendocrines (synaptophysine et chromogranine).

Il est également justifié de s'appuyer sur les colorations S100 (protéine S100) et Melan A pour exclure la présence d'un mélanome, en particulier un amélanotique.

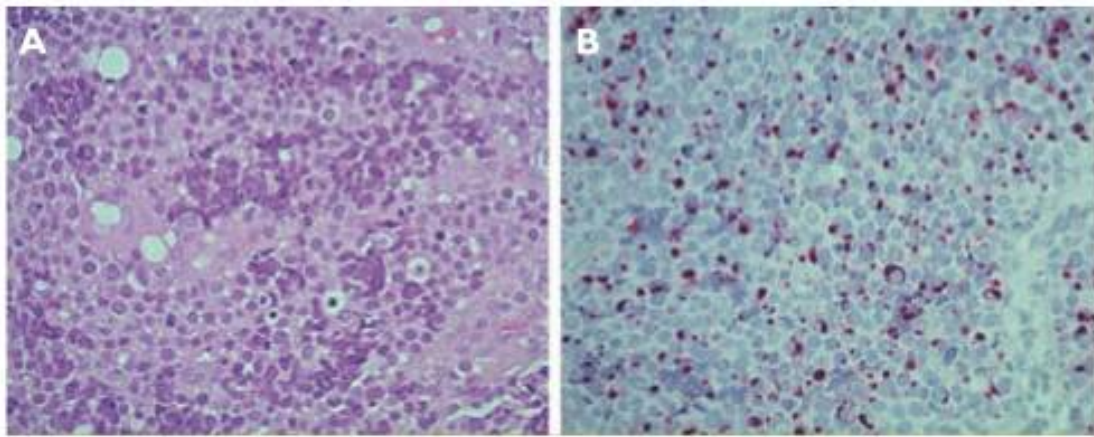


Figure15[55] :A. Histologie (hématoxyline-éosine)) du carcinome à cellules de Merkel montrant les amas de petites cellules basophiles monomorphes avec des noyaux hyperchromatiques et présence de nombreuses mitoses.B.Immunomarquage de la cytokératine 20 montrant une expression paranucléaire ponctiforme typique.

2. Immunohistochimie :

Des colorations spéciales sont utilisées pour différencier spécifiquement le CCM d'autres types de cancers comme le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPPC), les lymphomes, et le mélanome, chacun de ces cancers étant caractérisé par un profil de marquage spécifique.

Le CCM est positif pour les cytokératines de bas poids moléculaire (AE1/AE3), CK 20 et neuron-specific enolase (NSE), il est négatif pour CK7, TTF-1(positif dans le cancer pulmonaire à petites cellules), (LCA) (positif dans les lymphomes) et pour la protéine S100 (positive dans le mélanome).

Tableau II: Caractéristiques immunohistochimique du carcinome de Merkel et des tumeurs ressemblantes (marqueurs)

Tumeur	AE1/AE3	CK20	NSE	CK7/TTF1	LCA	S100
CCM	+	+	+	-	-	-
CBPPC	+	-	+	+	-	-
MALANOME	-	-	+	-	-	+
LYMPHOME	-	-	-	-	+	-



***VII.* Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel clinique est principalement constitué par le mélanome amélanotique, les tumeurs annexielles et vasculaires (y compris le botryomycome), le dermatofibrome, les carcinomes épidermoïdes, certains sarcomes et les métastases cutanées d'un cancer viscéral.

Tableau III : Comparaison du carcinome de Merkel avec le mélanome et le carcinome spinocellulaire [55]

	Carcinome spinocellulaire	Carcinome à cellules de Merkel	Mélanome
Origine cellulaire	Origine épithéliale	Origine épithéliale	Origine crête neurale
Etiologie	UV, HPV	MCV, UV	BRAF, UV, autres
Facteur de risques	• Age > 50 ans • Immunosuppression • Peau claire	• Age > 50 ans • Immunosuppression • Peau claire	• Age > 20 ans • Immunosuppression • Peau claire
Croissance	Lente	Rapide	Lente/rapide
Métastases locales	Rares	Fréquentes	Fréquentes
Métastases lymphatiques	Tardives	Précoces	Précoces
Marqueurs	Kératines (pan/CK5, 6)	Kératines (CK20)	Melan A, S100
Facteur pronostique positif	?	Infiltrat CD8 intratumoral	Infiltrat CD8 intratumoral



***VIII.* Bilan d'extension**

1. Clinique :

Un examen clinique complet de l'ensemble du téguments (y compris la recherche d'autres cancers cutanés induits par les ultraviolets) et de toutes les aires ganglionnaires, ainsi qu'un examen général à la recherche de métastases à distance, sont indispensables au moment du diagnostic positif de CCM .

2. Radiologique :

Les principaux intérêts de l'imagerie sont de préciser la taille exacte de la lésion, sa localisation, ses rapports anatomiques et l'envahissement locorégional (vasculaire, osseux...). Ce bilan initial est réalisé par scanner ou IRM. L'imagerie peut paraître peu spécifiques mais quelques éléments sont plus fréquemment rencontrés dans cette tumeur et peuvent aider au diagnostic.

2.1. Echographie :

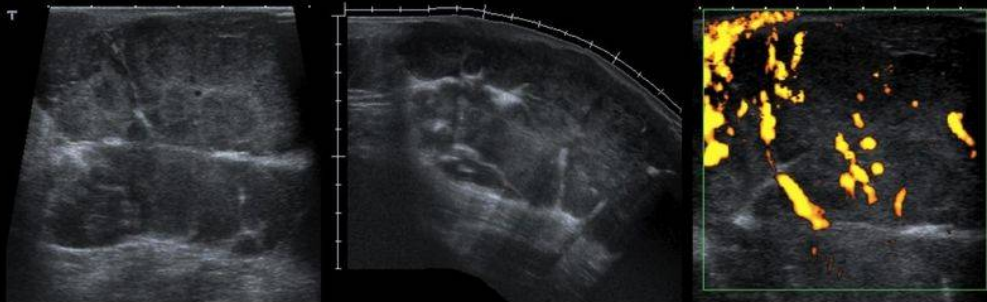
Cette modalité d'imagerie permet la caractérisation tumorale initiale mais également l'évaluation du statut ganglionnaire. Ainsi, pour les ganglions de la région de la tête et du cou, la différence bénin/malin peut être faite dans 89 à 94% des cas. , la lésion est solide, hypoéchogène avec plus ou moins de transmission acoustique postérieure, sans calcification.

Elle permet également la réalisation de biopsies écho guidées de la masse principale ou des adénomegalies.

6. Illustrations

Cas n° 3

Aspect échographique : lésion solide, non calcifiée et hypoéchogène avec plus ou moins de transmission acoustique postérieure.



Femme 62 ans. Tumeur de l'avant bras.
Masse tissulaire, hypoéchogène lobulée, située au sein du derme.
Hypervascularisation au doppler.

11

Figure 16 : Aspect échographique d'un carcinome de Merkel de l'avant-bras [64]

2.2. Scanner thoraco abdomino pelvien

Est dans tous les cas, on retrouve parfois une infiltration de la graisse (« fat stranding ») avec des réticulations linéaires. Cet aspect serait secondaire à un engorgement ou à un œdème dû à une invasion lymphatique, la tumeur est bien limitée.

Elle est spontanément iso dense ou légèrement hyperdense par rapport au muscle et se rehausse après injection de produit de contraste. L'hyperdensité spontanée pourrait être expliquée par une grande cellularité ou la présence de sang. La lésion peut contenir une zone de nécrose centrale et il n'existe pas

calcification. Dans le tissu sous-cutané proche de la tumeur principale ou dans l'aire de drainage, il peut être observé des nodules satellites alignés par rapport à la masse principale. Les nodules satellites sont arrondis, à bords lisses ou lobulés, spontanément iso denses à hyperdenses et ils mesurent de 2 à 7cm. Anderson et al, ont confirmé en anatomopathologie que les nodules sous-cutanés satellites correspondent à une extension tumorale avec lymphangite carcinomateuse.

2.3. Imagerie par résonnance magnétique :

Existe néanmoins des éléments devant faire suggérer le diagnostic. Tout comme au scanner, on retrouve en effet une infiltration de la graisse (« fat stranding ») en isosignal ou hypersignal T2 à proximité de la tumeur, partant dans la graisse sous-cutanée et pouvant être en contact avec les nodules satellites. Dans l'étude d'Anderson et al, 9 patients sur 15 avaient une densification réticulaire sous-cutanée et 5 patients sur 15 des nodules sous-cutanés alignés. Le signal de la tumeur n'est pas caractéristique. Elle apparaît homogène de signal intermédiaire en T1 et de signal intermédiaire ou en hypersignal en T2. Lorsque la lésion est volumineuse, le signal est hétérogène en T1 et T2. Au centre de la masse, des remaniements nécrotiques et hémorragiques peuvent augmenter le signal en T2. Après injection de gadolinium, le rehaussement est massif et relativement homogène.

Les nodules satellites dans la graisse sont en hypersignal T2 tout comme les adénopathies. Ils peuvent passer inaperçus cliniquement et la détection en IRM a un impact thérapeutique avec notamment l'adaptation du champ d'irradiation. La présence de multiples nodules métastatiques est fréquente dans

les mélanomes et plasmocytomes mais ils ne sont pas alignés comme dans la tumeur à cellules de Merkel.

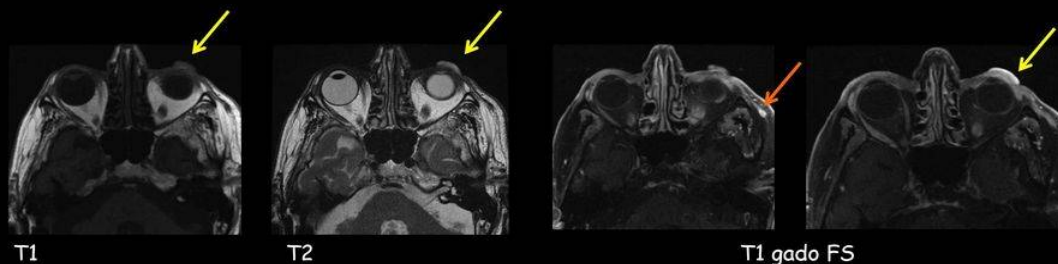
2.4. Tomographie par émission de positons:

Des publications ont suggéré une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire du PET scanner au 18FDG comparativement au scanner [65]. Il a été suggéré que cette supériorité diagnostique serait capable de modifier la classification tumorale et donc la prise en charge de certains patients[66]. Cette modalité d'imagerie est une option possible pour la réalisation d'un bilan d'extension [44, 67]. Plus récemment des études ont suggéré une supériorité diagnostique de la scintigraphie à l'octréotide comparativement au scanner [68]. Cet examen n'est cependant pas à ce jour recommandé dans la pratique quotidienne.

6. Illustrations

Cas n° 6

Nodules sous-cutanés, situés à proximité de la tumeur principale ou dans l'aire de drainage,
Alignés par rapport à la lésion principale, à bord lisses ou lobulés, arrondis, mesurant de 2 à 7cm.
Isodenses à hyperdenses au scanner. Hypersignal T2 en IRM.
Se rehaussant après injection de produit de contraste.



Homme de 83 ans. Lésion de la paupière gauche avec nodule à proximité de la lésion ayant les mêmes caractéristiques que la lésion principale.
Hyposignal T1, hypersignal T2 et rehaussement intense.

15

Figure17:Aspect du carcinome Merkel en Imagerie par résonnance magnétique[64]

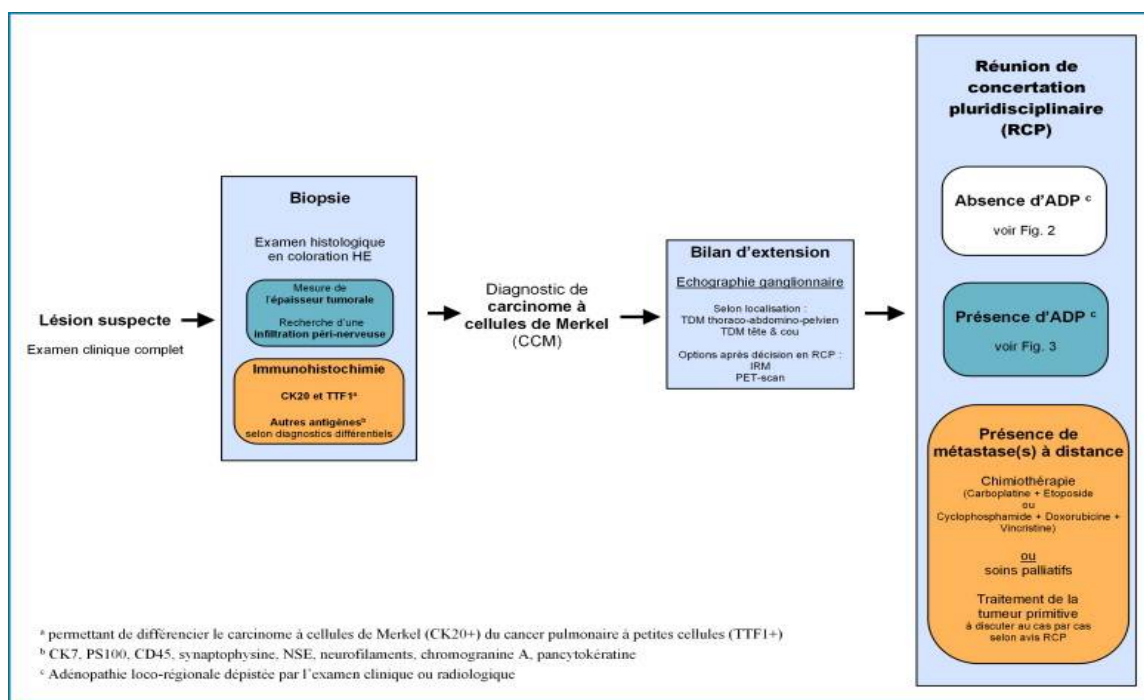


Figure 18 : Prise en charge initiale du carcinome à cellules de Merkel[69]



IX. Evaluation et évolution

Le staging du CCM se base sur la classification TNM (T = taille de la tumeur primaire N = atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques («Nodes» en anglais) M = présence éventuelle de métastases) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Afin de l'établir, il convient d'avoir une approche planifiée, comportant dès le départ une investigation clinique, chirurgicale et d'imagerie, à mettre en relation avec la sévérité et l'agressivité de la tumeur. L'investigation clinique se base sur l'observation de la tumeur primaire, notamment son extension (taille et invasion des structures sous-jacentes), la présence de lésions satellites (locales ou locorégionales) ou ganglionnaires. Elle peut s'appuyer sur des examens d'ultrasonographie, afin de mieux préciser l'extension locale.

Dans les cas d'une maladie *a priori* localisée (pas de métastases suspectées), il est actuellement recommandé de pratiquer la dissection du ganglion sentinelle. La pertinence de cet examen va dépendre de la possibilité de trouver le ganglion drainant la zone de la tumeur, ce qui nécessite de le pratiquer avant qu'une excision large ou une reprise chirurgicale ne modifie le drainage lymphatique. Un CT (computed tomography) scan thoraco-abdominal, qui sert de point de comparaison initial, est effectué dans la majorité des cas. Il peut être utile d'élargir cet examen pour inclure la région céphalique, afin de préciser l'extension locale de la tumeur.

Si par contre, on est en face d'une atteinte patente des ganglions (adénopathie(s) palpable(s)), on pourra préciser l'extension ganglionnaire par une ponction à l'aiguille fine, sous guidage ultrasonographique. Il faut toutefois garder en mémoire que si la spécificité de cet examen est bonne, sa sensibilité est basse. En fonction du degré de suspicion, on effectuera donc une dissection

ganglionnaire malgré une ponction négative. En cas d'atteinte claire des ganglions, on recherchera activement la présence de métastases viscérales, grâce à l'imagerie. Plusieurs techniques sont ici utiles, souvent en combinaison. Un examen corps entier par CT, une IRM céphalique et cervicale, ou un CT combiné à la tomographie à émission de positron (PET-CT) peuvent chacun avoir leur place dans le staging et le suivi des patients souffrant d'un CCM, et seront discutés au cas par cas. L'ensemble de ces examens sera utile aussi bien pour établir le staging de la maladie, que pour définir la stratégie thérapeutique en conséquence, ainsi que le suivi à court et moyen termes.

FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le staging est corrélé précisément avec le pronostic de survie. Il convient d'y ajouter l'état de santé du patient, en particulier les comorbidités qui pourraient empêcher la mise en place d'un traitement efficace (contre-indications à la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). Enfin, une mention spéciale doit être faite concernant l'immunosuppression. En effet, toute atteinte diminuant l'efficacité des lymphocytes T (en particulier les CD8) est un facteur important de survenue du MCC, mais aussi de mauvais pronostic. Une étude récente a également montré que la présence de cellules CD8 dans le CCM est un facteur de bon pronostic indépendant. Ceci pourrait être dû à la capacité de certains CCM de limiter l'expression des intégrines (en particulier l'E-sélectine, importante au homing par le CLA (cutaneous lymphocyte antigen)) présent à la surface des vaisseaux irriguant la tumeur. Ces intégrines sont en effet essentielles à l'extravasation des lymphocytes, limitant de ce fait leur accès à la tumeur. Cette découverte récente suggère fortement que le CCM mériterait de

bénéficier des approches thérapeutiques visant à renforcer la réponse hôte contre tumeur.

Il est généralement reconnu que l'indice de Breslow, qui mesure l'épaisseur de la tumeur en millimètres, n'est pas un bon facteur pronostique du risque de métastases locale et à distance. Toutefois, il faut prendre cette information avec circonspection. L'indice de Breslow est en effet un facteur pronostique puissant, dans le contexte du mélanome, principalement pour les indices bas. Par exemple, il y a très peu de différences de pronostic entre des mélanomes de Breslow 15 ou 25 mm, car le pronostic est mauvais dans les deux cas. La différence est beaucoup plus sensible pour les indices bas (< 1 mm vs > 4 mm). Or, grâce au progrès dans la détection précoce du mélanome, amené notamment par la dermatoscopie, il est fréquent de pouvoir exciser des mélanomes de faible épaisseur. Il en va autrement dans le contexte du CCM. Ceci est peut-être lié à la moins grande attention qui lui est portée et à l'âge des patients, mais beaucoup plus certainement au fait que des critères cliniques diagnostiques des formes débutantes ne sont pas encore connus. Vu la relative rareté du CCM, il n'est pas sûr que nous arrivions à développer de tels critères dans un avenir proche. Il est donc probable que dans les prochaines années on continue à diagnostiquer cette tumeur à des stades déjà (trop) avancés. Il est à espérer que des techniques d'imagerie non invasives, de type microscopie confocale, pourront permettre un screening plus agressif et ainsi plus rapide dans le futur.



Figure 19: Récidive cutanée et ganglionnaire d'un carcinome de Merkel primitif [70].

Tableau IV: Classification TNM du carcinome de Merkel [55]:

TNM: T=taille de la tumeur primaire N=atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques («Nodes» en anglais) M=présence éventuelle de métastases; AJCC: American Joint Committee on Cancer.
Tumeur (T) Tx: la tumeur primaire ne peut être déterminée T0: absence d'évidence de tumeur primaire (présentation métastatique) Tis: in situ T1: dimension maximale de la tumeur ≤ 2 cm T2: dimension > 2 cm, mais ≤ 5 cm T3: > 5 cm T4: invasion locale des structures sous-cutanées (fascia, muscle, cartilage, os)
Ganglions lymphatiques drainants (N=nodes) Nx: le statut nodal ne peut être investigué N0: absence de métastase régionale: cN0: évaluation clinique, ultra-sonographique ou radiographique (CT); pN0: absence après évaluation histologique (SLND) N1: Métastases régionales: N1a: micrométastases; N1b: macrométastases N2: métastases en transit
Métastases (M) M0: absence de métastases à distances M1: métastases: M1a: cutanées, sous-cutanées, ganglions à distance; M1b: pulmonaires; M1c: tout autre site

Tableau V : Classification du comité américaine du cancer[55]

T	N	M	Stade
Tis	No	M0	0
T1	pN0	M0	IA
T1	cN0	M0	IB
T2/3	pN0	M0	IIA
T2/3	cN0	M0	IIB
T4	N0	M0	IIC
Tout T	NIa	M0	IIIA
Tout T	NIb/N2	M0	IIIB
Tout T	Tout N	M1	IV

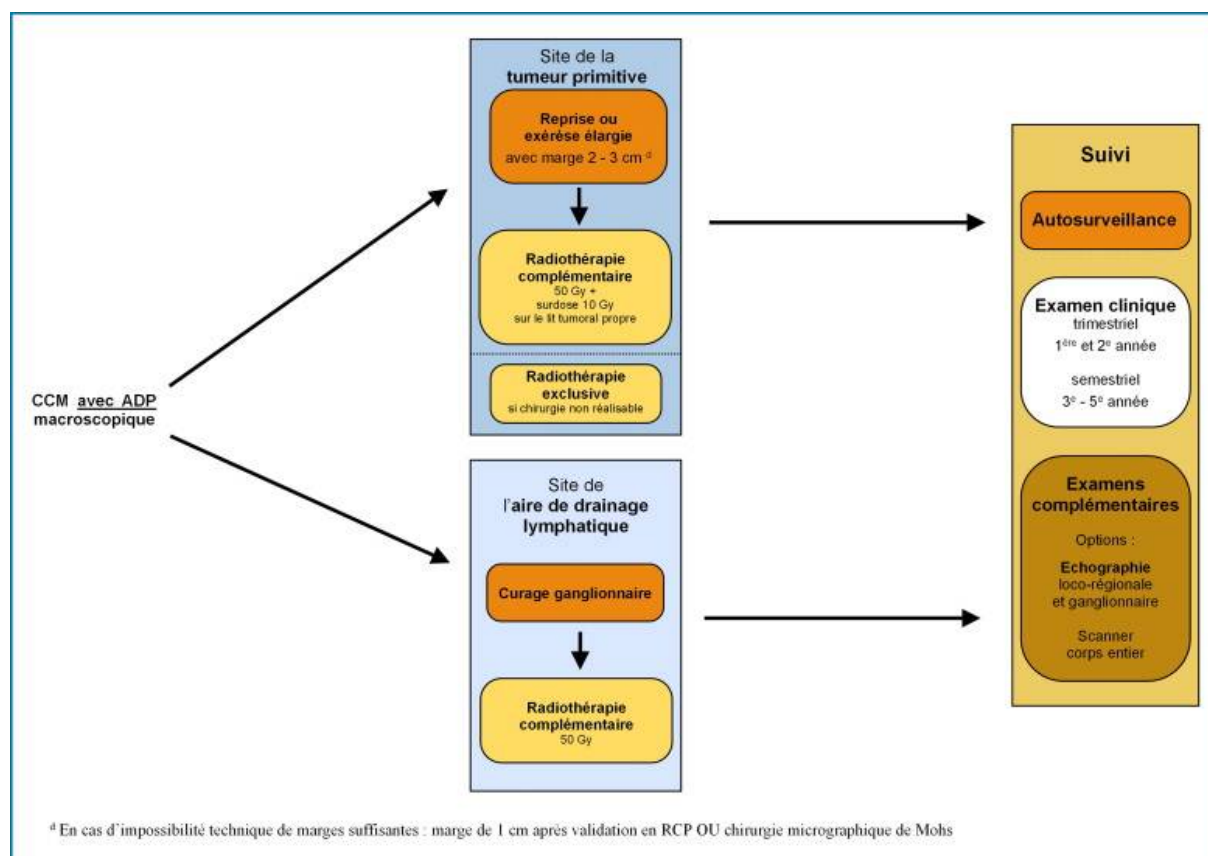


Figure 20 :Arbre décisionnel pour les carcinomes à cellules de Merkel avec adénopathies palpables [69]



X. Traitements

1. Buts thérapeutique :

Le traitement du CCM dépend de beaucoup de facteurs, et doit être adapté à chaque patient. Les critères les plus importants sont certainement le stade de la tumeur (staging AJCC) et l'état du patient (comorbidités), qui limite souvent les possibilités de traitements. Toutefois, de manière générale, il est admis que la chirurgie (exérèse) avec radiothérapie adjuvante locorégionale peut servir de point de départ dans la discussion de la prise en charge des patients souffrant d'un CCM.

2. Moyens :

Le traitement est basé sur le stade de la maladie. Il existe 5 traitements principaux :

2.1. Exérèse chirurgicale élargie de la lésion primitive :

Le but est de limiter au maximum le risque de récurrence loco-régionale et/ou à distance. Le CM doit être retiré avec des marges saines confirmées par l'analyse histologique. Comme c'est indiqué plus bas, même avec des marges de 1 à 2 cm, la chirurgie seule a un taux de récurrence jusqu'à 42% en fonction des études. Le taux de récurrence peut être divisé par 2 avec la radiothérapie externe complémentaire.

L'exérèse complète du CCM est souhaitable et devrait être proposée dans la grande majorité des cas. Ceci n'est de loin pas toujours possible, vu que la tumeur est fréquemment située sur le visage, proche de structures nobles, ou s'observe chez des patients dont les comorbidités ne permettent que difficilement une chirurgie ample (sénilité, anesthésie générale impossible).

Dans ce contexte, la chirurgie de Mohs (en particulier la Slow-Mohs), peut apporter un réel avantage[71]. Cette chirurgie permet de vérifier de manière optimale que l'excision est totale avant de fermer la plaie, ce qui permet à la fois une meilleure sécurité et une épargne en tissus sains. Ce dernier élément peut être très important lorsque la tumeur se situe près de structures dont l'excision entraînerait une gêne fonctionnelle (ou cosmétique) trop importante (paupières, nez, lèvres, oreilles). Une reprise chirurgicale de la zone est justifiée par le caractère agressif de la tumeur et le risque élevé de métastases locorégionales. Des marges larges, autrefois la norme, ne sont plus recommandées, car des études montrent qu'elles n'apportent aucun bénéfice. Afin d'améliorer le résultat esthétique, le chirurgien est susceptible de réaliser une exérèse en forme de fuseau. Ainsi, la longueur de la cicatrice doit être approximativement 3 fois la taille de la tumeur initiale.

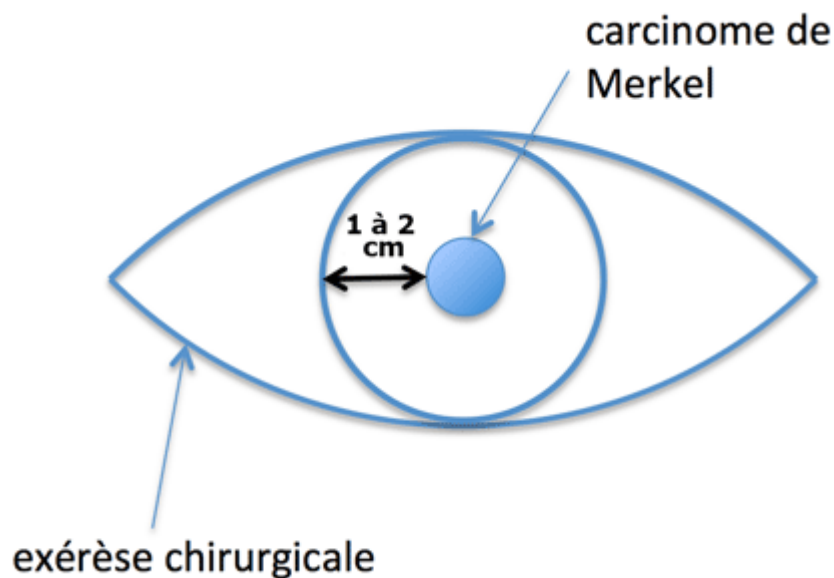


Figure 21 : Exérèse chirurgicale élargie de la lésion initiale [72]

2.2. Curage ganglionnaire :

Permet d'enlever les ganglions lymphatiques qui pourraient contenir du cancer. On y a recours quand le médecin peut sentir au toucher que les ganglions sont enflés ou qu'une biopsie du ganglion sentinelle révèle que ce ganglion est cancéreux. On peut faire le curage ganglionnaire après avoir enlevé la tumeur primitive.

2.3. Radiothérapie externe :

La place de la radiothérapie (RT) est plus débattue[71, 73]. La plupart des grands centres la pratiquent et la recommandent, bien que les arguments scientifiques manquent (les études étant de petits calibres et non randomisées). Toutefois, plusieurs études soulignent son utilité, aussi bien en adjuvant de la zone d'excision que dans la zone de drainage lymphatique, et elle est actuellement recommandée, au niveau ganglionnaire, hormis lorsque le ganglion sentinelle est négatif[74]. Ceci est vrai également pour les stades débutants, car le risque de métastases ganglionnaires est déjà très élevé au premier stade de la classification AJCC[75]. Des études suggèrent même que la radiothérapie à but curatif peut être une option chez des patients inopérables. On gardera en mémoire que la chirurgie est beaucoup plus difficile dans des zones irradiées. Ceci peut avoir son importance en cas de récurrence locale, une considération à prendre dès le départ de la planification de la stratégie thérapeutique. Il n'y a pas d'étude permettant de définir la dose de RT optimale, vu le faible nombre de cas décrits, les doses généralement appliquées variant de 45 à 60 Gy en adjuvant, et de 51 à 60 Gy lorsque la chirurgie ne peut être complète[71]. Une étude récente suggère une réduction des récurrences ganglionnaires après RT avec un effet dose-

réponse en dessous de 50 Gy en néoadjuvant (maladie indétectable), et au-dessus de 55 Gy pour une maladie progressive[76].

Elle consiste en un rayonnement dont les particules sont capables de détruire les cellules cancéreuses. La zone irradiée ou champ d'irradiation comprend le site tumoral ainsi qu'une petite marge de tissu normal adjacent. Les rayons endommagent le matériel génétique de la cellule cancéreuse empêchant ainsi la croissance tumorale, mais aussi celle des cellules du tissu sain. La radiothérapie adjuvante est utilisée pour détruire les cellules tumorales résiduelles non cliniquement décelables après l'exérèse chirurgicale.[77]

Nous recommandons de faire de la radiothérapie sur le lit tumoral ainsi que sur l'aire ganglionnaire de drainage éventuellement. Cette recommandation est basée sur un certain nombre d'études montrant une amélioration du contrôle de la maladie avec la radiothérapie [78].

Notre analyse de la littérature montre une amélioration significative du taux de récurrence locale et régionale mais pas de la survie. Quand l'exérèse élargie n'est pas possible, une étude récente suggère que la radiothérapie seule peut être aussi efficace que l'association chirurgie-radiothérapie. Ces données suggèrent un rôle important de la radiothérapie sur le lit tumoral et l'aire ganglionnaire de drainage pour les stades I, II et III. La dose délivrée est mesurée en Gray (Gy). La dose totale délivrée doit être supérieure ou égale à 50 Gy. La dose totale est fractionnée en séances de 10-15 minutes 5 jours par semaine sur 5 semaines habituellement[79].

2.4. Chimiothérapie :

De nombreuses études se sont penchées sur la place de la chimiothérapie dans la prise en charge du CCM, mais pour la plupart dans le cadre de petites séries, ce qui est expliqué par la faible prévalence de la maladie. La tendance a été de transposer les chimiothérapies utilisées contre le carcinome à petites cellule du poumon, une stratégie basée sur la ressemblance biochimique (neuroendocrine) de ces deux carcinomes. Les agents utilisés les plus fréquemment sont les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine), l'étoposide, la vincristine et le cyclophosphamide, généralement en combinaison. Ces différentes chimiothérapies semblent toutes avoir une efficacité, sans qu'un mélange précis ait pu faire montre d'une efficacité supérieure[71]. Les survies globales à cinq ans restent faibles, mais ceci peut être lié à l'agressivité de base de la maladie. Afin de garder une certaine objectivité, il est utile de se souvenir que ces mêmes agents ont également été utilisés dans le contexte du mélanome métastatique, avec un succès mitigé. En comparaison, les nouveaux traitements du mélanome, comme les inhibiteurs de rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF), et des signal-regulated Mitogen-activated protein kinases and extracellular kinases (MEK) sont nettement plus efficaces. Malheureusement, le CCM ne semblant pas utiliser ces voies de signalisations, il n'est pas prévu pour l'instant d'utiliser ces nouveaux agents dans le CCM[80]. Vu son incidence peu élevée, il est probable que la mise en évidence de voies de signalisations spécifiques prendra plus de temps, et retardera l'utilisation de thérapies ciblées. Il en va tout autrement pour les nouveaux traitements immuno-modulateurs. En effet, il existe depuis peu des arguments scientifiques forts pour suggérer que ces traitements seront efficaces dans le CCM (composante virale et rôle du

système immunitaire). Le pronostic de ces patients est d'ailleurs lié à la fois à la présence d'une immunosuppression (facteur négatif) et à la présence de cellules T de types CD8+ à l'intérieur de la tumeur (facteur positif)[75, 81]. Ces deux éléments suggèrent donc qu'une réponse immunitaire forte permet de limiter efficacement la prolifération tumorale. Dans ce contexte, l'arrivée en thérapeutique clinique de plusieurs immuno-modulateurs est très encourageante. C'est le cas des traitements bloquant l'activité du CTLA-4 (ipilimumab), qui permettent une rémission durable chez un sous-groupe de patients souffrant de mélanome, ou des anticorps bloquant l'activité de la molécule PD1, qui présentent des résultats préliminaires suggérant une efficacité encore supérieure. Comme le CCM ressemble par de nombreux aspects au mélanome, notamment en ce qui concerne le rôle des lymphocytes CD8 intratumoraux, il est probable que nous pourrions tester la valeur thérapeutique de ces molécules pour le CCM. Cette stratégie nous semble d'ailleurs plus rationnelle que celle visant à rapprocher le CCM des carcinomes à petites cellules pulmonaires, tant les mécanismes cellulaires menant aux développements de ces deux cancers sont différents.

Raisons pour lesquels nous ne recommandons pas la chimiothérapie adjuvante

1. Mortalité : 4 à 7 % des décès sont dus à la chimiothérapie dans le CM probablement parce que les patients sont souvent très âgés .

2. Morbidité : neutropénie : (diminution du nombre de globules blancs) survenant dans 60% des cas avec fièvre et sepsis dans 40% des cas.

3. Diminution de la qualité de vie qui peut être très sévère dans les populations âgées, incluant fatigue, chute de cheveux nausées et vomissements.

4. Résistance à la chimiothérapie : Un CM récidivant après chimiothérapie répond moins bien à une chimiothérapie ultérieure.

5. Immunité : la chimiothérapie entraîne une immunodépression alors que la qualité de la réponse immunitaire apparaît très importante dans le contrôle et la prévention du CM.

6. Pronostic apparemment moins bon : parmi les patients ayant une extension ganglionnaire il y avait un taux de survie de 60% chez 53 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, alors que le taux de survie était de 40% chez ceux recevant une chimiothérapie adjuvante. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai aléatoire et que la différence ne soit pas significative, ces constatations suggèrent qu'il n'y a pas de bénéfice sur la survie avec la chimiothérapie adjuvante[77].

A l'inverse de la situation adjuvante, la chimiothérapie semble apporter un certain bénéfice pour le carcinome de Merkel inopérable ou métastatique. Plusieurs publications ont en effet montré une réponse favorable initiale chez plus de la moitié des patients au stade IV. Malheureusement, une perte d'efficacité de la chimiothérapie est très souvent observée à plus ou moins long terme.

3. Indications :

3.1. Traitement des stades I et II :

Dans les stades I et II de la maladie, le traitement optimal associe une exérèse chirurgicale et une radiothérapie du site tumoral.

La chirurgie seule, même avec des marges de 2 à 3cm, est associée à un taux de récurrence local élevé, compris entre 25 et 45 % [82, 83]. Les données de la littérature suggèrent que le traitement associant exérèse chirurgicale et radiothérapie du site tumoral est soit supérieur soit équivalent à la chirurgie seule en termes de survie et de récurrence. Le rôle très intéressant de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des CCM semble se confirmer selon l'étude de Mojica et al, [83]. Cette étude reprend de manière rétrospective 1665 cas de CCM issus du registre Surveillance epidemiology and End Results (SEER) établi par l'Institut national du cancer américain, couvrant approximativement 26 % de la population des États-Unis. Au moment du diagnostic, 55 % des patients étaient en stade I, 31 % en stade II, et 6 % en stade III. L'intervention chirurgicale était effectuée dans 89 % des cas ($n=1487$). La survie moyenne de la cohorte était de 49 mois et le suivi moyen de 40 mois. La radiothérapie adjuvante était proposée dans 40 % des cas après chirurgie. La survie moyenne chez les patients traités par radiothérapie était de 63 mois versus 45 mois chez les patients traités par chirurgie seule. L'utilisation de la radiothérapie était associée à une augmentation de la survie globale pour les patients quelle que soit la taille de la tumeur. Ce bénéfice en termes de survie globale était d'autant plus important que les tumeurs primaires mesuraient plus de 2cm.

Pour les patients inopérables (contre-indication anesthésique, topographie ou volume de la tumeur), la radiothérapie exclusive semble donner des résultats tout à fait comparables à la prise en charge classique associant une exérèse chirurgicale suivie d'une irradiation adjuvante [79].

En dépit de la forte fréquence des métastases ganglionnaires, le curage ganglionnaire régional prophylactique n'est pas recommandé en pratique standard [84, 85].

3.2. Traitement des stades III :

Le stade III est marqué par un envahissement ganglionnaire régional clinique ou une positivité du ganglion sentinelle. La prise en charge thérapeutique inclut l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, le curage ganglionnaire de l'aire de drainage et la radiothérapie du site tumoral initial et du site ganglionnaire locorégional. L'atteinte ganglionnaire est fréquemment volumineuse et la décision opératoire doit être basée sur l'opérabilité de la masse ganglionnaire, l'état général du patient et le site de l'atteinte ganglionnaire [86]. La dose de radiothérapie habituellement utilisée au niveau du site ganglionnaire est de 50 à 60 Gy. Une chimiothérapie complémentaire a été proposée à ce stade mais n'est pas validée [60, 87, 88]. Chez les patients avec une maladie récidivante ou localement avancée et en bon état général, la radiochimiothérapie peut être discutée (radiothérapie plus cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine et vincristine ; ou cisplatine et étoposide) [89].

3.3. Traitement des stades IV :

Les métastases à distance sont fréquentes au moment du diagnostic initial. Les organes les plus souvent affectés sont le foie, l'os, le poumon, le cerveau et la peau. Le pronostic des patients atteints de métastases à distance est mauvais avec une médiane de survie de neuf mois [90]. Le traitement est purement palliatif. La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif sur les métastases osseuses, cérébrales ou cutanées. Les réponses à la chimiothérapie sont en général de courte durée et la plupart des cas décèdent [91, 92]. Le cyclophosphamide est utilisé dans 56 % des cas, les anthracyclines dans 49 % des cas et le cisplatine dans 25 % des cas [89]. En première ligne, les deux protocoles le plus souvent utilisés sont l'association carboplatine-étoposide et l'association cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine par analogie avec les cancers bronchiques à petites cellules [92]. Les taux de réponse à la chimiothérapie en première ligne chez les patients avec métastases à distance sont autour de 58 % [89].



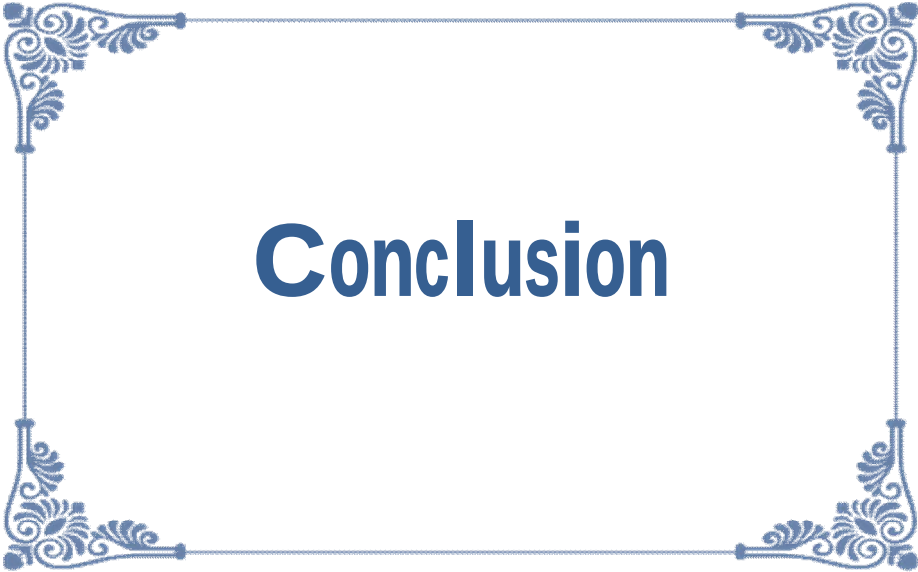
***XI.* Directives de **P**révention**

Un déficit immunitaire contribue de façon majeure au développement du CCM, il est donc important d'adopter un mode de vie saine et tout mettre en œuvre pour conserver un système immunitaire efficace. C'est ainsi qu'il est indispensable d'éviter une surexposition aux U.V., surtout si le patient a déjà présenté un CCM ou si un de ses proches a eu cette affection ou une autre variété de cancer cutané.

Voici des règles de vie indispensables :

- rechercher l'ombre, en particulier entre 10h et 16h ;
- ne pas prendre de coup de soleil ;
- éviter le bronzage et les bancs solaires ;
- protection vestimentaire, chapeau à large bord, lunettes anti U.V. ;
- utiliser des crèmes antisolaires à large spectre (UVA/UVB) avec un SPF 15 et au-delà, tous les jours, en répétant les applications. Pour ceux qui ont une activité à l'extérieur, utiliser une crème antisolaire avec un SPF 30 et au-delà, résistant à l'eau ;
- appliquer l'équivalent de 2 cuillères à soupe de crème antisolaire sur tout le corps 30 min. avant de sortir. Recommencer toutes les 2 heures ou immédiatement après avoir nagé ou après transpiration excessive ;
- tenir les nouveau-nés à l'abri du soleil. Les crèmes antisolaires doivent être appliquées au-delà du 6^e mois ;
- examiner votre peau de la tête aux pieds ;

Voir un dermatologue une fois/an pour un examen attentif de votre peau. Pour les patients qui ont déjà présenté un CCM, le suivi, après traitement, se limite à une fois par mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant les 2 années suivantes, et tous les 6 mois par la suite.



Conclusion

L'incidence du CCM est en augmentation franche, essentiellement en raison du vieillissement de la population. Le pronostic de la tumeur reste sombre malgré les progrès thérapeutiques actuels. En l'absence d'études randomisées prospectives de grande envergure, la stratégie thérapeutique optimale reste à déterminer. Deux modèles de « *guidelines* » thérapeutiques concernant la prise en charge du CCM ont cependant été établis à ce jour, le premier par un réseau d'experts nords-américains et le second par un réseau d'experts allemands avec persistance de quelques divergences de pratique. Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs rares en France, il paraît important de diriger ces patients vers des centres de référence du CCM.



Résumé

RÉSUMÉ

Titre : Rôle de *polyomavirus* de Merkel dans le carcinome à cellules de Merkel

Auteur : LAASLI Hajar

Directeur: Pr. Yessine SEKHSOKH

Mots-clés : Carcinome de Merkel, *Polyomavirus* de Merkel, cancer, virus oncogène

En **2008** le *polyomavirus* de Merkel a été identifié au sein d'une forme rare de cancer cutané, le carcinome de Merkel. Il appartient à une famille incluant des virus notoirement oncogènes chez l'animal, mais dont l'implication dans les cancers humains restait à démontrer. Cinq années après sa découverte, des informations concernant à la fois la structure, l'organisation génomique, les fonctions des protéines et le cycle de réplication du virus sont maintenant disponibles, malgré le manque de modèles d'étude *in vitro* et *in vivo*.

Bien que le *polyomavirus* de Merkel infecte de manière asymptomatique une large proportion de la population générale, l'infection virale associée au carcinome de Merkel présente des caractéristiques spécifiques permettant d'affirmer avec une quasi-certitude que le virus joue un rôle étiologique dans le développement de ce cancer, une pathologie sévère dont l'incidence est en augmentation.

ABSTRACT

Title: Merkel Cell *Polyomavirus* role in Merkel Cell Carcinoma

Author: LAASLI Hajar

Supervisor: Prof. Yessine SEKHSOUKH

Keywords: Merkel Cell Carcinoma, Merkel Cell *Polyomavirus*, cancer, oncogenic virus

In **2008** Merkel's *polyomavirus* was identified in a rare form of skin cancer, Merkel's carcinoma. It belongs to a family including viruses notoriously oncogenes in animals, but whose involvement in human cancers remained to be demonstrated. Five years after its discovery, information on both the structure, genomic organization, protein functions and virus replication cycle is now available, despite the lack of in vitro and in vivo study models.

Although Merkel's *polyomavirus* infects a large Proportion of the general Population asymptotically, the viral infection associated with Merkel's carcinoma has specific characteristics that can be said with a nearcertainty that the virus plays a causal role in the development of this Cancer, a severe pathology whose incidence is increasing.

ملخص

العنوان: دور فيروسات ميركل التورامية في سرطان الخلايا البشرية ميركل

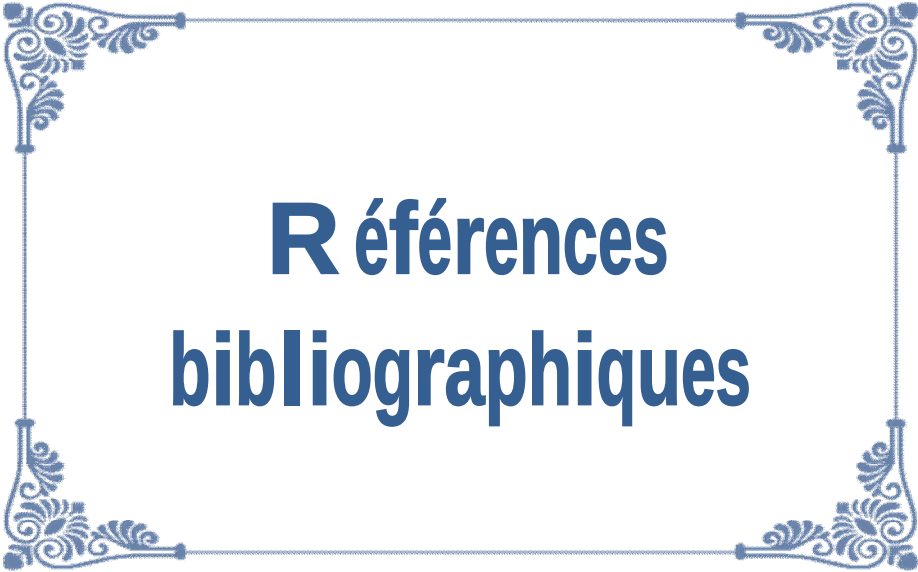
المؤلف: هاجر العسلي

المشرف: البروفيسور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: سرطان ميركل، فيروسات ميركل، سرطان، فيروس الجين الورمي

في سنة 2008 تم التعرف على الفيروس التورامي ميركل على شكل سرطان الجلد النادر، سرطان ميركل. ينتمي الفيروس التورامي الى عائلة الفيروسات المشهورة بالجين الورمي في الحيوانات، ولكن مشاركتها في سرطانات الإنسان لا يزال يتعين إثباته. بعد خمس سنوات من اكتشافه، المعلومات المتعلقة بكل من الهيكل والتنظيم الجينومي ووظائف البروتينات ودورة تكرار الفيروس هي الآن متاحة، على الرغم من عدم وجود نماذج الدراسة في المختبر وفي الجسم الحي.

على الرغم من أن الفيروس التورامي ميركل يصيب دون أعراض نسبة واسعة من عامة السكان، العدوى الفيروسية المرتبطة بسرطان ميركل له خصائص محددة تسمح بتأكيد مع اليقين الظاهري أن الفيروس يلعب دورا مسببا تطور هذا السرطان، وهو مرض شديد في زيادة مستمرة.



Références bibliographiques

- [1] **Parkin D.M.** The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International journal of cancer*; 2006; **118**(12): 3030-44.
- [2] **Du-Thanh A, Guillot B.** Polyomavirus et tumeur de Merkel. *Oncologie*, 2013; **15**(2): 91-96.
- [3] **Johne R,et al.** Taxonomical developments in the family Polyomaviridae. *Archives of virology*, 2011; **156**(9): 1627-34.
- [4] **Tolstov Y.L, et al.** Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformational capsid epitope immunoassays. *International journal of cancer*, 2009;**125**(6): 1250-56.
- [5] **Touzé A,et al.** Generation of Merkel cell polyomavirus (MCV)-like particles and their application to detection of MCV antibodies. *Journal of clinical microbiology*, 2010; **48**(5): 1767-70.
- [6] **Feng H, et al.** Cellular and viral factors regulating Merkel cell polyomavirus replication. *PLoS One*, 2011; **6**(7): e22468.
- [7] **Schowalter R.M, Pastrana D.V, Buck C.B.** Glycosaminoglycans and sialylated glycans sequentially facilitate Merkel cell polyomavirus infectious entry. *PLoS pathogens*, 2011;**7**(7): e1002161.
- [8] **Pastrana D.V, et al.** Quantitation of human seroresponsiveness to Merkel cell polyomavirus. *PLoS pathogens*, 2009; **5**(9): e1000578.

- [9] **L'Honneur A.S, Rozenberg F.** Polyomavirus JC et leucoencéphalopathie multifocale progressive. *Virologie*, 2016; **20**(3): 174-87.
- [10] **Feng H, et al.** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008; **319**(5866): 1096-100.
- [11] **Bouvard V, et al.** Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *The lancet oncology*, 2012; **13**(4): 339-40.
- [12] **Gjoerup O, Chang Y.** Update on human polyomaviruses and cancer, in *Advances in cancer research*. 2010, Elsevier. 1-51.
- [13] **Shuda M, et al.** T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008; **105**(42): 16272-77.
- [14] **Carter J.J, et al.** Identification of an overprinting gene in Merkel cell polyomavirus provides evolutionary insight into the birth of viral genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013; **110**(31): 12744-49.
- [15] **Seo G.J, Chen C.J, Sullivan C.S.** Merkel cell polyomavirus encodes a microRNA with the ability to autoregulate viral gene expression. *Virology*, 2009; **383**(2): 183-87.

- [16] **Kwun H.J, et al.** The minimum replication origin of merkel cell polyomavirus has a unique large T-antigen loading architecture and requires small T-antigen expression for optimal replication. Journal of virology, 2009; **83**(23): 12118-28.
- [17] http://tumorvirology.pitt.edu/?page_id=217. consulté le :11/11/2018
- [18] **Shuda M, et al.** Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. The Journal of clinical investigation, 2011; **121**(9).
- [19] **Liu X, et al.** Merkel cell polyomavirus large T antigen disrupts lysosome clustering by translocating human VAM6P to the nucleus. Journal of Biological Chemistry, 2011: jbc. M110. 192856.
- [20] **Wang X. et al.** Bromodomain protein Brd4 plays a key role in Merkel cell polyomavirus DNA replication. PLoS pathogens, 2012; **8**(11): e1003021.
- [21] **Neu U, et al.** Structures of Merkel cell polyomavirus VP1 complexes define a sialic acid binding site required for infection. PLoS pathogens, 2012; **8**(7): e1002738.
- [22] **Erickson K.D, Garcea R.L, Tsai B.** Ganglioside GT1b is a putative host cell receptor for the Merkel cell polyomavirus. Journal of virology, 2009; **83**(19): 10275-79.

- [23] **Schowalter R.M., et al.** Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell host & microbe*, 2010; **7**(6): 509-15.
- [24] **Neumann F, et al.** Replication, gene expression and particle production by a consensus Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV) genome. *PLoS One*, 2011; **6**(12): e29112.
- [25] **Schowalter R.M , Reinhold W.C, Buck C.B.** Entry tropism of BK and Merkel cell polyomaviruses in cell culture. *PLoS One*, 2012; **7**(7): e42181.
- [26] **Foulongne V, et al.** Detection of Merkel cell polyomavirus on environmental surfaces. *Journal of medical virology*, 2011; **83**(8): 1435-39.
- [27] **Martel-Jantin C, et al.** Genetic variability and integration of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma. *Virology*, 2012; **426**(2): 134-42.
- [28] **Giraud G, et al.** DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Journal of clinical microbiology*, 2008; **46**(11): 3595-98.
- [29] **Wieland U, et al.** Merkel cell polyomavirus DNA in persons without merkel cell carcinoma. *Emerging infectious diseases*, 2009; **15**(9): 1496.

- [30] **Loyo M, et al.** Quantitative detection of Merkel cell virus in human tissues and possible mode of transmission. *International journal of cancer*, 2010; **126**(12): 2991-96.
- [31] **Mertz K.D, et al.** Inflammatory monocytes are a reservoir for Merkel cell polyomavirus. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010; **130**(4): 1146-51.
- [32] **Watabe R, Nakamura M.** Expression of activation-induced cytidine deaminase in Merkel cell carcinoma with lymph-node metastasis. *European Journal of Dermatology*, 2013; **23**(4): 539-40.
- [33] **Sadeghi M, et al.** Newly discovered KI, WU, and Merkel cell polyomaviruses: no evidence of mother-to-fetus transmission. *Virology journal*, 2010; **7**(1): 251.
- [34] **Chen T, et al.** Serological evidence of Merkel cell polyomavirus primary infections in childhood. *Journal of Clinical Virology*, 2011;**50**(2): 125-29.
- [35] **Martel-Jantin C, et al.** Merkel cell polyomavirus infection occurs during early childhood and is transmitted between siblings. *Journal of Clinical Virology*, 2013; **58**(1): 288-91.
- [36] **Tolstov Y.L, et al.** Asymptomatic primary Merkel cell polyomavirus infection among adults. *Emerging infectious diseases*, 2011; **17**(8): 1371.

- [37] **Gardner S. et al.** New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *The Lancet*, 1971; **297**(7712): 1253-57.
- [38] **Padgett B, et al.** Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *The Lancet*, 1971; **297**(7712): 1257-60.
- [39] **Laude H.C, et al.** Distinct merkel cell polyomavirus molecular features in tumour and non tumour specimens from patients with merkel cell carcinoma. *PLoS pathogens*, 2010; **6**(8): e1001076.
- [40] **Sastre-Garau X, et al.** Merkel cell carcinoma of the skin: pathological and molecular evidence for a causative role of MCV in oncogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2009; **218**(1): 48-56.
- [41] **Touzé A, et al.** High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol*, 2011;**29**(12): 1612-9.
- [42] **Shuda M, et al.** Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *International journal of cancer*, 2009; **125**(6): 1243-49.
- [43] **Kervarrec T, et al.** Détection du Polyomavirus de Merkel dans les carcinomes à cellules de Merkel composites. in *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017. Elsevier.

- [44] **Boccara O, et al.** Recommandations du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome à cellules de Merkel. in Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2011. Elsevier.
- [45] **Boukind S , et al.** Le carcinome neuro-endocrine cutané primitif: à propos d'un nouveau cas et revue de la littérature. The Pan African Medical Journal, 2015. **20**.
- [46] **Girard C, Guillot B.** Carcinome à cellules de Merkel: prise en charge actuelle. in Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2010.
- [47] **Hodgson N.C.** Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. Journal of surgical oncology, 2005; **89**(1): 1-4.
- [48] **Kuwamoto S.** Recent advances in the biology of Merkel cell carcinoma. Human pathology, 2011; **42**(8): 1063-77.
- [49] <https://www.skincancer.org/fr-FR/merkel>. consulté le :11/11/2018
- [50] <http://www.ppaxe.com/cancer/tc/ncicdr0000062884-general-information-about-merkel-cell-carcinoma.html>. consulté le :11/11/2018
- [51] http://sfdermato.actu.com/merkel/maladie_a_propos.html. consulté le:11/11/2018
- [52] **Engels E.A, et al.** Merkel cell carcinoma and HIV infection. The Lancet, 2002; **359**(9305): 497-98.

- [53] **Penn I. First M.R.** MERKEL'S CELL CARCINOMA IN ORGAN RECIPIENTS: Report of 41 Cases¹. Transplantation, 1999; **68**(11): 1717-21.
- [54] **Goessling W, McKee P.H, Mayer R.J.** Merkel cell carcinoma. Journal of clinical oncology, 2002; **20**(2): 588-98.
- [55] <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-380/Carcinome-de-Merkel-r-evolution>. consulté le :11/11/2018
- [56] <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2010;volume=6;issue=3;spage=382;epage=384;aulast=Fakiha>. consulté le :11/11/2018
- [57] <http://magdisajii.blogspot.com/2017/12/carcinome-de-merkel.html>. consulté le :11/11/2018
- [58] <http://www.atlas-dermato.org/atlas/merkelfin.htm>. consulté le :11/11/2018
- [59] <https://merkelcell.org/resources/pictures-of-merkel-cell-carcinoma/>. consulté le :11/11/2018
- [60] **Allen P.J, et al.** Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. Journal of Clinical Oncology, 2005; **23**(10): 2300-09.
- [61] **Gupta S.G, et al.** Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Archives of Dermatology, 2006; **142**(6): 685-90.

- [62] **Perrott R.E, et al.** Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous malignant melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003; **49**(4): 567-88.
- [63] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879726115000054>.
consulté le :11/11/2018
- [64] <https://docplayer.fr/13951467-Tumeur-a-cellules-de-merkel-caracteristiques-en-imagerie-et-bilan-d-extension.html>. consulté le :11/11/2018
- [65] **Colgan M.B, et al.** The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012; **67**(6): 1250-56.
- [66] **Concannon R, Larcos G.S, Veness M.** The impact of 18F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010; **62**(1): 76-84.
- [67] **Lebbe C, et al.** Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer, 2015; **51**(16): 2396-03.
- [68] **Poulsen M.** Merkel cell carcinoma of skin. Drugs & aging, 2005; **22**(3): 219-29.

- [69] https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2011_reco_pec_carcinome_cellules_merkel_sfd_pro.pdf. consulté le :11/11/2018
- [70] <http://www.em-consulte.com/en/article/251829>. consulté le :11/11/2018
- [71] **Santamaria-Barria J.A, et al.** Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Annals of surgical oncology*, 2013; **20**(4): 1365-73.
- [72] <http://www.caraderm.org/carcinome-de-merkel/traitement.php>. consulté le :11/11/2018
- [73] **Lewis K.G, et al.** Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Archives of Dermatology*, 2006;**142**(6): 693-700.
- [74] **Network N.C.C.** NCCN guidelines for treatment of cancer by site. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2014.
- [75] **Tarantola T.I, et al.** Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013; **68**(3): 425-32.
- [76] **Foote M, et al.** Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010; **77**(3): 677-84.
- [77] **Garneski KM, Nghiem P.** Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007; **57**(1): 166-69.

- [78] **Longo M.I, Nghiem P.** Merkel cell carcinoma treatment with radiation: a good case despite no prospective studies. Archives of dermatology, 2003; **139**(12): 1641-43.
- [79] **Mortier L, et al.** Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. Archives of dermatology, 2003; **139**(12): 1587-90.
- [80] **Lemos B, Nghiem and P.** Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. Journal of Investigative Dermatology, 2007; **127**(9): 2100-03.
- [81] **Iyer J.G, et al.** Merkel cell polyomavirus-specific CD8+ and CD4+ T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood. Clinical Cancer Research, 2011; clincanres. 1513.2011.
- [82] **Yiengpruksawan A, et al.** Merkel cell carcinoma: prognosis and management. Archives of Surgery, 1991; **126**(12): 1514-19.
- [83] **Mojica P, Smith D, Ellenhorn J.D.** Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. Journal of Clinical Oncology, 2007;**25**(9): 1043.
- [84] **Ratner D, et al.** Merkel cell carcinoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 1993; **29**(2): 143-56.
- [85] **Pilotti S., et al.** Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology, 1988; **6**(12): 1863-73.

- [86] **Poulsen M.** Merkel-cell carcinoma of the skin. *The lancet oncology*, 2004;**5**(10): 593-99.
- [87] **Fenig, E, Lurie H, Sulkes A.**The use of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in the treatment of Merkel cell carcinoma. *American journal of clinical oncology*, 1993; **16**(1): 54-57.
- [88] **Poulsen M.G, et al.** Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006; **64**(1): 114-19.
- [89] **Tai P.T, et al.** Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *Journal of clinical oncology*, 2000;**18**(12): 2493-99.
- [90] **Voog E, et al.** Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 1999; **85**(12): 2589-95.
- [91] **Feun L.G, et al.** Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. Review of the MD Anderson Hospital's experience. *Cancer*, 1988; **62**(4): 683-85.
- [92] **Sharma D, Flora G, Grunberg and S.M.**Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature. *American journal of clinical oncology*, 1991; **14**(2): 166-69.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرار

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 384

سنة : 2018

دور فيروسات ميركل التورامية في سرطان الخلايا البشرية ميركل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيدة هاجر العسلي

المزودة في 01 أكتوبر 1993

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان ميركل؛ فيروسات ميركل؛ سرطان، فيروس الجين الورمي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد محمد المرجاني

أستاذ في طب الأشعة

السيد توفيق دوبلالي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة