

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

**ANNEE : 2018**

**N° : 102**

**THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S de Dermatologie et Vénérologie

KIENY Alice  
Née le 22/03/1989 à Strasbourg

**Etude descriptive du carcinome de Merkel en  
population générale à partir des données du registre  
des cancers du Bas-Rhin entre 1985 et 2013.**

Président de thèse : Professeur Bernard CRIBIER

Directeur de thèse : Professeur Dan LIPSKER



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1978-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1988) M. MANTZ Jean-Marie
- (1988-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

Edition JANVIER 2018  
 Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
 DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
 M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

| NOM et Prénoms                           | CS*          | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités   |
|--|--------------|--|--|
| ADAM Philippe<br>P0001                   | NRP0<br>NCS  | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique  |
| AKLADIOS Cherif<br>P0191                 | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / HP   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel<br>P0002                 | NRP0<br>CS   | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine Interne  |
| ANHEIM Mathieu<br>P0003                  | NRP0<br>NCS  | * Pôle Tête et Cou-CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplerre  | 49.01 Neurologie   |
| ARNAUD Laurent<br>P0188                  | NRP0<br>NCS  | * Pôle MIRNED<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Hauteplerre  | 50.01 Rhumatologie   |
| BACHELLIER Philippe<br>P0004             | RP0<br>CS    | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP        | 53.02 Chirurgie générale   |
| BAHRAM Selamak<br>P0005                  | NRP0<br>CS   | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil<br>Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté           | 47.03 Immunologie (option biologique)  |
| BALDAUF Jean-Jacques<br>P0008            | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteplerre   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas<br>P0007                  | NRP0<br>CU   | * Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil<br>- Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC   | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie<br>Option : hépatologie                           |
| Mme BEAU-FALLER Michèle<br>M0007 / P0170 | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)  |
| BEAUJEUX Rémy<br>P0008                   | NRP0<br>Resp | * Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales<br>* Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hauteplerre   | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)                                  |
| BECKMEUR François<br>P0009               | RP0<br>NCS   | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hauteplerre   | 54.02 Chirurgie infantile  |
| BERNA Fabrice<br>P0192                   | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie<br>Option : Psychiatrie d'Adultes             |
| BERTSCHY Gilles<br>P0013                 | NRP0<br>CS   | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes  |
| BIERRY Guillaume<br>P0178                | NRP0<br>NCS  | * Pôle d'imagerie<br>- Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hauteplerre   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)                                  |
| BILBAULT Pascal<br>P0014                 | NRP0<br>CS   | * Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP<br>- Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hauteplerre                                   | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence<br>Option : médecine d'urgence                    |
| BLICKLÉ Jean-Frédéric<br>P0015           | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC   | 53.01 Option : médecine Interne  |
| BODIN Frédéric<br>P0187                  | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil                          | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie                    |
| Mme BOEHM-BURGER Nelly<br>P0018          | NCS          | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine  | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                       |
| BONNOMET François<br>P0017               | NRP0<br>CS   | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique  |
| BOURCIER Tristan<br>P0018                | NRP0<br>NCS  | * Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO<br>- Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophthalmologie   |
| BOURGIN Fabrice<br>P0020                 | NRP0<br>NCS  | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital Civil   | 49.01 Neurologie   |

| NOM et Prénoms                            | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|---|-------------|---|---|
| Mme BRIGAND Cécile<br>P0022               | NRP0<br>NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP                   | 53.02 Chirurgie générale  |
| BRUANT-RODIER Catherine<br>P0023          | NRP0<br>CS  | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil                                      | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique   |
| Mme CAILLARD-OHLMANN<br>Sophie<br>P0171   | NRP0<br>NCS | * Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie-Transplantation / NHC  | 52.03 Néphrologie   |
| CANDOLFI Ermanno<br>P0025                 | RP0<br>CS   | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>* Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)  |
| CASTELAIN Vincent<br>P0027                | NRP0<br>NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre                      | 48.02 Réanimation   |
| CHAKFE Nabli<br>P0029                     | NRP0<br>CS  | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC               | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire                            |
| CHARLES Yann-Philippe<br>M0013 / P0172    | NRP0<br>NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| Mme CHARLOUX Anne<br>P0028                | NRP0<br>NCS | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| Mme CHARPIOT Anne<br>P0030                | NRP0<br>NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| CHAUVIN Michel<br>P0040                   | NRP0<br>CS  | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil                                    | 51.02 Cardiologie   |
| CHELLY Jameledine<br>P0173                | NRP0<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme CHENARD-NEU Marie-<br>Pierre<br>P0041 | NRP0<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre  | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)   |
| CLAVERT Philippe<br>P0044                 | NRP0<br>NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch   | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)  |
| COLLANGE Olivier<br>P0193                 | NRP0<br>NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC                    | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation - Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard<br>P0045                  | NRP0<br>CS  | * Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil   | 50.03 Dermato-Vénérologie   |
| DANION Jean-Marie<br>P0048                | NRP0<br>CS  | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
| Mme DANION-GRILLIAT Anne<br>(1) (8)       | Sib<br>Cons | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau             | 49.04 Pédopsychiatrie   |
| de BLAY de GAIX Frédéric<br>P0048         | RP0<br>NCS  | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.01 Pneumologie   |
| DEBRY Christian<br>P0049                  | NRP0<br>CS  | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| de SEZE Jérôme<br>P0057                   | NRP0<br>NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre   | 49.01 Neurologie  |
| DIEMUNSCH Pierre<br>P0051                 | RP0<br>CS   | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)   |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN<br>Hélène<br>P0054   | NRP0<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre  | 47.04 Génétique (type clinique)   |
| DUCLOS Bernard<br>P0055                   | NRP0<br>CS  | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| DUFOUR Patrick (5) (7)<br>P0058           | Sib<br>Cons | * Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)   | 47.02 Option : Cancérologie clinique  |
| EHLINGER Mathieu<br>P0188                 | NRP0<br>NCS | * Pôle de l'Appareil Locomoteur<br>- Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre                             | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique   |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha<br>P0059           | NRP0<br>NCS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| Mme FACCA Sybille<br>P0179                | NRP0<br>NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| Mme FAFI-KREMER Samira<br>P0060           | NRP0<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique           |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel<br>P0052           | NRP0<br>NCS | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| GANGI Atshin<br>P0062                     | RP0<br>CS   | * Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)   |
| GAUCHER David<br>P0063                    | NRP0<br>NCS | * Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO<br>- Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil                                  | 55.02 Ophthalmologie  |
| GENY Bernard<br>P0064                     | NRP0<br>CS  | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02 Physiologie (option biologique)   |

| NOM et Prénoms   | CS*               | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|--|-------------------|---|---|
| GICQUEL Philippe<br>P0085                              | NRP0<br>CS        | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre   | 54.02 Chirurgie infantile   |
| GOICHOT Bernard<br>P0088                               | RP0<br>CS         | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne et de nutrition / HP  | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| Mme GONZALEZ Maria<br>P0087                            | NRP0<br>CS        | * Pôle de Santé publique et santé au travail<br>- Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC   | 46.02 Médecine et santé au travail Travail  |
| GOTTENBERG Jacques-Eric<br>P0089                       | NRP0<br>CS        | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre  | 50.01 Rhumatologie  |
| GRUCKER Daniel (1)<br>P0089                            | Sthb              | * Pôle de Biologie<br>- Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC<br>* Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| HANNEDOUCHE Thierry<br>P0071                           | NRP0<br>CS        | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil  | 52.03 Néphrologie   |
| HANSMANN Yves<br>P0072                                 | NRP0<br>CS        | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil   | 45.03 Option : Maladies infectieuses  |
| HERBRECHT Raoul<br>P0074                               | RP0<br>NCS        | * Pôle d'Oncolo-Hématologie<br>- Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre   | 47.01 Hématologie ; Transfusion   |
| HIRSCH Edouard<br>P0075                                | NRP0<br>NCS       | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre  | 49.01 Neurologie  |
| HOCHBERGER Jürgen<br>P0076<br>(Disponibilité 30.04.18) | NRP0<br>CU        | * Pôle Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Civil<br>- Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil   | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| IMPERIALE Alessio<br>P0194                             | NRP0<br>NCS       | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve<br>P0189                      |                   | * Pôle de l'Appareil Locomoteur<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Ciémenceau  | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation   |
| JAULHAC Benoît<br>P0078                                | NRP0<br>CS        | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.  | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)                                   |
| Mme JEANDIDIER Nathalie<br>P0079                       | NRP0<br>CS        | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC   | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| KAHN Jean-Luc<br>P0080                                 | NRP0<br>CS<br>NCS | * Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine<br>* Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie<br>- Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC<br>- Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC | 42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)           |
| KALTENBACH Georges<br>P0081                            | RP0<br>CS         | * Pôle de Gériatrie<br>- Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau  | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement                                |
| KEMPF Jean-François<br>P0083                           | RP0<br>CS         | * Pôle de l'Appareil Locomoteur<br>- Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique                                       |
| Mme KESSLER Laurence<br>P0084                          | NRP0<br>NCS       | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC  | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| KESSLER Romain<br>P0085                                | NRP0<br>NCS       | * Pôle de Pathologie Thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.01 Pneumologie   |
| KINDO Michel<br>P0195                                  | NRP0<br>NCS       | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                                       |
| KOPFFERSCHMITT Jacques<br>P0086                        | NRP0<br>NCS       | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil   | 48.04 Thérapeutique (option clinique)   |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie<br>P0087                      | NRP0<br>CS        | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC  | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| KREMER Stéphane<br>M0038 / P0174                       | NRP0<br>CS        | * Pôle d'Imagerie<br>- Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)                               |
| KRETZ Jean Georges (1) (8)<br>P0088                    | Sthb<br>Cons      | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC   | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)        |
| KUHN Pierre<br>P0175                                   | NRP0<br>NCS       | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| KURTZ Jean-Emmanuel<br>P0089                           | NRP0<br>CS        | * Pôle d'Onco-Hématologie<br>- Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre  | 47.02 Option : Cancérologie (clinique)  |
| LANG Hervé<br>P0090                                    | NRP0<br>NCS       | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil   | 52.04 Urologie  |
| LANGER Bruno<br>P0091                                  | RP0<br>NCS        | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique |
| LAUGEL Vincent<br>P0092                                | NRP0<br>CS        | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| LE MINOR Jean-Marie<br>P0190                           | NRP0<br>NCS       | * Pôle d'Imagerie<br>- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine<br>- Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre  | 42.01 Anatomie  |

| NOM et Prénoms                                  | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|---|-------------|--|---|
| LIPSKER Dan<br>P0093                            | NRP0<br>NCS | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil                                     | 50.03 Dermato-vénérologie   |
| LIVERNEAUX Philippe<br>P0094                    | NRP0<br>CS  | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| MARESCAUX Christian (5)<br>P0097                | NRP0<br>NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre   | 49.01 Neurologie  |
| MARK Manuel<br>P0098                            | NRP0<br>NCS | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre   | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)             |
| MARTIN Thierry<br>P0099                         | NRP0<br>NCS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC   | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| MASSARD Gilbert<br>P0100                        | NRP0<br>NCS | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| Mme MATHÉLIN Carole<br>P0101                    | NRP0<br>NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Unité de Sénologie - Hôpital Civil  | 54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale                                       |
| MAUVIEUX Laurent<br>P0102                       | NRP0<br>CS  | * Pôle d'Onco-Hématologie<br>- Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre<br>* Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine  | 47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                           |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe<br>P0103             | RP0<br>CS   | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| MERTES Paul-Michel<br>P0104                     | NRP0<br>CS  | * Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil   | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)   |
| MEYER Nicolas<br>P0105                          | NRP0<br>NCS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil<br>* Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil                          | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat<br>P0106                         | NRP0<br>NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil  | 48.02 Réanimation   |
| MONASSIER Laurent<br>P0107                      | NRP0<br>CS  | * Pôle de Pharmacie-pharmacologie<br>* Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil  | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale   |
| MOREL Olivier<br>P0108                          | NRP0<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.02 Cardiologie   |
| MOULIN Bruno<br>P0109                           | NRP0<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil   | 52.03 Néphrologie   |
| MUTTER Didier<br>P0111                          | RP0<br>CS   | * Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil<br>- Service de Chirurgie Digestive / NHC   | 52.02 Chirurgie digestive   |
| NAMER Izzie Jacques<br>P0112                    | NRP0<br>CS  | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| NISAND Israël<br>P0113                          | NRP0<br>CS  | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre  | 54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique      |
| NOEL Georges<br>P0114<br>(mission → 29.02.2016) | NCS         | * Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention)<br>- Département de radiothérapie  | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie<br>Option Radiothérapie biologique                             |
| OHLMANN Patrick<br>P0115                        | NRP0<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.02 Cardiologie   |
| Mme FAILLARD Catherine<br>P0180                 | NRP0<br>CS  | * Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre  | 54.01 Pédiatrie   |
| Mme FERRETTA Silvana<br>P0117                   | NRP0<br>NCS | * Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil<br>- Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC  | 52.02 Chirurgie digestive   |
| PESSAUX Patrick<br>P0118                        | NRP0<br>NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC  | 53.02 Chirurgie Générale  |
| PETIT Thierry<br>P0119                          | CDp         | * Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention)<br>- Département de médecine oncologique   | 47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie<br>Option : Cancérologie Clinique                       |
| POTTECHER Julien<br>P0181                       | NRP0<br>NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre  | 48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ;<br>Médecine d'urgence (option clinique)                |
| PRADIGNAC Alain<br>P0123                        | NRP0<br>NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne et nutrition / HP  | 44.04 Nutrition   |
| PROUST François<br>P0182                        | NRP0<br>CS  | * Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre  | 49.02 Neurochirurgie  |
| Mme QUOIX Elisabeth<br>P0124                    | NRP0<br>CS  | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.01 Pneumologie   |
| Pr RAUL Jean-Sébastien<br>P0125                 | NRP0<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC<br>* Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé  |
| REIMUND Jean-Marie<br>P0128                     | NRP0<br>NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP   | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |

| NOM et Prénoms                               | CS*                   | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|--|-----------------------|---|---|
| Pr RICCI Roméo<br>P0127                      | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| ROHR Serge<br>P0128                          | NRP0<br>CS            | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD<br>Sylvie<br>P0196     | NRP0<br>CS            | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| ROUL Gérald<br>P0129                         | NRP0<br>NCS           | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| Mme ROY Catherine<br>P0140                   | NRP0<br>CS            | * Pôle d'imagerie<br>- Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)  |
| SAUDER Philippe<br>P0142                     | NRP0<br>CS            | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil   | 48.02 Réanimation   |
| SAUER Arnaud<br>P0183                        | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil   | 55.02 Ophtalmologie   |
| SAULEAU Erik-André<br>P0184                  | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil<br>* Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC  | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian<br>P0143                  | RP0<br>CS             | * Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil  | 52.04 Urologie  |
| SCHNEIDER Francis<br>P0144                   | RP0<br>CS             | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre   | 48.02 Réanimation   |
| Mme SCHRÖDER Carmen<br>P0185                 | NRP0<br>CS            | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil  | 49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie   |
| SCHULTZ Philippe<br>P0145                    | NRP0<br>NCS           | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP  | 55.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| SERFATY Lawrence<br>P0197                    | NRP0<br>NCS           | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP   | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie<br>Option : Hépatologie                     |
| SIBILLA Jean<br>P0146                        | NRP0<br>CS            | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre   | 50.01 Rhumatologie  |
| Mme SPEEG-SCHATZ Claude<br>P0147             | RP0<br>CS             | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil   | 55.02 Ophtalmologie   |
| Mme STEIB Annick<br>P0148                    | RP0<br>NCS            | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC  | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)   |
| STEIB Jean-Paul<br>P0149                     | NRP0<br>CS            | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| STEPHAN Dominique<br>P0150                   | NRP0<br>CS            | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil   | 51.04 Option : Médecine vasculaire  |
| THAVEAU Fabien<br>P0152                      | NRP0<br>NCS           | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC   | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire   |
| Mme TRANCHANT Christine<br>P0153             | NRP0<br>CS            | * Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre   | 49.01 Neurologie  |
| VEILLON Francis<br>P0155                     | NRP0<br>CS            | * Pôle d'imagerie<br>- Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)   |
| VELTEN Michel<br>P0156                       | NRP0<br>NCS<br><br>CS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil<br>* Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine<br>* Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)                       |
| VETTER Denis<br>P0157                        | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC  | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| VIDAILHET Pierre<br>P0158                    | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
| VIVILLE Stéphane<br>P0159                    | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine  | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)             |
| VOGEL Thomas<br>P0160                        | NRP0<br>CS            | * Pôle de Gériatrie<br>- Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau  | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement  |
| WATTIEZ Arnaud<br>P0161<br>(Dép0 31.07.2017) | NRP0<br>NCS           | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre  | 54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique         |
| WEBER Jean-Christophe Pierre<br>P0162        | NRP0<br>CS            | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil   | 53.01 Option : Médecine Interne   |
| WOLF Philippe<br>P0164                       | NRP0<br>NCS           | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP<br>- Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU   | 53.02 Chirurgie générale  |

| NOM et Prénoms                          | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-----|---|--|
| Mme WOLFRAM-GABEL (5)<br>Renée<br>P0165 | Ssb | <ul style="list-style-type: none"> <li>* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté</li> <li>* Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil</li> </ul> | 42.01 Anatomie (option biologique)               |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier)    Cspl : Chef de service par intérim    CSp : Chef de service provisoire (un an)  
 CU : Chef d'unité fonctionnelle  
 Pô : Pôle    RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
 Cons. : Consultat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)    Dir : Directeur  
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018    (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017  
 (3)    (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017  
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019    (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017  
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

|                      |    |   |                          |
|----------------------|----|---|--------------------------|
| HABERSETZER François | CS | Pôle Hépatodigestif 4190<br>Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
|----------------------|----|---|--------------------------|

|       |  |  |  |
|-------|--|--|--|
| MO112 | B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH) |  |  |
|-------|--|--|--|

| NOM et Prénoms  | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités                                    |
|---|-----|--|---|
| AGIN Amaud<br>M0001                                   |     | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre   | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire   |
| Mme ANTAL Maria Cristina<br>M0003                     |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Haute-pierre<br>* Faculté de Médecine / Institut d'Histologie  | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                  |
| Mme ANTONI Delphine<br>M0109                          |     | * Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss  | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie  |
| ARGEMI Xavier<br>M0112                                |     | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil  | 45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales<br>Option : Maladies infectieuses |
| Mme BARNIG Cindy<br>M0110                             |     | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie   |
| Mme BARTH Heidi<br>M0005                              |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil   | 45.01 Bactériologie - Virologie<br>(Option biologique)                              |
| Mme BIANCALANA Valérie<br>M0008                       |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| BLONDET Cyrille<br>M0091                              |     | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| BONNEMAINS Laurent<br>M0099                           |     | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil   | 54.01 Pédiatrie   |
| BOUSIGES Olivier<br>M0092                             |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| CARAPITO Raphaël<br>M0113                             |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.03 Immunologie   |
| CERALINE Jocelyn<br>M0012                             |     | * Pôle d'Oncologie et d'Hématologie<br>- Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP   | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie<br>(option biologique)                           |
| CHOQUET Philippe<br>M0014                             |     | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| COLLONGUES Nicolas<br>M0018                           |     | * Pôle Tête et Cou-CETD<br>- Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP   | 49.01 Neurologie  |
| DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim<br>M0017                     |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme de MARTINO Sylvie<br>M0018<br>(Deps → 31.12.2018) |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine  | Bactériologie-virologie<br>Option bactériologie-virologie biologique                |
| Mme DEPIENNE Christel<br>M0100 (Deps→15.08.18)        | CS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Cytogénétique / HP  | 47.04 Génétique   |
| DEVYS Didier<br>M0019                                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| DOLLÉ Pascal<br>M0021                                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme ENACHE Inna<br>M0024                              |     | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie   |
| FILIBETTI Denis<br>M0025                              |     | * Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté   | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                |
| FOUCHER Jack<br>M0027                                 |     | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 44.02 Physiologie (option clinique)   |
| GUERIN Eric<br>M0032                                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)                                       |
| Mme HELMS Julie<br>M0114                              |     | * Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP<br>- Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil   | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence<br>Option : Réanimation                      |
| HUBELE Fabrice<br>M0033                               |     | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| Mme JACAMON-FARRUGIA<br>Audrey<br>M0034               |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et<br>Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC<br>* Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé  |
| JEGU Jérémie<br>M0101                                 |     | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Santé Publique / Hôpital Civil  | 46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et<br>Prévention (option biologique)      |
| JEHL François<br>M0035                                |     | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)                                 |
| KASTNER Philippe<br>M0089                             |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme KEMMEL Véronique<br>M0038                         |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme LACREUSE Isabelle<br>M0039                        |     | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre  | 54.02 Chirurgie infantile   |

| NOM et Prénoms                            | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|---|-----|---|---|
| Mme LAMOUR Valérie<br>M0040               |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme LANNES Béatrice<br>M0041              |     | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre  | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                    |
| LAVALLX Thomas<br>M0042                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.03 Biologie cellulaire   |
| LAVIGNE Thierry<br>M0043                  | CS  | * Pôle de Santé Publique et Santé au travail<br>- Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS<br>- Equipe opérationnelle d'Hygiène  | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)           |
| Mme LEJAY Anne<br>M0102                   |     | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC  | 44.02 Physiologie (Biologique)  |
| LENORMAND Cédric<br>M0103                 |     | * Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil   | 50.03 Dermato-Vénérologie   |
| LEPILLER Quentin<br>M0104                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine   | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)                     |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie<br>M0045         |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>* Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| LHERMITTE Benoit<br>M0115                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre   | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques   |
| Mme LONSDORFER-WOLF<br>Evelyne<br>M0090   |     | * Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine<br>* Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie   |
| LUTZ Jean-Christophe<br>M0048             |     | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                       |
| MEYER Alain<br>M0093                      |     | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| MIGUET Laurent<br>M0047                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeyre et NHC   | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)                                   |
| Mme MOUTOU Céline<br>ép. GUNTNER<br>M0049 | CS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim  | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean<br>M0050                      |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| NOLL Eric<br>M0111                        |     | * Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR<br>- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeyre   | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence                                |
| Mme NOURRY Nathalie<br>M0011              |     | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC  | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)                                  |
| PELACCIA Thierry<br>M0051                 |     | * Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service SAMU/SMUR  | 48.02 Réanimation et anesthésiologie<br>Option : Médecine d'urgences                  |
| PENCREACH Erwan<br>M0052                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| PFAFF Alexander<br>M0053                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS   | 45.02 Parasitologie et mycologie  |
| Mme PITON Amélie<br>M0094                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| PREVOST Gilles<br>M0057                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)                                   |
| Mme RADOSAVLJEVIC<br>Mirjana<br>M0058     |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.03 Immunologie (option biologique)   |
| Mme REIX Nathalie<br>M0095                |     | * Pôle de Biologie<br>- Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC<br>* Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| RIEGEL Philippe<br>M0059                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)                                   |
| ROGUE Patrick (cf. AZ)<br>M0060           |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)                           |
| ROMAIN Benoit<br>M0081                    |     | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme RUPPERT Elisabeth<br>M0108            |     | * Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil  | 49.01 Neurologie  |
| Mme SABOU Aïna<br>M0098                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>* Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| Mme SAMAMA Brigitte<br>M0062              |     | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine   | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                    |
| Mme SCHNEIDER Anne<br>M0107               |     | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepeyre  | 54.02 Chirurgie infantile   |

| NOM et Prénoms                                 | CS*  | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités                                |
|--|--|--|---|
| SCHRAMM Frédéric<br>M0088                      | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01  | Option : <del>Bactériologie</del> -virologie (biologique)                       |
| Mme SORDET Christelle<br>M0089                 | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepleierre | 50.01  | Rhumatologie  |
| TALHA Samy<br>M0070                            | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02  | Physiologie (option clinique)   |
| TELETIN Marius<br>M0071                        | * Pôle de Biologie<br>- Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim   | 54.05  | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| Mme URING-LAMBERT Béatrice<br>M0073            | * Institut d'immunologie / HC<br>* Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil                               | 47.03  | Immunologie (option biologique)   |
| VALLAT Laurent<br>M0074                        | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepleierre  | 47.01  | Hématologie ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                      |
| Mme VAXMAN Martine<br>M0075                    | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepleierre<br>* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine                          | 42.02  | Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                    |
| Mme VILLARD Odile<br>M0078                     | * Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac   | 45.02  | Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| Mme WOLF Michèle<br>M0010                      | * Chargé de mission - Administration générale<br>- Direction de la Qualité / Hôpital Civil   | 48.03  | Option : Pharmacologie fondamentale   |
| Mme ZALOSZYC Ariane<br>ép. MARCANTONI<br>M0118 | * Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepleierre  | 54.01  | Pédiatrie   |
| ZOLL Joffrey<br>M0077                          | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC  | 44.02  | Physiologie (option clinique)   |

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

|                          |       |   |     |   |
|--------------------------|-------|---|-----|---|
| Pr BONAH Christian       | P0188 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
| Mme la Pr RASMUSSEN Anne | P0188 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

|                       |       |   |     |   |
|-----------------------|-------|---|-----|---|
| Mme THOMAS Marion     | M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

### B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

|                     |       |  |       |                              |
|---------------------|-------|--|-------|------------------------------|
| Mme CHAMBE Juliette | M0108 | Département de Médecine générale / Faculté de Médecine | 53.03 | Médecine générale (01.09.15) |
|---------------------|-------|--|-------|------------------------------|

SEPTEMBRE 2017

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

|                        |       |  |
|------------------------|-------|--|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0084 | Médecine générale (01.09.2017)   |
| Pr Ass. KOPP Michel    | P0167 | Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)  |
| Pr Ass. LEVEQUE Michel | P0168 | Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018) |

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

|                     |       |                                      |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dre CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
|---------------------|-------|--------------------------------------|

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

|                             |       |  |
|-----------------------------|-------|--|
| Dre BERTHOU anne            | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018) |
| Dr BREITWILLER-DUMAS Claire |       | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dr GUILLOU Philippe         | M0089 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr HILD Philippe            | M0090 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien          | M0097 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

|                             |       |  |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia       | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)  |
| Mme CANDAS Peggy            | M0088 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole           | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)  |
| Mme MARTEN Susanne          | M0086 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

|                                   |                     |  |
|-----------------------------------|---------------------|--|
| Dr ASTRUC Dominique               | NRP0<br>CS          | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Haute-pierre                                |
| Dr ASTRUC Dominique (par intérim) | NRP0<br>CS          | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre                     |
| Dr CALVEL Laurent                 | NRP0<br>CS          | * Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Haute-pierre   |
| Dr DELPLANQ Hervé                 | NRP0<br>CS          | - SAMU-SMUR  |
| Dre DEPIENNE Christel             | NRP0<br>CS          | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de cytogénétique / Hôpital de Haute-pierre   |
| Dr EYER Didier                    | NRP0<br>CS          | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Serv. d'urgences médico-chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre   |
| Dr GARBIN Olivier                 | CS                  | - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schilligheim   |
| Mme GOURIEUX Bénédicte            | RP0<br>CS           | * Pôle de Pharmacie-pharmacologie<br>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil   |
| Dr KARCHER Patrick                | NRP0<br>CS          | * Pôle de Gériatrie<br>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau                                    |
| Pr LESSINGER Jean-Marc            | NRP0<br>CS          | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Haute-pierre  |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle        | NRP0<br>Resp        | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schilligheim  |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine  | NRP0<br>CS          | * Pôle de Gériatrie<br>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau  |
| Dr NISAND Gabriel                 | RP0<br>CS           | * Pôle de Santé Publique et Santé au travail<br>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil  |
| Dr REY David                      | NRP0<br>CS          | * Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil                        |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar              | NRP0<br>CS          | * Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP  |
| Mme Dre TEBACHER-ALT Martine      | NRP0<br>NCS<br>Resp | * Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Maladies vasculaires et Hypertension<br>- Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre TOURNOUD Christine        | NRP0<br>CS          | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison<br>- Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil   |

---

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2018)  
BERTHEL Marc (Gériatrie)  
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)

---

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

---

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Dr BRAUN Jean-Jacques        | ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)                        |
| Dr CALVEL Laurent            | Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)                                   |
| Pr CHARRON Dominique         | Université Paris Diderot (2016-2017)                                       |
| Mme GUI Yali                 | (Shaanz/Chine) (2016-2017)   |
| Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès | Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)                        |
| Dr JENNY Jean-Yves           | Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)                 |
| Mme KIEFFER Brigitte         | IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)                                  |
| Dr KINTZ Pascal              | Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)                                    |
| Dr LAND Walter G.            | Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)                            |
| Dr LANG Jean-Philippe        | Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)  |
| Dr LECOCQ Jehan              | IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)                                  |
| Dr REIS Jacques              | Neurologie (2017-2018)   |
| Pr REN Guo Sheng             | (Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)                    |
| Dr RICCO Jean-Baptiste       | CHU Poitiers (2017-2018)   |
| Dr SALVAT Eric               | Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018) |

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

|   |  |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94                      | KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07                           |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01                | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98                               |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12                             | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98              |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95             | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011                |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10                  | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95                              |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16                      | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10                           |
| BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004                                | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16                                |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017               | MAILLLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03                      |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95                                | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13          |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03                              | MANDEL Jean-Louis (Génétiq) / 01.09.16                             |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99                       | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14                        |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10          | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94                 |
| BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02                    | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16                 |
| BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99                        | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99     |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86                               | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07                                 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15           | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13                    |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15                       | MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10       |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95                             | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93                           |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12                  | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011                         |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16                | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009                      |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00                             | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13                      |
| CONRALUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98                 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15              |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15                             |
| DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17                        | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011                     |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17                       | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98                      |
| DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87                           | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02                   |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13         | ROEGEL Emilie (Pneumologie) / 01.04.90                             |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10          | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10                      |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02                   | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14                               |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016                           | SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04                      |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009                        | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95                            |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13                    | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01                 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04              | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11                |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97                    | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12                           |
| GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03                         | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87                           |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14                              | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06                           |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06               | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10                                  |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04                               | STOLL Claude (Génétiq) / 01.09.2009                                |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009                        | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15                      |
| IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98                            | STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03                        |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17                                | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06                |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11                        | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02                                |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011             | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08                |
| JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04         | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06                     | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13               |
| KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87                              | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08                               |
| KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97                      | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09                     |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95                        | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11                      |
| KIEN Trung Thai (Parasitologie) / 01.09.03                          | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13                 |
| KIRN André (Virologie) / 01.09.99                                   | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15                 |
| KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98                            | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96                              |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07                                | WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90                   |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08                          |  |

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## **Remerciements et dédicaces**

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mes remerciements à Monsieur le Professeur CRIBIER qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je voudrais le remercier pour la qualité de son enseignement de la dermatologie, pour le soin et l'importance qu'il accorde à l'excellence de notre formation mais aussi pour son soutien dans mes différents projets. Il m'a ainsi permis de travailler pendant un semestre dans la prestigieuse équipe de dermatopathologie de l'Hôpital Saint Louis à Paris. Grâce à son intervention, j'ai également pu être invitée à différents congrès extrêmement formateurs et enrichissants. J'espère pouvoir honorer la confiance qu'il m'accorde et continuer à apprendre à ses côtés pendant mon clinicat dans son service.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Professeur Lipsker de m'avoir confié ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le diriger. Il m'a encadrée tout au long de ce travail et m'a fait partager ses idées. Ses immenses connaissances médicales dans de multiples domaines, sa précision diagnostique et son exigence sont des modèles pour moi. D'autre part, il me permet de suivre un parcours scientifique qui me motive, avec beaucoup d'écoute et de bienveillance, prenant soin de me guider et de m'encourager dans mes choix sans m'imposer les siens. Je me réjouis de continuer à apprendre et progresser à ses côtés et suis vraiment honorée de sa confiance.

Je remercie Monsieur le Professeur Velten d'avoir accepté de participer à ce travail auquel il a consacré beaucoup de temps et pour lequel sa collaboration scientifique a été précieuse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur Pivot d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse et de me permettre par la suite d'associer l'oncologie et la dermatologie.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur Bergerat, Madame le Professeur Korganow, Monsieur le Professeur Noël et Monsieur le Professeur Bertheau qui m'ont accueillie dans leur service au cours de mon internat et ont ainsi participé à la diversification de ma formation.

Depuis le début de mes études de médecine, j'ai rencontré plusieurs « fées » qui ont eu un rôle décisif sur ce que je suis devenue. Ils le savent mais je tiens à leur redire à quel point ils ont été importants.

Cela commence par Delphine dont le parapluie a scellé notre amitié en P1, et par Marion avec qui nous avons découvert le monde.

Et puis, que ce serait-il passé si Luc ne m'avait pas soutenue, comprise, fait confiance et encouragée pendant mon premier semestre en hématologie ? Je sais ce que je lui dois.

Et Caroline, ma première chef en dermatologie, a été exceptionnelle pour moi. Elle m'a transmis son goût de la rigueur, de la précision et de l'exigence avec beaucoup de compréhension et de bonne humeur.

Et Gougouss, qui sait déjà tout ce que je pense.

Merci à tous mes chefs de dermatologie, Cédric, Mona et Yanis, pour le partage de leur savoir. Et merci à mes chefs de clinique Eve, Carine, Chloé et Charles pour leur aide et les inoubliables moments passés ensemble.

Merci à l'équipe de l'Hôpital Saint-Louis de me permettre de bénéficier de son excellence dans une ambiance très stimulante.

Je remercie Irwin Davidson de m'avoir accompagnée avec beaucoup de bienveillance dans mes premiers pas dans un laboratoire de recherche.

Merci à toutes mes co-internes de dermatologie Catherine, Fanny, Chloé, Laurence, Marine, Anne-Julie d'avoir partagé les fous rires mais aussi les galères.

Enfin, merci à Christine et Jean-René, Agathe et Paul de m'avoir soutenue dans tous mes projets même les plus compliqués.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| <b>1) Introduction</b> .....                             | 22 |
| <b>2) Généralités</b> .....                              | 23 |
| <b>1) Définition</b> .....                               | 23 |
| <b>2) Présentation clinique</b> .....                    | 23 |
| <b>3) Histologie</b> .....                               | 25 |
| <b>4) Physiopathologie</b> .....                         | 27 |
| a) Rayonnements ultra-violets .....                      | 27 |
| b) Rôle du Merkel Cell <i>polyomavirus</i> (MCV).....    | 28 |
| c) Immunosuppression .....                               | 28 |
| <b>5) Epidémiologie</b> .....                            | 29 |
| a) Incidence.....  | 29 |
| b) Mortalité et survie .....                             | 31 |
| <b>6) Prise en charge du CM</b> .....                    | 32 |
| a) Stadification .....                                   | 32 |
| b) Traitement des stades I et II (Figure 4).....         | 33 |
| c) Traitement des stades 3 (atteinte ganglionnaire)..... | 34 |
| d) Traitement des stades IV .....                        | 34 |
| e) Immunothérapie.....                                   | 35 |
| <b>3) Matériels et méthodes</b> .....                    | 36 |
| <b>1) Population étudiée</b> .....                       | 36 |
| <b>2) Données recueillies</b> .....                      | 36 |
| <b>3) Analyses statistiques</b> .....                    | 37 |
| <b>4) Résultats</b> .....                                | 40 |
| <b>1) Démographie</b> .....                              | 40 |

|  |    |
|--|----|
| <b>2) Antécédents et facteurs de risque</b> .....                                    | 42 |
| a) Photo-exposition et phototype .....   | 42 |
| b) Antécédents d'hémopathie .....  | 42 |
| c) Antécédents de cancers solides ou cutanés.....                                    | 42 |
| d) Antécédents de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie .....               | 43 |
| e) Immunosuppression .....   | 43 |
| <b>3) Présentation clinique</b> .....  | 43 |
| a) Diagnostic évoqué .....   | 43 |
| b) Etat général, douleur .....   | 44 |
| c) Durée d'évolution .....   | 44 |
| d) Caractéristiques de la lésion .....   | 44 |
| e) Vitesse de croissance du diamètre = vitesse de croissance horizontale (VCH) ..... | 46 |
| f) Epaisseur macroscopique de la tumeur .....  | 49 |
| a) Vitesse de croissance de l'épaisseur= vitesse de croissance verticale (VCV).....  | 49 |
| a) Application des critères AEIOU .....  | 52 |
| b) Stade au diagnostic.....  | 52 |
| <b>4) Diagnostic</b> .....   | 56 |
| a) Biologie .....  | 56 |
| b) Histologie .....  | 56 |
| c) Examens complémentaires .....   | 57 |
| <b>5) Prise en charge thérapeutique</b> .....  | 57 |
| a) Traitement chirurgical .....  | 57 |
| b) Radiothérapie .....   | 59 |
| c) Chimiothérapie .....  | 60 |
| d) Prise en charge thérapeutique selon les stades.....                               | 62 |
| <b>6) Récidives</b> .....  | 62 |
| <b>7) Apparition d'une seconde pathologie tumorale</b> .....                         | 63 |
| a) Cancer solide.....  | 63 |
| b) Hémopathie .....  | 63 |
| c) Cancers cutanés .....   | 63 |
| <b>8) Données de survie</b> .....  | 64 |
| a) Durée de suivi .....  | 64 |

|   |           |
|---|-----------|
| b) Survie globale .....   | 64        |
| c) Survie sans évènement.....                                   | 65        |
| d) Survie en fonction du sexe .....                             | 65        |
| e) Survie en fonction du lieu du diagnostic .....               | 66        |
| f) Survie en fonction de la période .....                       | 67        |
| g) Survie en fonction du rapport PNN/L au diagnostic.....       | 67        |
| <b>5) Discussion .....</b>                                      | <b>69</b> |
| <b>1) Intérêt du registre des cancers du Bas-Rhin .....</b>     | <b>69</b> |
| a) Limites de l'étude .....                                     | 70        |
| <b>2) Population étudiée .....</b>                              | <b>72</b> |
| a) Immunosuppression et antécédents de cancer .....             | 72        |
| b) Diagnostic suspecté .....                                    | 75        |
| c) Caractéristiques des lésions .....                           | 75        |
| d) Critères AEIOU .....   | 80        |
| e) Données biologiques .....                                    | 81        |
| <b>3) Stade au diagnostic .....</b>                             | <b>81</b> |
| <b>4) Prise en charge .....</b>                                 | <b>82</b> |
| a) Traitement chirurgical .....                                 | 82        |
| b) Radiothérapie .....  | 83        |
| <b>5) Survie.....</b>   | <b>84</b> |
| <b>6) Quelles sont les nouveautés mises en évidence ? .....</b> | <b>85</b> |
| <b>6) Conclusions .....</b>                                     | <b>86</b> |
| <b>7) Références.....</b>                                       | <b>89</b> |

## **Liste des tableaux**

|  |    |
|--|----|
| <b><u>Tableau 1</u></b> : carcinome de Merkel : classification AJCC 2011 (American Joint Committee on Cancer) .....  | 33 |
| <b><u>Tableau 2</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : tableau récapitulatif des données cliniques des patients de la série. .... | 56 |
| <b><u>Tableau 3</u></b> : Carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : traitements réalisés chez les patients tous stades confondus. ....         | 62 |

## Liste des illustrations

|   |    |
|---|----|
| <b><u>Image 1</u></b> : photographies de quatre carcinomes de Merkel illustrant l'hétérogénéité de l'aspect clinique.....   | 26 |
| <b><u>Image 2</u></b> : coupe histologique d'un carcinome de Merkel après coloration par Hématoxyline-éosine. Tumeur dermique moyenne et profonde, prolifération de cellules monomorphes. . | 27 |
| <b><u>Image 3</u></b> : immunomarquage par la Cytokératine 20 : marquage membranaire fort des cellules tumorales .....  | 28 |
| <b><u>Figure 1</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : évolution du taux d'incidence. ....  | 32 |
| <b><u>Figure 2</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : évolution du nombre de cas en fonction du temps.....   | 41 |
| <b><u>Figure 3</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du diamètre de la tumeur.....   | 47 |
| <b><u>Figure 4</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction de la vitesse de croissance de la tumeur.....   | 49 |
| <b><u>Figure 5</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : représentation graphique de la localisation du carcinome de Merkel en fonction du sexe.....              | 52 |
| <b><u>Figure 6</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du stade au diagnostic.....   | 55 |
| <b><u>Figure 7</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du statut des marges.....   | 60 |
| <b><u>Figure 8</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du temps.....   | 66 |
| <b><u>Figure 9</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du sexe.....  | 67 |
| <b><u>Figure 10</u></b> : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du rapport PLL/L.....  | 69 |

# **1) Introduction**

Le carcinome de Merkel (CM) ou carcinome neuro-endocrine cutané est une tumeur très agressive décrite par Toker en 1972. Le taux de mortalité tous stades confondus est de 33%, supérieur à celui du mélanome. Sa clinique peu spécifique et sa croissance rapide entraînent souvent un diagnostic trop tardif pour être curateur. L'âge avancé, l'exposition solaire et l'immunosuppression sont des facteurs de risque établis.

L'incidence du CM est faible mais en constante augmentation : le taux d'incidence a doublé voire triplé depuis les années 1990 dans tous les pays où il a été étudié (USA, Australie, Pays Nordiques, France) (1–7). La plupart des connaissances sur cette tumeur proviennent d'études hospitalières ou de centres de référence dont la représentativité à l'échelle populationnelle n'est pas connue.

Dans une précédente étude, basée sur le registre des cancers du Bas-Rhin, nous avons montré une augmentation considérable de l'incidence entre 1985 et 2013 qui a plus que triplé (90). Le registre des cancers du Bas-Rhin est l'un des plus complets de France. Il enregistre tous les cas de cancers dans le Bas-Rhin depuis 1975, permettant d'obtenir des données exhaustives et représentatives de la population générale du département.

L'objectif de ce travail était de préciser les données démographiques, cliniques, diagnostiques, de prise en charge et de suivi du CM à partir des données du registre du cancer du Bas-Rhin entre 1985 et 2013.

## **2) Généralités**

### **1) Définition**

Le CM est une tumeur cutanée neuro-endocrine développée aux dépens des cellules de Merkel (8) . Décrites pour la première fois par Friedrich Sigmund Merkel en 1875, les cellules de Merkel dérivent de précurseurs épidermiques et se situent dans la couche basale de l'épiderme et dans le bulge des follicules pileux. Ce sont des mécanorécepteurs responsables du tact fin mais aussi des acteurs clés du système neuro-endocrino-cutané (synthèse de la somatostatine, effets endocrines et paracrines) (9). Histologiquement, elles ressemblent à des kératinocytes en coloration standard. En microscopie électronique, elles se distinguent par leur petite taille, un volumineux noyau plurilobé et pauvre en nucléoles, des desmosomes de petite taille permettant l'adhésion avec les kératinocytes, des expansions villositaires et la présence caractéristique de nombreux granules neuro-sécrétoires localisés face aux terminaisons des neurones situés dans le derme. Elles peuvent être détectées en immunohistochimie par des anticorps dirigés contre les kératines 18, 19 et 20, l'Enolase Neuro-Spécifique, la Chromogranine et la Synaptophysine (10).

### **2) Présentation clinique**

La présentation clinique n'est pas spécifique. Le CM touche principalement des personnes âgées de peau blanche et se développe sur des zones photo-exposées. C'est le plus souvent une papule, une plaque ou un nodule érythémateux ou violacé, sans altération de la surface cutanée, non douloureux et très rapidement évolutif. C'est une lésion généralement de croissance rapide. D'autres aspects cliniques ont été rapportés : lésion d'allure kystique,

pédonculée, ulcérée, masse hypodermique et parfois un prurit est présent (11–13) (image 1). Cliniquement, la tumeur est parfois prise à tort pour une lésion bénigne. Les principaux diagnostics différentiels sont des lésions kystiques ou acnéiformes, un lipome, un dermatofibrome, un lymphome B, un mélanome, une métastase ou des lésions vasculaires. Dans une série nord-américaine de 195 cas, le diagnostic n'avait été suspecté cliniquement que dans 1% des 106 cas où cela avait été spécifié (14).

L'acronyme AEIOU peut être utile pour aider le clinicien à faire le diagnostic :

- Asymptomatique,
- Rapidement Evolutif,
- Immunosuppression,
- Age > 50 ans (O pour old),
- Site d'exposition aux UV

Le caractère indolore est un critère important car la plupart des lésions évoluant rapidement sont douloureuses (exemple : kyste inflammatoire) (14).

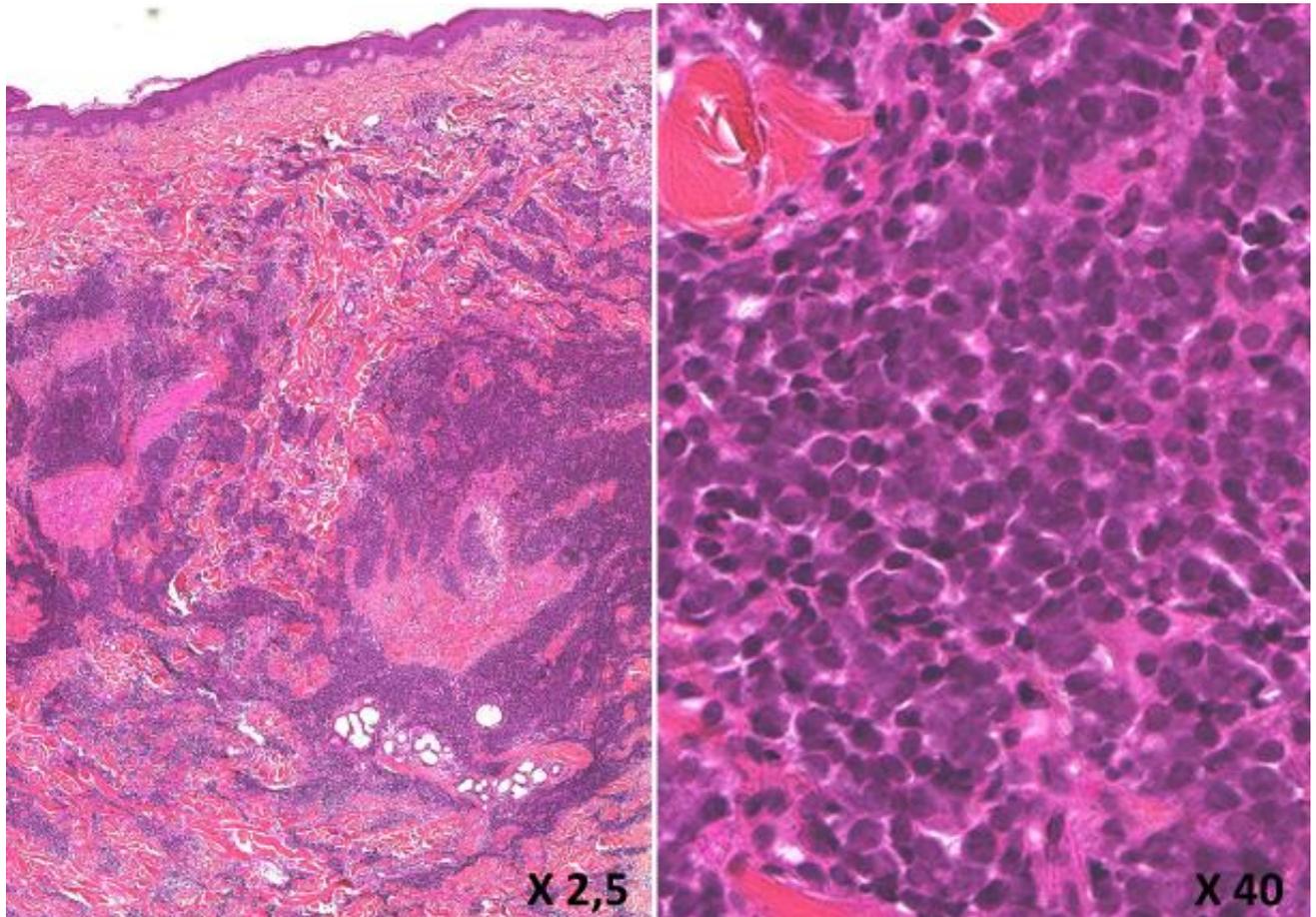


**Image 1** : Photographies de quatre carcinomes de Merkel illustrant l'hétérogénéité de l'aspect clinique.

*Photographies tirées de la collection du Service de Dermatologie, CHU de Strasbourg.*

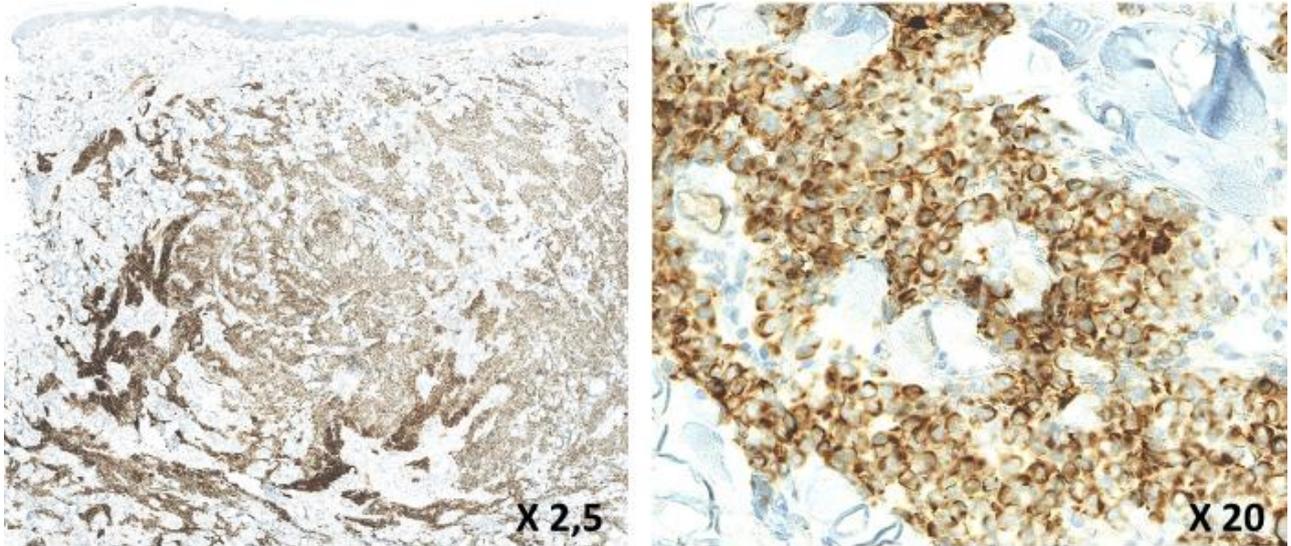
### **3) Histologie**

Le diagnostic du CM est histologique. La lésion atteint le derme et souvent l'hypoderme en épargnant l'épiderme. En coloration hématoxyline-éosine, il existe une prolifération de cellules monomorphes indifférenciées ayant un noyau lobulé et un rapport nucléocytoplasmique élevé (image 2). Trois sous-types histologiques ont été décrits : trabéculaire, intermédiaire et à petites cellules sans que l'utilité de cette classification soit très claire (15).



**Image 2 :** coupe histologique d'un carcinome de Merkel après coloration par hématoxyline-éosine. Tumeur dermique moyenne et profonde, prolifération de cellules monomorphes.  
*Lames histologiques issues de l'Hôpital Saint-Louis, Paris.*

L'immunohistochimie est essentielle pour assurer le diagnostic de CM. L'immunomarquage est positif pour la Cytokératine 20 (16), l'Enolase Neurone-Spécifique, la Chromogranine, la Synaptophysine et négatif pour la protéine S-100 et TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1). Ce dernier est positif dans les métastases de cancer pulmonaire à petites cellules, permettant de différencier les deux diagnostics (17).



**Image 3 :** immunomarquage par la Cytokératine 20 : marquage membranaire fort des cellules tumorales.

*Lames histologiques issues de l'Hôpital Saint-Louis, Paris.*

#### **4) Physiopathologie**

##### **a) Rayonnements ultra-violets**

Il existe une association probable entre l'exposition aux rayonnements solaires et le CM (18,19). En effet, dans les régions où l'exposition solaire est forte, le taux d'incidence est très supérieur (exemples : Australie, Nouvelle-Zélande) (4,20,21). Le CM se développe principalement dans les zones photo-exposées et il est souvent associé à d'autres lésions induites par les UV (kératose actinique, carcinome baso-cellulaire ou spino-cellulaire) (19). Au niveau moléculaire, il y a une accumulation de mutations caractéristiques des lésions de l'ADN induites par les UV (C→T et dimères de thymidine CC→TT) touchant le gène suppresseur de tumeur TP53 (22–24). De plus, l'immunosuppression locale induite par les UVB favorise le développement du CM. Les UVA ont également un rôle dans le développement du CM. Une

étude rétrospective de 23 ans a montré une multiplication par 100 de l'incidence du CM chez des patients traités par UVA et psoralène pour un psoriasis par rapport à la population générale (25).

### **b) Rôle du Merkel Cell *polyomavirus* (MCV)**

L'augmentation du risque de CM observé chez les patients immunodéprimés a permis la découverte du MCV en 2008. C'est une des plus grandes avancées concernant la physiopathologie du CM (26). Ce virus est ubiquitaire et fait partie du microbiome cutané, infectant 80% de la population générale (27). Il est responsable de la transformation maligne de 80% des CM dans l'hémisphère nord (26). Lors de la transformation, l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte avant l'expansion clonale de la tumeur. Le virus exprime ensuite deux protéines potentiellement oncogéniques qui modifient la progression du cycle cellulaire. Le mécanisme exact du MCV dans l'oncogenèse du CM n'est pas encore complètement élucidé, mais il est possible que les radiations UV induisent des mutations dans le génome viral favorisant l'oncogenèse et que l'immunosuppression locale associée aux UV favorise également la prolifération cellulaire (28).

### **c) Immunosuppression**

Le taux de CM augmente chez les patients immunodéprimés. L'immunosuppression favorise probablement la réplication du MCV qui sera alors plus susceptible de s'intégrer au génome d'une cellule de Merkel hôte et de développer un CM (29).

Chez les patients transplantés, le risque de CM est 24 fois supérieur à celui de la population générale. Il se développe plusieurs années après la greffe suite à l'immunosuppression chronique induite par les immunosuppresseurs. Il existe également une probable interaction

entre les traitements immunosuppresseurs (exemple : azathioprine) et les rayonnements UV favorisant également le développement du CM chez les patients transplantés (30–32).

Les immunodépressions induites par les maladies lymphoprolifératives (LLC) sont également des facteurs favorisant le CM. En effet, le taux d'incidence des CM augmente chez les patients traités pour une LLC et vice versa. L'immunosuppression induite par la lymphoprolifération B et les traitements cytotoxiques en sont les principales causes (33). Le nombre de CM est également beaucoup plus élevé chez les patients infectés par le VIH au stade SIDA (34) et chez les patients traités pour des maladies auto-immunes (35). Plusieurs cas de régression tumorale après réduction ou arrêt des immunosuppresseurs ont également été publiés (34). Enfin, le CM touche principalement les sujets âgés, dont la réponse immunitaire est déficiente. L'immuno-sénescence et l'état d'inflammation chronique caractérisant ces patients entraînent une immunodéficience et une dérégulation du système immunitaire favorisant le développement du CM (36).

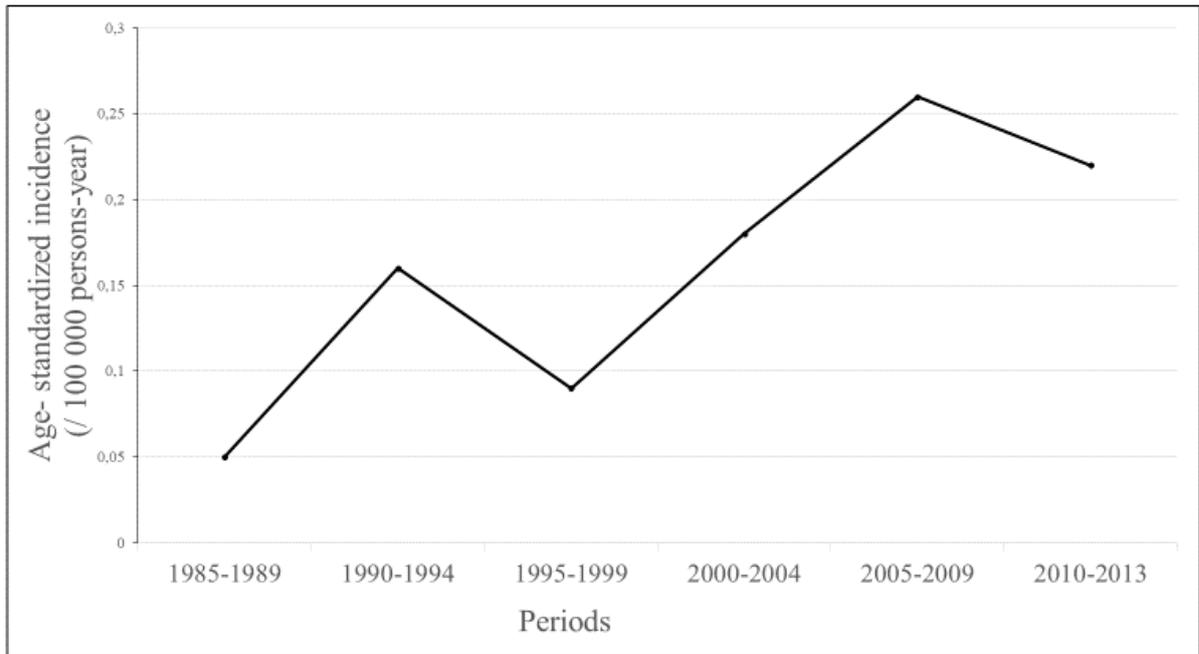
## **5) Epidémiologie**

### **a) Incidence**

L'incidence du CM est faible par rapport à celle du mélanome mais elle a constamment augmenté ces 30 dernières années dans tous les pays du monde. Entre 2000 et 2013, son incidence a augmenté de 95% aux Etats-Unis contre 15% pour les cancers solides et 57% pour les mélanomes. Une augmentation majeure du nombre de CM d'ici 2025 est prévue aux Etats-Unis (37,38). L'incidence standardisée sur l'âge pour 100 000 personnes-année varie selon les pays du monde : 0.28 aux Pays-Bas (7), 0.22 au Danemark (39), 0.11 en Finlande (6), 0.16 en Italie (40). Aux Etats-Unis le taux d'incidence est de 0,7. Les taux sont les plus élevés en

Australie (1,6) (4,21) et en Nouvelle-Zélande (0,88) (20) où l'incidence semble bien être corrélée avec l'index de radiation des UVB. En France, entre 2006 et 2010, l'incidence était de 0,24 pour les femmes et 0,26 pour les hommes (1).

Dans une étude préalable réalisée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin entre 1985 et 2013, l'incidence standardisée sur l'âge dans le Bas-Rhin était de 0,17 pour 100 000 personnes-années. Ce taux a été multiplié par quatre entre 1985 et 2013 (0,05 pour 100 000 personnes-années entre 1985 et 1989 à 0,22 entre 2010 et 2013) (Figure 1). Chaque année, le taux d'incidence a augmenté de 5,14 % sur cette période. Cette même étude a montré un taux d'incidence 25 fois supérieur chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans. Malgré une différence majeure du taux d'incidence entre les personnes de plus ou de moins de 70 ans, l'incidence avait quadruplé dans ces 2 populations (90). Le nombre de CM devrait donc encore augmenter dans les prochaines années dans le Bas-Rhin en raison de l'intensification de l'exposition solaire des personnes nées après 1945 et de l'augmentation des causes d'immunosuppression (greffe d'organe, VIH, traitement immunosuppresseurs).



**Figure 1 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : évolution du taux d'incidence.

### **b) Mortalité et survie**

Le CM est la 2ème cause de mortalité par cancer cutané après le mélanome. La survie à 5 ans est de 51% lorsque la maladie est localisée, 35% lorsqu'il y a une atteinte ganglionnaire et de 14% au stade métastatique. Les facteurs de mauvais pronostic décrits sont le sexe masculin, une tumeur de plus de 2 cm localisée sur la tête ou le cou et l'immunosuppression (41).

Dans l'étude réalisée dans le Bas-Rhin, le taux de survie nette à 5 ans était de 48,5%. Il était significativement meilleur en analyse multivariée chez les femmes et chez les personnes de moins de 70 ans (90).

## 6) Prise en charge du CM

### a) Stadification

L'examen clinique est l'élément clé permettant de définir la taille de la tumeur, la présence d'adénopathie suspecte et/ou de métastases à distance (42,43).

Dans cette étude, nous avons utilisé la classification de l'American Joint Communittee of Cancer (AJCC) (44), tenant compte de la taille de la tumeur (< 2 cm ou ≥ 2 cm), de l'envahissement ganglionnaire et de la présence de métastases à distance (Tableau 1).

| Tableau 1 Classification AJCC. |                         |                   |                        |           |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|-----------|
| Stade                          |                         | Maladie localisée | Atteinte ganglionnaire | Métastase |
| I                              | Lésion primitive < 2 cm | +                 | –                      | –         |
| II                             | Lésion primitive ≥ 2 cm | +                 | –                      | –         |
| III                            | Ganglion positif        | ±                 | +                      | –         |
| IV                             | Métastase à distance    | ±                 | ±                      | +         |

Adapté de Allen et al. [15].

**Tableau 1 :** carcinome de Merkel : classification AJCC 2011 (American Joint Committee on Cancer) (44).

- Ganglion sentinelle

Dans la littérature, la réalisation d'un ganglion sentinelle chez les patients n'ayant pas d'adénopathie clinique est recommandée car 30% de ces patients ont finalement une atteinte ganglionnaire (44,45) . C'est un élément utile pour la stadification de la maladie mais l'effet sur la survie globale et la survie sans progression n'est pas établie et par analogie avec le mélanome pas attendue (46,47).

Dans le service de Dermatologie du CHRU de Strasbourg, il a été décidé de ne pas appliquer la technique du ganglion sentinelle dans cette situation, compte tenu des incertitudes

concernant son intérêt. S'il existe une atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique, un curage sera réalisé, sinon il y aura une irradiation de l'aire ganglionnaire de drainage.

- Imagerie

Le bilan d'extension recommandé comprend un scanner ou un Pet-scanner afin de rechercher une atteinte ganglionnaire ou des métastases à distance (48). Il n'y a pas de consensus pour la réalisation systématique d'un Pet-scanner mais plusieurs études rétrospectives ont montré que cet examen avait changé le stade et la prise en charge de la maladie dans 30% des cas (49–51). Les méthodes d'imagerie utilisant des récepteurs à la somatostatine couplés à des traceurs radioactifs (Gadolinium) sont également en cours de développement dans certains centres. Elles ont montré une meilleure efficacité dans la détection des métastases évitant souvent une « sur-stadification » suite au Pet scanner utilisant le 18FDG (fluorodésoxyglucose) (52,53).

Une échographie des aires ganglionnaires peut être associée. Les autres examens seront orientés par les données cliniques (scintigraphie à l'octréotide, IRM).

## **b) Traitement des stades I et II**

- Chirurgie

La résection chirurgicale complète de la tumeur primaire est le principal traitement du CM au stade localisé. L'objectif est d'obtenir des marges de résection saines (42,48). La taille des marges de résection optimale n'a pas été clairement définie mais il est recommandé de prendre une marge de 1 à 2 cm. La chirurgie doit prendre en compte les contraintes fonctionnelles et la fermeture doit être rapide afin de ne pas retarder la radiothérapie (48).

- **Radiothérapie adjuvante**

Plusieurs études ont montré le bénéfice sur la survie globale de la réalisation d'une radiothérapie adjuvante précocement après la chirurgie comparée à la chirurgie seule. En général, une irradiation du site tumoral est réalisée à une dose de 50-60 Gray (54–56). L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires de drainage en l'absence de réalisation d'un ganglion sentinelle pourrait également apporter un avantage (57).

Chez les patients ne pouvant pas être opérés de la tumeur initiale, une radiothérapie de la tumeur peut être réalisée, mais les résultats sont moins bons que lors de la résection chirurgicale (58,59).

**c) Traitement des stades III (atteinte ganglionnaire)**

Le traitement recommandé est la résection chirurgicale de la tumeur, la réalisation d'un curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie adjuvante du site tumoral. L'irradiation des aires ganglionnaires peut éventuellement être associée. Il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie à ce stade (48).

**d) Traitement des stades IV**

Il n'y a pas de consensus pour la prise en charge des patients ayant un CM métastatique. L'objectif du traitement est palliatif. Une radiothérapie peut être proposée pour un contrôle local de la maladie. Les chimiothérapies les plus utilisées sont les sels de platine (carboplatine ou cisplatine) associés à un alcaloïde (étoposide) ou des combinaisons de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine. Le taux de réponse initial est de 50 à 70% mais les rechutes sont presque inéluctables. La médiane de survie sans progression varie de 3 à 8 mois après la chimiothérapie (60).

### e) Immunothérapie

Le récepteur PD1 (Programmed Death Cell) et son ligand PDL1 contribuent à l'échappement du système immunitaire en inhibant les cellules T et en modifiant le rapport CD8/T régulateurs. Le blocage de PD1 et PDL1 permet de réactiver les cellules T et donc la réponse immunitaire anti-tumorale. Des inhibiteurs de PD1 sont déjà utilisés et très efficaces dans plusieurs cancers solides et en particulier dans les mélanomes (61).

Environ 50% des CM expriment PD-L1 et les lymphocytes infiltrants les tumeurs ainsi que les cellules T spécifiques du MCV expriment PD1. De plus, PD1 est augmenté dans les infections virales persistantes (62). Des immunothérapies anti-PD1 et anti-PDL1 ont donc été développées dans le traitement du CM métastatique avec une bonne efficacité (63). L'avelumab est un inhibiteur de PD-L1 reconnu en Europe et aux Etats-Unis comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans le CM métastatique (64). Cet accord fait suite à l'essai JAVELIN Merkel 200 qui a permis de montrer d'abord une efficacité de l'avelumab chez les patients résistant à une première ligne de chimiothérapie puis en première ligne de traitement. La survie globale était de 12,9 mois chez les patients traités par avelumab contre moins de 6 mois chez les patients traités par chimiothérapie. Le traitement comporte une perfusion d'avelumab (10 mg/kg) toutes les 2 semaines jusqu'à échappement. Le profil de tolérance est bon et les principaux effets secondaires sont des manifestations auto-immunes (64–66).

### **3) Matériels et méthodes**

#### **1) Population étudiée**

Tous les cas de carcinomes de Merkel enregistrés dans le registre des cancers du Bas-Rhin entre le 1er janvier 1985 et le 30 juin 2013 ont été sélectionnés. Les carcinomes de Merkel étaient enregistrés sous le code C44 de l'*International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O-3) associé au code morphologique 8247/3.

Le registre des cancers recueille la date du diagnostic, l'âge au diagnostic, le type de tumeur, les lieux de diagnostic et de prise en charge. Le statut vital au 30 juin 2013 a été recueilli à partir du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques. Les dossiers cliniques ont été identifiés dans les services hospitaliers.

#### **2) Données recueillies**

Les données suivantes ont été cherchées dans les dossiers :

- **données démographiques**: lieu et date d'enregistrement, âge au diagnostic, sexe
- **mode de vie**: profession, exposition à des toxiques (alcool, tabac), photo-exposition
- **antécédents personnels et familiaux** : cancers solides, antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie, antécédents familiaux de cancers, antécédents d'hémopathie maligne et le type, de cancers cutanés et le type
- **immunosuppression ou non** : taux de lymphocytes au diagnostic, taux de polynucléaires neutrophiles, prise d'immunosuppresseurs, autre cause d'immunosuppression

- **présentation clinique**: durée d'évolution, diamètre clinique, apparition de novo ou modification d'une lésion pré-existante, douleur, état général, statut des aires ganglionnaires
- **diagnostic** : technique utilisée pour réaliser le diagnostic (biopsie ou exérèse d'emblée), histologie (épaisseur histologique, statut des immunomarquages), type d'imagerie
- **prise en charge**
  - **chirurgie** : délai par rapport au diagnostic, reprise ou non, statut des marges de résection, taille de marges de résection, type de reconstruction
  - **radiothérapie** : aires irradiées (lit tumoral/aires ganglionnaires), délai par rapport au diagnostic
  - curage ganglionnaire ou non
  - chimiothérapie ou non
- **suivi**: nombre de récurrences et localisations, prise en charge des récurrences, développement d'une deuxième tumeur (solide, hémopathie ou cutanée)
- **survie** : date des dernières nouvelles, date du décès et cause du décès

Cette étude a reçu l'accord du Comité d'Ethique de Strasbourg (séance du 24/08/2017, dossier 2017-44).

### 3) **Analyses statistiques**

Pour les variables quantitatives, les analyses descriptives présentent les moyennes, médianes et écarts-types, ainsi que les intervalles de confiance à 95 %. Les comparaisons ont été

effectuées avec le test t de Student ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis lorsque les conditions d'application du test de Student n'étaient pas respectées.

Pour les variables qualitatives, nous présentons les effectifs et proportions (avec leurs intervalles de confiance à 95 %) pour chaque catégorie. Le test du Chi-2 de Pearson a été utilisé pour les comparaisons. Lorsque les conditions d'application n'étaient pas vérifiées, nous avons utilisé le test exact de Fisher.

Pour l'analyse des délais, nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier et appliqué le test du log-rank pour les comparaisons globales des courbes de survie. Les hypothèses sous-jacentes au test du log-rank (proportionnalité des risques) ont été vérifiées en représentant le logarithme du logarithme négatif de la fonction de survie en fonction du logarithme du délai analysé.

La date de point a été fixée au 30/06/2013. Les sujets non décédés à cette date ont été considérés comme des exclus vivants et censurés à droite. Les perdus de vue ont été censurés à droite à la date des dernières nouvelles.

La durée médiane de participation des sujets a été estimée par la méthode dite de Kaplan-Meier inversée (67).

Pour éviter d'introduire des hypothèses trop fortes dans nos modèles, nous avons, en général, transformé les variables quantitatives en variables qualitatives en définissant les points de séparation entre catégories sur la base des quantiles.

La survie sans évènement a été définie comme le délai entre la date d'incidence et la première des dates correspondant à la survenue d'une rechute locale, loco-régionale ou métastatique, ou encore à la survenue du décès. Les sujets n'ayant présenté aucun de ces évènements ont été censurés à la date de point ou à la date des dernières nouvelles lorsque cette dernière précédait la date de point.

Les résultats des tests ont été considérés comme statistiquement significatifs lorsque la valeur de  $p$  était inférieure à 0,05.

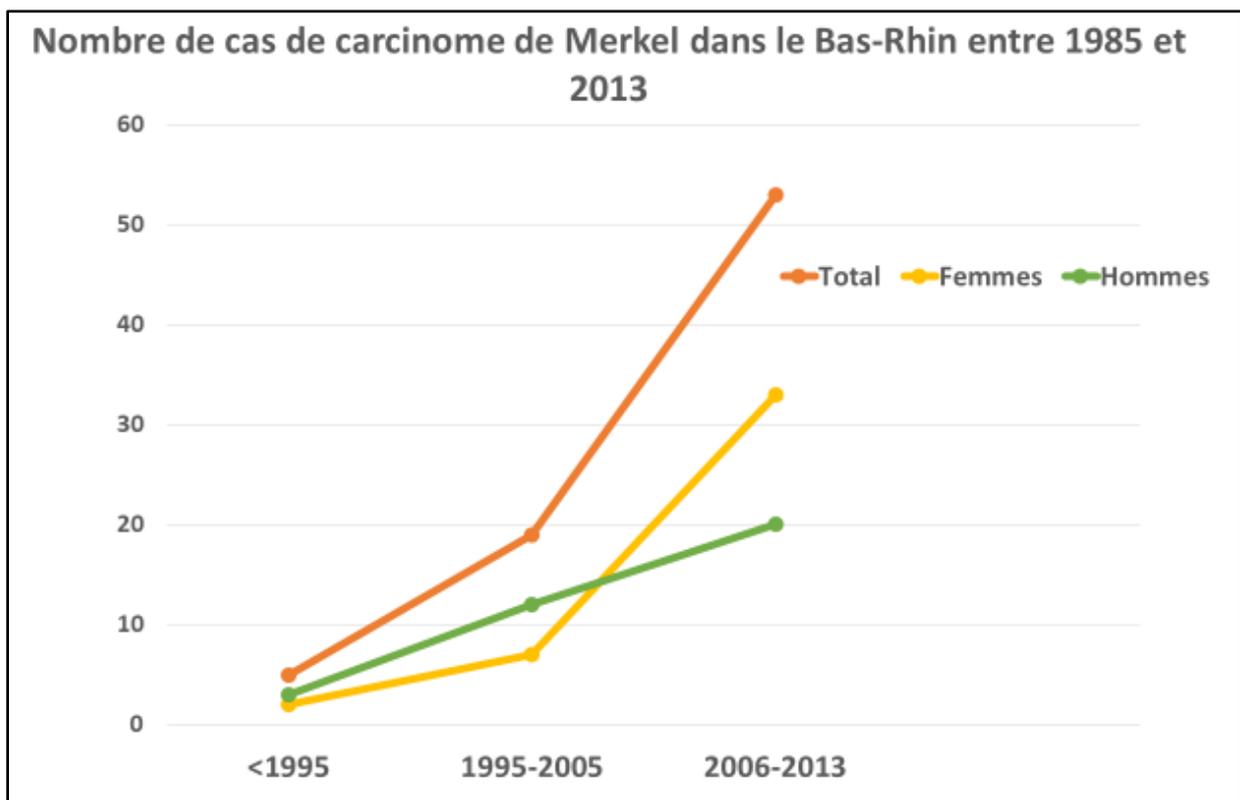
Pour toutes les analyses, nous avons utilisé le logiciel SAS V 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 4) Résultats

### 1) Démographie

Les résultats sont réunis dans le tableau 1.

Au total, 111 patients étaient enregistrés dans le registre des cancers entre 1985 et 2013 et 76 dossiers ont pu être consultés. Il y avait 42 femmes (55%) et 34 hommes (45%). Le ratio hommes/ femmes était de 0,8. Le nombre de cas a augmenté avec le temps puisqu'il y a eu 5 cas avant 1995, 19 cas entre 1995 et 2005 et 52 cas entre 2006 et 2013 (figure 2).



**Figure 2 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : évolution du nombre de cas en fonction du temps.

L'âge moyen au diagnostic était de 75 ans (IC95% ; 73-78) et l'âge médian de 77 ans (écart interquartile (EIQ) 25-75% : 67-83). L'âge médian était plus élevé chez les femmes (77 ans ; EIQ25-75% : 70-84) que chez les hommes (74 ans ; EIQ25-75% : 62-79). L'âge médian avant 2005 (76 ans ; EIQ25-75% ; 63-81) était très proche de celui après 2005 (77 ans ; EIQ25-75% ; 70-84).

Sur les 111 patients enregistrés, 71 étaient suivis au service de Dermatologie de Strasbourg ou au CPS et 40 dans un autre centre, le ratio était de 1,7. Nous avons eu accès à 69% des dossiers.

Plus précisément, 61 dossiers du CPS et du service de Dermatologie sur 71 ont pu être consultés (86%) et 15 dossiers de patients suivis dans un autre service du CHU ou dans un autre hôpital sur 40 (38%). Dans l'étude, le ratio entre les patients suivis au CPS et dans le service de Dermatologie et les patients suivis dans un autre service était donc de 4,1.

Entre 1985 et 2000, 34 patients étaient enregistrés dans le registre des cancers et 13 dossiers ont pu être consultés (38%) dont 12 provenant du CPS et du service de Dermatologie et 1 provenant d'un autre service. Entre 2001 et 2013, 77 patients étaient enregistrés dans le registre et 63 dossiers ont pu être consultés (83%) dont 49 du service de Dermatologie et du CPS et 14 d'un autre service.

Sur les 76 dossiers étudiés, 80% étaient issus du service de Dermatologie ou du CPS et 20% d'un service extérieur.

## **2) Antécédents et facteurs de risque**

### **a) Photo-exposition et phototype**

La photo-exposition n'était pas exploitable en raison du très faible taux de renseignement dans les dossiers. Cette donnée n'était renseignée que dans un dossier. L'exposition solaire secondaire à la profession était renseignée dans 39 dossiers (51%). Trois patients avaient une exposition professionnelle et 46 n'en avaient pas. Le phototype n'était renseigné que dans 3 dossiers ne permettant pas d'exploiter cette donnée. Aucun patient n'avait eu de traitement par PUVAthérapie.

### **b) Antécédents d'hémopathie**

Six patients (8%) avaient un antécédent d'hémopathie dont 3 hommes et 3 femmes. Parmi ces hémopathies, il y avait une leucémie lymphoïde chronique (LLC), 2 lymphomes B (LB) (un lymphome de Hodgkin et un LB à petites cellules), 1 lymphome T (LT) (lymphome lymphoblastique), une maladie de Vaquez et une thrombocytémie essentielle. Tous les patients ayant une hémopathie étaient suivis au CHU de Strasbourg ou au CPS.

### **c) Antécédents de cancers solides ou cutanés**

Six patients (6%) avaient un antécédent de cancer solide dont 2 cancers du sein, 2 cancers de la prostate et un de la thyroïde. Vingt-deux patients (29%) avaient un antécédent de cancer cutané dont 12 carcinomes spino-cellulaires, 13 carcinomes baso-cellulaires et 2 mélanomes. Parmi ces patients, 4 avaient eu plusieurs cancers cutanés avant le diagnostic.

**d) Antécédents de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie**

Huit patients (9%) avaient eu de la radiothérapie et 3 patients avaient été traités par chimiothérapie. Trois patients avaient eu un traitement par iode 131.

**e) Immunosuppression**

Dans la cohorte, un seul patient était traité pour le VIH et aucun patient n'avait eu de greffe d'organe. Quatre femmes (6%) étaient traitées par immunosuppresseurs (corticoïdes et méthotrexate) pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) et une femme était traitée par corticoïdes (per os et inhalés) pour un asthme.

Au total, 12 (14%) patients étaient immunodéprimés (VIH, LLC, LB, LT, PR et traitements immunosuppresseurs) et tous étaient suivis au CHU de Strasbourg ou au CPS.

**3) Présentation clinique****a) Diagnostic évoqué**

Lors de la biopsie ou de l'exérèse diagnostique, le diagnostic de CM a été suspecté dans 3 cas. Dans 39 cas, aucun diagnostic n'était évoqué sur la demande d'analyse histologique. Les autres diagnostics évoqués étaient des tumeurs malignes (un dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (2 cas), un sarcome ou un angiosarcome, une « tumeur » sans autre précision ou une localisation secondaire), des cancers cutanées (mélanome, carcinome baso-cellulaire, carcinome spino-cellulaire (2 cas), kératoacanthome), dans un cas un LB ou des lésions bénignes (kyste (2 cas), angiome, hémangiome, botriomycome, sarcoïdose, cytotéatonécrose).

**b) Etat général, douleur**

L'état général était conservé au diagnostic chez 61 patients (79 %) et altéré chez 14 patients (18%) (une donnée manquante).

La douleur était difficilement évaluable à partir de ce recueil car cette donnée n'était indiquée que dans 16 dossiers (21%). Elle était présente dans 4 cas et absente dans 12 cas.

Les aires ganglionnaires étaient libres cliniquement dans 60 cas et atteintes dans 14 cas. Dans 3 cas, l'information n'était pas renseignée.

**c) Durée d'évolution**

La durée d'évolution (délai entre l'apparition de la lésion et le diagnostic) déclarée par les patients était en moyenne de 5 mois (IC95% ; 3,8- 6,2) et la médiane de 3 mois (EIQ25-75% ; 2-6).

Chez les hommes, la durée d'évolution moyenne était de 6 mois (IC95% ; 3,8-6,2) et la médiane de 3,5 mois (EIQ25-75% ; 2-6). Chez les femmes, la durée d'évolution moyenne était de 4 mois (IC95% ; 2-6) et la médiane de 3 mois (EIQ25-75% ; 3-9).

Avant 2005, la durée d'évolution médiane était de 4 mois (EIQ25-75% ; 3-7) et de 3 mois (EIQ25-75% ; 3-6) après 2005. Cette différence n'était pas significative ( $p=0,14$ ).

Au CHU de Strasbourg et au CPS, la médiane était de 3,5 mois (EIQ25-75% ; 2-6) et de 3 mois (EIQ25-75% ; 1-3) dans les autres centres sans que la différence ne soit significative ( $p=0,15$ ).

Chez 31 patients (40%), la lésion évoluait depuis moins de 3 mois au moment de l'excision.

**d) Caractéristiques de la lésion**

Il s'agissait d'une lésion de novo dans 73 cas (94 %) et d'une modification d'une lésion préexistante dans seulement 1 cas.

La surface cutanée était altérée dans 9 cas, non altérée dans 12 cas et cette donnée n'était pas renseignée dans 51 cas rendant son interprétation difficile. Il n'y avait le plus souvent qu'une seule lésion cutanée au diagnostic (91 cas). Dans 1 cas il y en avait 5 et dans 1 cas seize mais il s'agissait de métastases cutanées.

Dans la majorité des cas, la lésion mesurait entre 1 et 2 cm (29 cas ; 49%). Dans 19 cas, elle mesurait plus de 2 cm (32%) et dans 11 cas (19%), elle faisait moins de 1 cm de diamètre. Le diamètre n'était pas précisé dans 17 cas (22%).

Le diamètre clinique moyen était de 2,2 cm (IC95% ; 1,7-2,7) et le diamètre médian de 1,6 cm (EIQ25-75% ; 1-2,8).

Chez les hommes, le diamètre moyen était de 3 cm (IC95% ; 1,8-4,2) avec une médiane de 2 cm (EIQ25-75% ; 1,5-3). Chez les femmes, le diamètre moyen était de 1,7 cm (IC95% ; 1,3-2,1) avec une médiane de 1,5 cm (EIQ25-75% ; 1-2,5). Cette différence était à la limite de la significativité ( $p=0,06$ ).

Entre 1985 et 2005, le diamètre clinique médian était de 2 cm (EIQ25-75% ; 1-2,9) contre 1,5 cm (EIQ25-75% ; 1-2,5) entre 2006 et 2013 sans que cette différence soit significative ( $p=0,7$ ).

Le diamètre médian était de 1,5 cm (EIQ25-75% ; 1,5-3,5) chez les patients suivis au CHU ou au CPS et de 2 cm (EIQ25-75% ; 1,5-2,5) chez les patients suivis dans les autres centres sans que cette différence soit significative ( $p=0,8$ ).

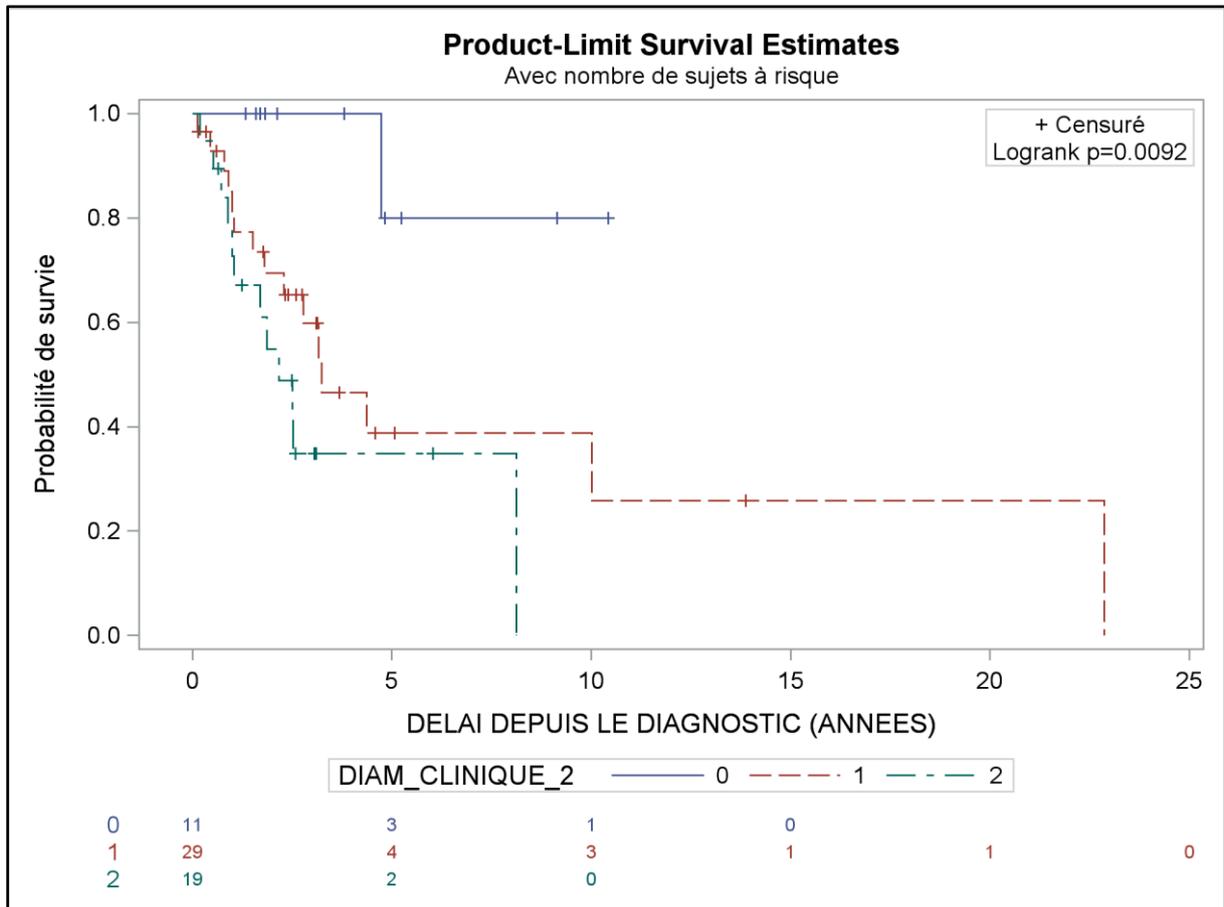
- Survie en fonction du diamètre clinique

**1. diamètre clinique < 0,5 cm** : la médiane de survie n'était pas atteinte au moment de l'analyse. La probabilité de survie à 5 et 10 ans était de 80%.

**2. 0,5 cm < diamètre clinique ≤ 1cm** : la médiane de survie était de 3,8 ans (IC95% ; 1,8-22,9) et la survie à 5 ans de 38%.

**3. diamètre clinique > 1 cm** : la médiane de survie était de 2,2 ans (IC95% ; 1-8,1) et la survie à 5 ans de 35%.

Les différences observées étaient statistiquement significatives ( $p=0,009$ ) (figure 3).



**Figure 3 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du diamètre de la tumeur. Courbe bleue (0) :  $VC < 0,5\text{cm}$ . Courbe rouge (1) :  $0,5 \leq VC < 1\text{cm/mois}$ . Courbe verte (2) :  $VC \geq 1\text{ cm}$ .

**e) Vitesse de croissance du diamètre = vitesse de croissance horizontale (VCH)**

La VCH était définie par le rapport du diamètre clinique au diagnostic sur la durée d'évolution. Elle était disponible pour 45 patients. La VCH moyenne était de 0,9 cm/mois (IC95% ; 0,6-1,2) avec une médiane de 0,6 cm/mois (EIQ25-75% ; 0,3-1).

Chez les hommes, elle était de 0,8 cm/mois (IC95% ; 0,5-1,1) et la médiane de 0,7 cm/mois (EIQ25-75% ; 0,3-1).

Chez les femmes, elle était de 0,9 cm/mois (IC95% ; 0,5-1,3) et la médiane de 0,6 cm/mois (EIQ25-75% ; 0,3-1).

Les lésions du visage avaient une VCH inférieure à 0,5 cm/mois à 55% contre 41% pour les lésions du membre supérieur et 38% pour les lésions du membre inférieur. Les lésions du visage évoluaient donc globalement un peu moins vite que les autres lésions.

Les lésions ayant la VCH la plus rapide (> 1 cm/mois) se situaient principalement sur le tronc (50%) et le membre supérieur (25%).

- Survie en fonction de la vitesse de croissance horizontale (VCH)

La cohorte a été divisée en 5 groupes selon la VC de la tumeur, avec une répartition équitable du nombre de sujets :

**1. VCH < 0,2cm/mois** : la médiane de survie n'était pas atteinte lors de l'analyse.

**2. 0,2 < VCH ≤ 0,5cm/mois** : la médiane de survie était de 8,1 ans (IC95% ; 0,9-22,9).

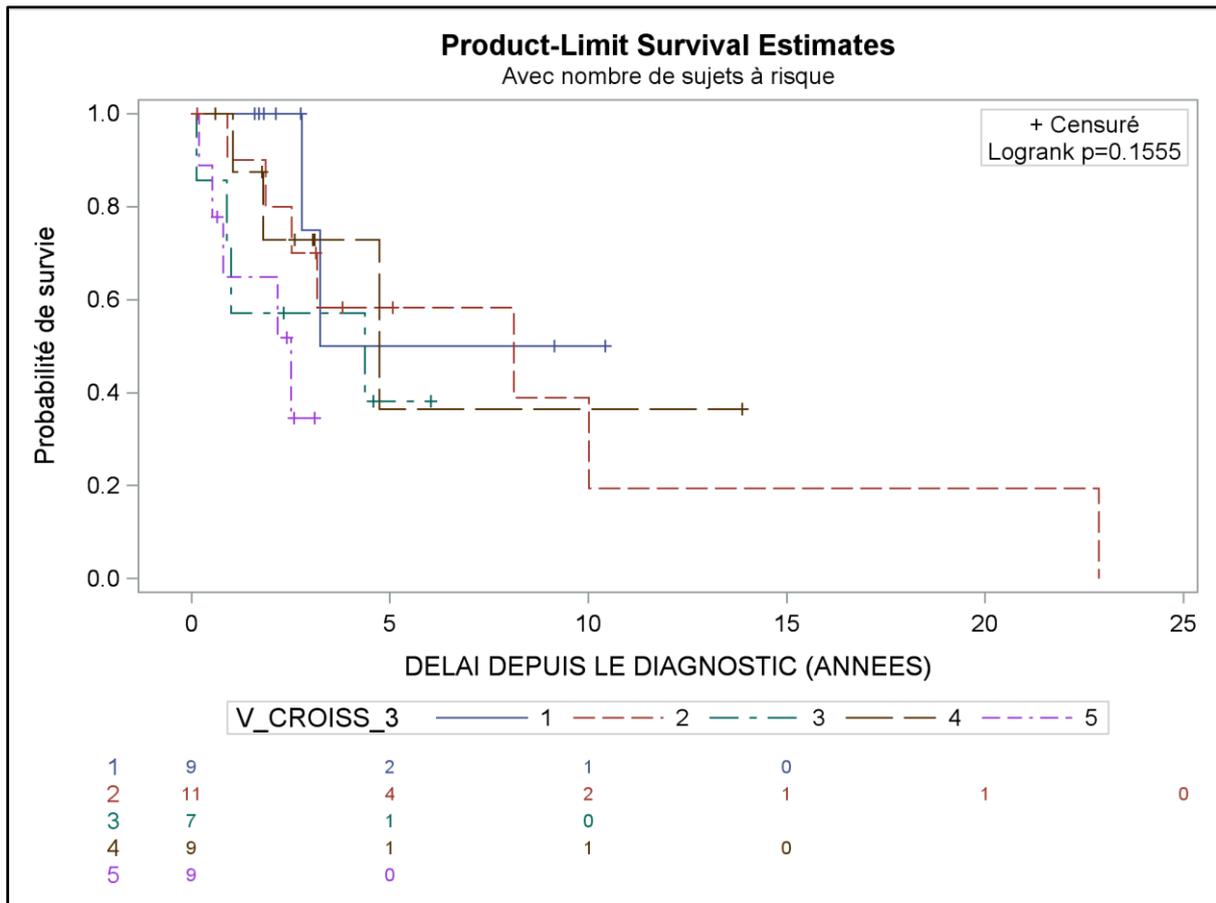
**3. 0,5 cm/mois ≤ VCH < 0,7 cm/mois** : la médiane de survie était de 4,7 ans.

**4. 0,7 cm/mois < VCH < 1 cm/mois** : la médiane de survie était de 4,7 ans. Dans ce groupe, il faut toutefois souligner que seuls 5 patients étaient décédés pendant l'analyse plus compliquée.

**5. VCH ≥ 0,7 cm/mois** : la médiane de survie était de 2,5 ans.

Malgré les différences observées, il n'y avait pas de significativité statistique entre ces groupes (p=0,16) (figure 4).

En utilisant la médiane de la vitesse de croissance (0,6 cm/mois) comme point de séparation, nous avons observé que les patients ayant une VCH < 0,6 cm/mois avait une médiane de survie plus longue de 8,1 ans (IC95% ; 2,8-22,9) contre 4,4 ans (IC95% ; 1,8-22,9) pour les patients ayant une VCH > 0,6 cm/mois. Malgré cette différence, il n'y avait pas de signification statistique (p= 0,13).



**Figure 4 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction de la vitesse de croissance de la tumeur.

Courbe 1 : VCH < 0,2cm / mois. Courbe 2 : 0,2 < VCH ≤ 0,5cm/mois. Courbe 3 : 0,5 cm/mois ≤ VCH < 0,7 cm/mois. Courbe 4 : VCH ≥ 0,7 cm/mois.

#### f) Épaisseur macroscopique de la tumeur

L'épaisseur macroscopique moyenne était de 1,1 cm (IC95% ; 0,9-1,3) et l'épaisseur médiane était de 0,8 cm (EIQ25-75% ; 0,4-1,5). Chez les hommes, elle était de 1,3 cm (IC95% ; 0,9-1,7) et la médiane de 1 cm (EIQ25-75% ; 0,7-1,5).

Chez les femmes, l'épaisseur moyenne était de 1 cm (IC95% ; 0,7-1,2) et l'épaisseur médiane de 0,6 cm (EIQ25-75% ; 0,6-1,5).

Avant 2005, l'épaisseur médiane était de 1 cm (EIQ25-75% ; 1-1,7) et après 2005, de 0,8 cm (EIQ25-75% ; 0,5-1,5).

Aucune différence n'était significative concernant l'épaisseur de la tumeur.

- Survie en fonction de l'épaisseur

La cohorte a été divisée en 3 groupes en fonction de l'épaisseur de la tumeur :

**1. épaisseur < 0,5 cm** : la médiane de survie était de 4,7 ans (IC95% ; 1,5-10) et la survie à 5 ans de 49%.

**2. 0,5 cm < épaisseur ≤ 1 cm** : la médiane de survie était de 2,8 ans (IC95 ; 1,2-10) et la survie à 5 ans de 45%.

**3. épaisseur > 1 cm** : la médiane de survie était de 4,9 ans et la survie à 5 ans de 49%.

Les différences n'étaient pas statistiquement significatives (p= 0,7).

#### g) Vitesse de croissance de l'épaisseur= vitesse de croissance verticale (VCV)

La VCV était définie par le rapport de l'épaisseur de la tumeur sur la durée d'évolution. Cette donnée était disponible pour 45 patients. La VCV moyenne était de 0,5 cm/mois (IC95% ; 0,3-0,7) avec une médiane de 0,2 cm/mois (EIQ25-75% ; 0,08-0,5).

- Survie en fonction de la vitesse de croissance verticale (VCV)

Trois groupes ont été constitués selon la VCV :

**1. VCV < 0,5 cm/mois** : la médiane de survie était de 4,7 ans (IC95% ; 1,5-2).

**2. 0,5 cm/mois < VCV ≤ 1 cm/mois** : la médiane de survie était de 2,8 ans (IC95% ; 1,8-10).

**3. VCV > 1 cm/mois** : la médiane de survie était de 4,9 ans.

Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives (p=0,7).

- Localisation

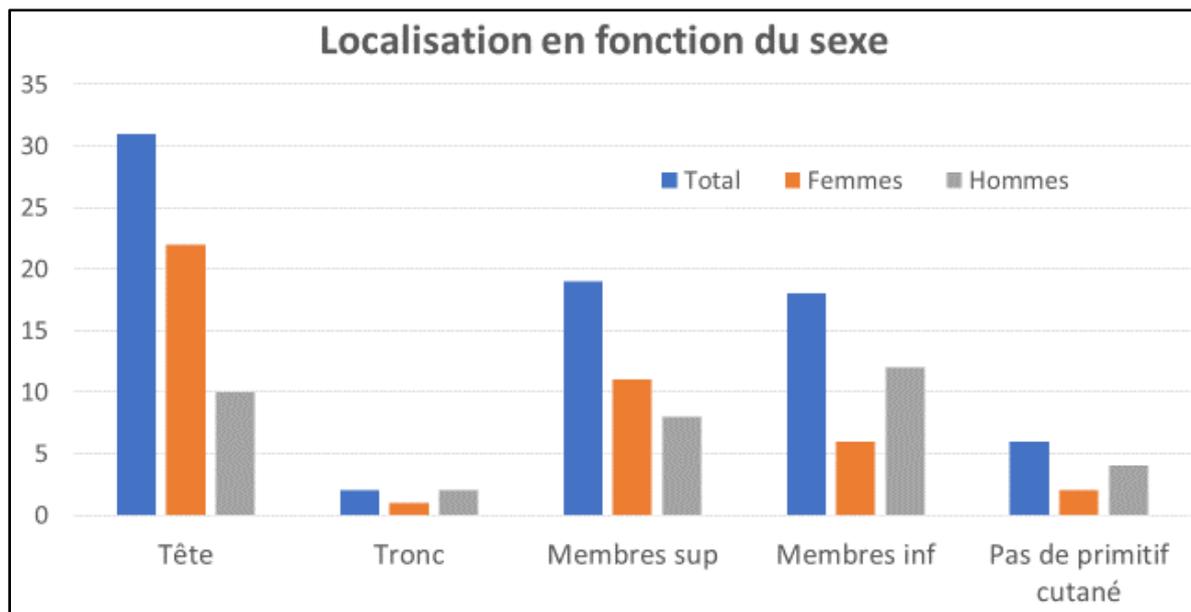
La localisation la plus fréquente était la tête (31 cas ; 40 %). Plus précisément, 21 tumeurs étaient situées sur le visage, 5 sur le nez, 2 sur le cuir chevelu et 3 sur les oreilles. La deuxième localisation la plus fréquente était les membres supérieurs (19 cas ; 25%) dont 3 sur les mains et les membres inférieurs (18 cas ; 25%). Deux lésions étaient situées sur le tronc (3%). Six patients (6%) avaient une atteinte ganglionnaire sans lésion cutanée primitive trouvée.

Concernant les femmes, la localisation prédominante était le visage (22 cas ; 52%) dont le nez dans 5 cas. Le tronc était touché dans 1 cas, les membres supérieurs dans 11 cas (14%) dont 1 fois la main et les membres inférieurs dans 6 cas (14%). Deux femmes avaient une atteinte ganglionnaire sans primitif cutané trouvé. Concernant les hommes, 9 avaient une atteinte de la tête (26%) (2 du cuir chevelu, 4 du visage et 3 des oreilles), 1 sur le tronc, 8 avaient une lésion sur les membres supérieurs (23%) (dont 2 sur les mains) et 12 sur les membres inférieurs (35%). Quatre hommes avaient une atteinte ganglionnaire sans primitif trouvé. (Figure 5).

La différence de localisation entre les hommes et les femmes était à la limite de la significativité (p=0,06).

La lésion était située à gauche dans 32 cas (46 %) et à droite dans 31 cas (45 %). Dans 6 cas, elle était médiale (8 %).

Elle était située en zone photo-exposée dans 52 cas (76%) et en zone non photo-exposée dans 16 cas (24%). Chez les femmes, la lésion était statistiquement plus souvent située en zone photo-exposée (34 cas (90%)) que chez les hommes (18 cas (60 %)) ( $p=0,008$ ). Le diamètre des lésions situées en zone photo-exposée était souvent plus petit que celui des lésions situées en zones non photo-exposées. En effet, en zones photo-exposées, 69% des lésions avaient une diamètre clinique  $\leq 1$  cm contre 59% en zones non photo-exposées. Les lésions  $> 1$  cm de diamètre étaient plus souvent situées en zones non photo-exposées (41%) que les lésions  $< 1$  cm (31%).



**Figure 5 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : représentation graphique de la localisation du carcinome de Merkel en fonction du sexe.

#### **h) Application des critères AEIOU**

Ces critères d'aide au diagnostic ont été définis dans l'introduction. Nous n'avons pas pris en compte le critère « A » définissant l'absence de douleur car cette donnée n'était que trop rarement renseignée. Ces critères ont pu être testés sur 51 patients de la cohorte.

Quarante-cinq pourcents des patients remplissaient 2 critères, 37% remplissaient 3 critères et 8% en remplissaient 4. Dix pourcents ne remplissaient qu'un seul critère.

#### **4) Stade au diagnostic**

Trente et un patients étaient au stade I au diagnostic (39%), 27 au stade II (36%), 15 au stade III (17%) et seulement 2 au stade IV (3%). Les stades localisés (I et II) étaient donc prédominants à 77 %. Chez un patient, le stade au diagnostic n'était pas évaluable.

Chez les femmes, 21 étaient au stade I, 14 au stade II, 4 au stade III et 2 au stade IV. Soit 83% des femmes étaient au stade localisé.

Chez les hommes, 9 patients étaient au stade I, 13 au stade II et 11 au stade III. Donc 71% des hommes étaient au stade localisé.

Parmi les patients suivis au CHU ou au CPS, 26 (42%) étaient au stade I, 19 (31%) au stade II, 14 au stade III (19%) et 1 au stade IV (2%). Donc 73 % des cas étaient au stade localisé.

Parmi les patients suivis dans les autres centres, 4 étaient au stade I (27%), 9 au stade II (60%), 1 au stade III (7%) et 1 au stade IV (7%). 87% étaient donc au stade localisé.

Concernant les patients ayant des métastases d'emblée, elles étaient cutanées dans les 2 cas.

Parmi les patients au stade localisé (stade I et II), 25 avaient une lésion sur le visage ou la tête (43%), 2 avaient une lésion sur le tronc (3%), 16 sur les membres supérieurs (28%) et 15 sur les membres inférieurs (26%). Les patients au stade III avaient une lésion sur le visage ou la

tête dans 3 cas (23%), 2 sur les membres supérieurs (15%) et 2 sur les membres inférieurs (15%). Les 5 autres patients avaient une localisation ganglionnaire sans primitif cutané retrouvé.

Parmi les patients ayant une lésion initiale sur le visage, 25 (80%) étaient au stade localisé (stades I et II) et 3 au stade III (10%). Parmi ceux ayant une lésion sur le tronc, les 2 étaient au stade II. Les patients ayant une lésion sur les membres supérieurs étaient 16 au stade localisé (84%), 2 au stade III (11%). Ceux ayant une lésion sur les membres inférieurs étaient 15 au stade localisé (79%), 2 au stade III (11%) et 2 au stade IV (11%).

- Survie en fonction du stade

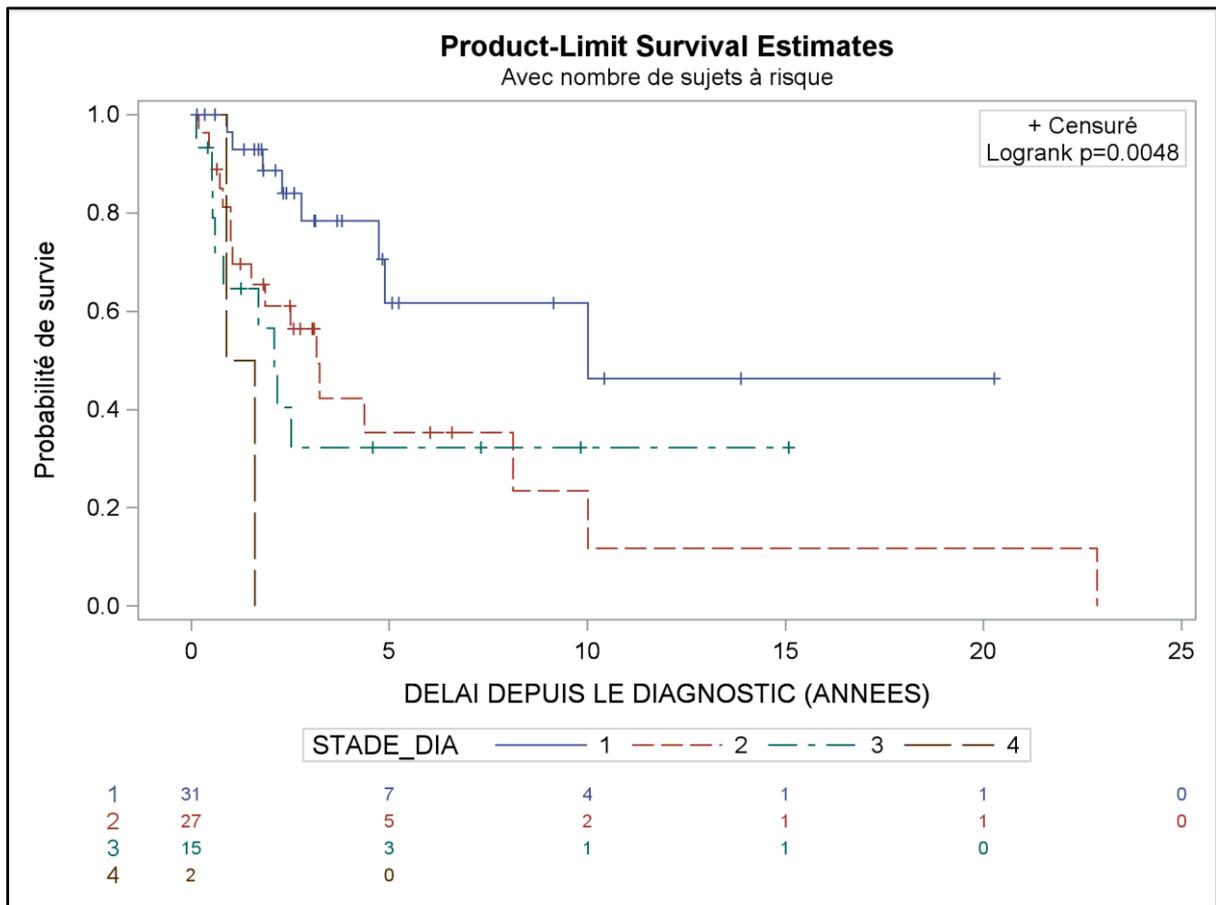
Stade 1 : la survie à 5 ans était de 62% et la médiane de survie de 10 ans.

Stade 2 : la survie à 5 ans était de 35% et la médiane de survie de 3,2 ans (IC95% ; 1,1-8,1).

Stade 3 : la survie à 5 ans était de 33% et la médiane de survie de 2,1 ans.

Stade 4 : la médiane de survie de 1,2 ans (IC95% ; 0,9-1,6) et aucun patient n'a atteint une survie de 5 ans.

La différence de survie entre les différents stades était statistiquement significative ( $p=0,005$ ) (figure 6).



**Figure 6** : carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du stade au diagnostic.

| Caractéristiques              | Total              | Femmes             | Hommes             |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Nombre de cas</b>          | 77                 | 42 (55%)           | 34 (45%)           |
| <1995                         | 5                  | 2                  | 3                  |
| 1995-2005                     | 19                 | 7                  | 12                 |
| ≥ 2005                        | 53                 | 33                 | 20                 |
| <b>Lieux d'enregistrement</b> |                    |                    |                    |
| CHU/CPS                       | 61 (80%)           | 34 (81%)           | 27 (79%)           |
| Autre                         | 15 (20%)           | 8 (19%)            | 7 (21%)            |
| <b>Age médian</b>             | 77 ans (66,9-83,8) | 77 ans (69,8-83,5) | 74 ans (62,4-78,6) |
| <b>Immunosuppression</b>      | 12 (14%)           | 7 (17%)            | 4 (12%)            |
| <b>Localisation</b>           |                    |                    |                    |
| Tête                          | 31 (43%)           | 22 (52%)           | 10 (26%)           |
| • Cuir chevelu                | 2                  | 0                  | 2                  |
| • Visage                      | 21                 | 17                 | 3                  |
| • Nez                         | 5                  | 5                  | 0                  |
| • Oreilles                    | 3                  | 0                  | 3                  |
| Tronc                         | 2 (3%)             | 1                  | 2                  |
| Membres supérieurs            | 19 (25%)           | 11 (26%)           | 8 (24%)            |
| • Mains                       | 3                  | 1                  | 2                  |
| Membres inférieurs            | 18 (25%)           | 6 (14%)            | 12 (35%)           |
| Ganglionnaires                | 6 (6%)             | 2                  | 4                  |
| <b>Zone photo-exposée :</b>   |                    |                    |                    |
| Oui                           | 68 (72%)           | 47 (85%)           | 21 (54%)           |
| Non                           | 18 (19%)           | 4 (7%)             | 14 (36%)           |
| <b>Latéralité</b>             |                    |                    |                    |
| Droite                        | 31 (49%)           | 18 (45%)           | 13 (38%)           |
| Gauche                        | 32 (51%)           | 16 (47%)           | 16 (55%)           |
| Non concerné                  | 15                 | 9 (16%)            | 6 (15%)            |
| <b>Taille clinique :</b>      |                    |                    |                    |
| < 1cm                         | 11 (14%)           |                    |                    |
| 1-2 cm                        | 29 (38%)           |                    |                    |
| ≥ 2cm                         | 19 (25%)           |                    |                    |
| Médiane                       | 1,6 cm             | 1,5 cm             | 2 cm               |
| <b>Stade au diagnostic :</b>  |                    |                    |                    |
| Localisé (I et II)            | 58 (76%)           | 35 (83%)           | 22 (71%)           |
| Régional (III)                | 17 (20%)           | 6 (14%)            | 11 (32%)           |
| A distance (IV)               | 3 (3%)             | 2 (4%)             | 1 (3%)             |

**Tableau 2 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : tableau récapitulatif des données cliniques des patients de la série.

## 5) Diagnostic

### a) Biologie

Le taux moyen de lymphocytes totaux au diagnostic était de 1779/mm<sup>3</sup> (IC95% ; 1579-1979) et la médiane de 1415/mm<sup>3</sup> (EIQ25-75% ; 1075-1990). Le taux moyen de polynucléaires neutrophiles était de 4276/mm<sup>3</sup> (EIQ25-75% ; 3876-4773) et la médiane de 4000/mm<sup>3</sup> (EIQ25-75% ; 2860-5298). Le rapport médian polynucléaires neutrophiles/ lymphocytes (PNN/L) au diagnostic était de 2,6 (EIQ25-75% ; 1,6-3,8). Ces données n'étaient disponibles que dans 56 cas (67 %). Chez les patients immunodéprimés, le taux de lymphocytes moyen était de 2999/mm<sup>3</sup>. Le phénotypage lymphocytaire n'était pas réalisé ne permettant pas d'obtenir le taux de lymphocytes T.

### b) Histologie

Soixante-dix patients (90 %) ont eu une exérèse chirurgicale initiale. Le diagnostic était le plus souvent porté sur ce prélèvement. En effet, une biopsie n'a été réalisée que dans 28 cas (36%). En immunohistochimie, la Cytokératine 20 était positive dans 52 cas (68 %), négative dans 4 cas (5%) et non précisée dans 20 cas (26 %). La Chromogranine A était positive dans 33 cas (43%), négative dans 2 cas et non précisée dans 41 cas (53%). Le marquage TTF1 était négatif dans 23 cas et non précisé dans 69 cas. Il était ponctué dans un cas.

La tumeur n'envahissait que le derme dans 24 cas, l'hypoderme dans 19 cas et l'aponévrose dans 1 cas. Cette donnée n'était pas précisée dans 27 cas. Dans 6 cas, aucune lésion cutanée n'avait été identifiée (primitif ganglionnaire).

### c) Examens complémentaires

L'examen le plus prescrit pour le bilan d'extension était le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Il a été réalisé chez 57 patients (74%). Une Pet-TDM a été réalisée chez seulement 6 patients (8 %) au diagnostic. Un octréoscanner a été réalisé chez un patient et une lymphoscintigraphie chez 2 patients.

Pour le bilan ganglionnaire, une échographie des aires ganglionnaires a été réalisée dans 28 cas (36%) et une cytologie ganglionnaire dans 5 cas (6%) car les aires ganglionnaires étaient atteintes cliniquement. La technique du ganglion sentinelle a été réalisée chez un patient.

## 6) Prise en charge thérapeutique

Les résultats sont réunis dans le tableau 2.

### a) Traitement chirurgical

Soixante-dix patients (90 %) ont eu une exérèse chirurgicale initiale. La chirurgie a été réalisée chez 55 des 62 patients (89%) suivis au CHU ou au CPS et chez 14 des 15 patients suivis dans un autre centre. Une reprise a été nécessaire dans 39 cas (55%). Au CHU ou au CPS, elle a été nécessaire dans 32 cas (56%) et chez 7 patients des autres centres (43%). Le délai médian entre la chirurgie et la reprise était de 37 jours (EIQ25-75% ; 0,08-0,13). Au CHU et au CPS, ce délai était de 43 jours alors que dans les autres centres, il était de 26 jours. Cette différence était significative (p=0,02).

Les marges étaient de 1,7 cm en moyenne (IC95% ; 1,4-2) et la médiane était de 1,5 cm (EIQ25-75% ; 1-2). Avant 2005, la médiane des marges était de 3 cm (EIQ25-75% ; 1,5-3) et après 2005 de 1,5 cm (EIQ25-75% ; 1-2). Elles étaient saines dans 45 cas (74%), atteintes dans 16 cas (23%)

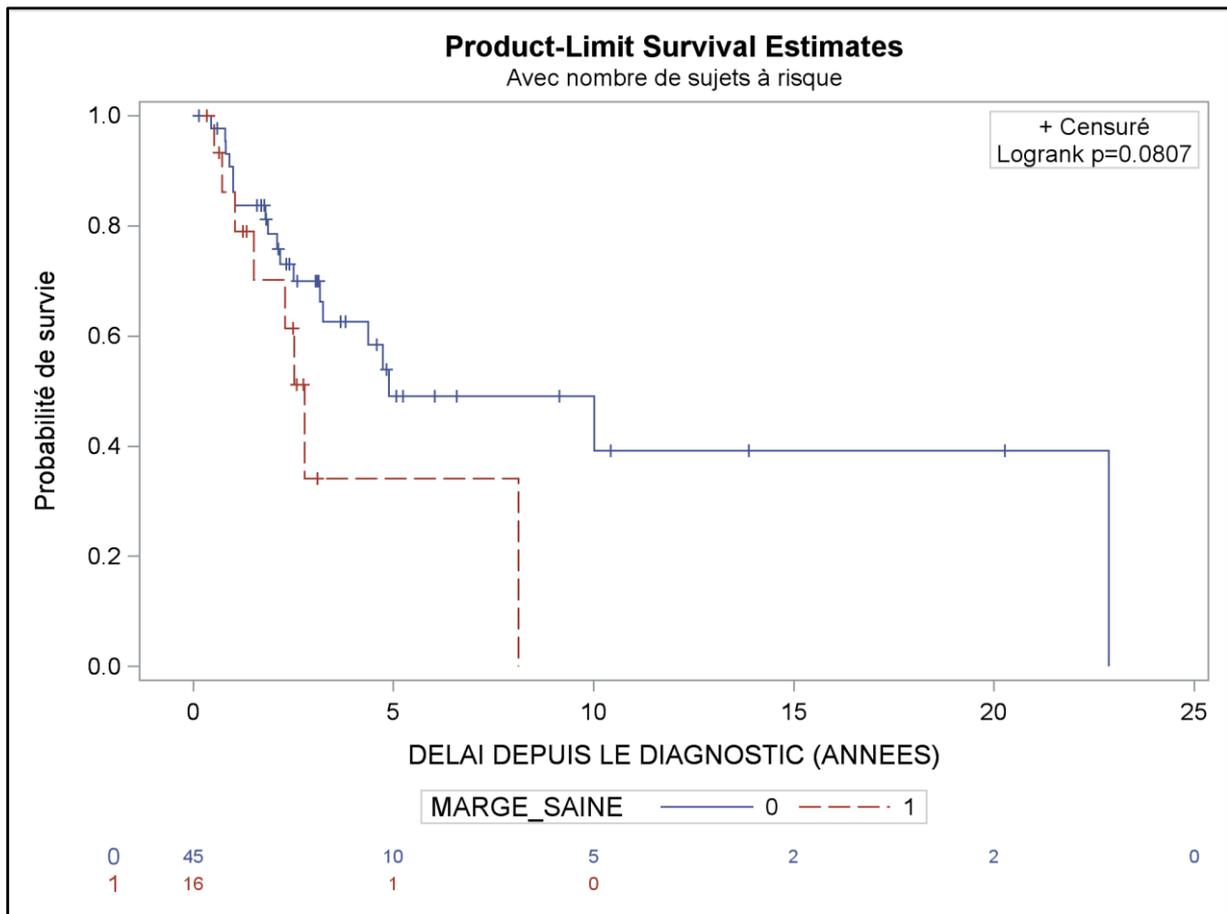
et non précisées dans 4 cas (6%). Au CHU ou au CPS, les marges étaient saines dans 37 cas (64%). Dans les autres centres, les marges étaient saines dans 9 cas (64%).

Pour la reconstruction, une greffe cutanée a été réalisée dans 18 cas (26 %) et une reconstruction sans greffe dans 49 cas (71%).

Un curage ganglionnaire a été réalisé dans 7 cas (9 %) dont 4 cas au CHU et au CPS et 3 cas dans les autres centres. Dans 6 cas, les aires ganglionnaires étaient atteintes cliniquement ou radiologiquement. Pour 1 cas, il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique.

- Survie en fonction de la propreté des marges de résection :

Chez les patients ayant des marges saines après l'exérèse chirurgicale, la médiane de survie était de 4,9 ans (IC95% ; 3,2-22,9). Pour les patients dont les marges de résection étaient atteintes, la médiane de survie était plus courte, de 2,8 ans (IC95% ; 1-8,1). La différence observée n'était pas statistiquement significative ( $p=0,08$ ) (figure 7).



**Figure 7 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du statut des marges. Courbe bleue (0) : marges saines. Courbe rouge (1) : marges atteintes.

### a) Radiothérapie

Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 46 patients (67%). Onze patients (24%) ont eu de la radiothérapie sur le lit tumoral et 23 (51%) sur le lit tumoral et le relais ganglionnaire et 11 uniquement sur le relais ganglionnaire (24%).

Parmi les patients suivis au CHU et au CPS, 39 (71%) ont eu une radiothérapie adjuvante dont 9 uniquement sur le lit tumoral et 18 sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires. Chez les patients suivis dans les autres centres, 8 (53%) ont eu de la radiothérapie dont 4 sur le lit tumoral et le relais ganglionnaire, 3 sur le lit tumoral et 1 uniquement sur les aires ganglionnaires.

Le délai médian entre la chirurgie et la radiothérapie était de 55 jours (EIQ25-75% ; 0,1-0,2) quel que soit le lieu de prise en charge.

Cinq patients ont eu un traitement par radiothérapie sans traitement chirurgical préalable.

Soixante-sept pourcents des patients ayant des marges saines avaient de la radiothérapie adjuvante contre 56% des patients ayant des marges de résection atteintes. Parmi les patients ayant des marges de résection saines, 20% ont eu de la radiothérapie uniquement sur le lit tumoral, 57% sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires et 23% uniquement sur les aires ganglionnaires. Les patients ayant des marges de résection atteintes n'avaient jamais de radiothérapie uniquement sur le relais ganglionnaire. Cinquante-six pourcents avaient de la radiothérapie uniquement sur le lit tumoral et 44% sur le relais ganglionnaire et le lit tumoral.

- *Apport de la radiothérapie en cas de marges atteintes*

Les patients ayant des marges de résection atteintes et ayant eu de la radiothérapie adjuvante avaient une médiane de survie supérieure de 8,1 ans (IC95% ; 1-8,1) par rapport aux patients n'ayant pas eu de radiothérapie (médiane de survie à 2,3 ans).

## **b) Chimiothérapie**

Six patients étaient traités par chimiothérapie initialement (8 %). Parmi eux, 2 patients au stade II, 2 au stade III et un au stade IV. Les chimiothérapies utilisées étaient dans un cas Cisplatine et Etoposide, dans un cas Carboplatine et Etoposide, dans 2 cas Etoposide seul, dans un cas Carboplatine seule et dans un cas le protocole PAVEP (Cisplatine, Adriamycine, Vépéside et Cyclophosphamide).

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Total (76, 100%)</b>                         |
| <b>Chirurgie</b>   | 70 (90%)  |
| <b>Reprise chirurgicale</b>  | 39 (49%)  |
| <b>Taille médiane des marges de résection</b>  | 1,6 cm (1-2,8)                                  |
| <b>Excision complète :</b><br>Oui<br>Non   | 45 (64%)<br>16 (23%)                            |
| <b>Curage ganglionnaire</b>  | 10 (11%)  |
| <b>Radiothérapie adjuvante :</b><br>-lit tumoral<br>-aires ganglionnaires<br>-lit tumoral et aires ganglionnaires  | 46 (67%)<br>11 (24%)<br>11 (23%)<br>23 (51%)    |
| <b>Radiothérapie sans chirurgie</b>  | 5 (7%)  |
| <b>Chimiothérapie</b>  | 6 (8%)  |
| <b>Modalité de traitement :</b><br><br>Exérèse complète seule<br>Exérèse incomplète seule<br>Exérèse complète + RT<br>Exérèse incomplète + RT<br>Exérèse + RT + Chimiothérapie<br>RT + Chimiothérapie<br>Chimiothérapie seule<br>Radiothérapie seule | <br><br>11<br>3<br>70<br>56<br>1<br>2<br>1<br>2 |

**Tableau 3 :** Carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : traitements réalisés

chez les patients tous stades confondus.

### c) Prise en charge thérapeutique selon les stades

Stade I : tous les patients étaient traités chirurgicalement et 21 (70 %) avaient une radiothérapie adjuvante dont 12 sur le lit tumoral et le relais ganglionnaire, 5 uniquement sur le lit tumoral et 4 uniquement sur le relais ganglionnaire.

Stade II : tous les patients étaient initialement opérés et 14 (57%) avaient une radiothérapie adjuvante dont 9 sur le lit tumoral et le relais ganglionnaire, 5 uniquement sur le lit tumoral. Un patient était traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie de potentialisation par Cisplatine, un uniquement par chimiothérapie néo-adjuvante (Cisplatine et Etoposide).

Stade III : 11 (69%) patients étaient traités chirurgicalement et 9 (89%) avaient une radiothérapie adjuvante dont 1 sur le lit tumoral et le relais ganglionnaire, 7 uniquement sur le relais ganglionnaire et 1 uniquement sur le lit tumoral (car le volume d'irradiation était trop grand). Deux patients avaient de la radiothérapie seule, un patient de la radiothérapie et de la chimiothérapie (Etoposide) et un patient de la chimiothérapie seule (protocole PAVEP).

Stade IV : aucun patient n'était opéré. Un patient était traité par radiothérapie et chimiothérapie (Etoposide) et un uniquement par radiothérapie.

### 7) Récidives

Trente-quatre patients récidivaient (45%) dont 20 hommes (57%) et 15 femmes (36%). Dix-neuf patients récidivaient à une reprise (60 %), 7 à deux reprises (17%), 3 à 3 reprises (9%), 1 à 4 reprises, 2 à 5 reprises et 1 à 6 reprises. Le délai médian de rechute était de 2,7 ans.

Parmi les patients suivis au CHU et au CPS, 27 récidivaient (44%) et 8 (53%) des patients suivis dans les autres centres ont récidivé.

Les récurrences étaient locales dans 16 cas (49%), ganglionnaires dans 23 cas (66%), et à distance dans 8 cas (26%). Lorsqu'elle était à distance, la récurrence était située sur la peau dans 4 cas, dans le foie dans 2 cas, une fois dans la parotide, une fois sur la surrenale, une fois sur la vessie et deux fois au niveau osseux. Chez 9 patients, la récurrence était à la fois locale et ganglionnaire et chez 1 patient elle était locale, ganglionnaire et à distance. Chez 5 patients, la récurrence était ganglionnaire et à distance.

Treize patients ayant une lésion initiale sur le visage ont récidivé (42%) ; 1 patient ayant une lésion sur le tronc (50%) ; 6 ayant une lésion sur les membres supérieurs (32%) et 14 ayant une lésion sur les membres inférieurs (74%). Seul un patient ayant une atteinte ganglionnaire initiale a récidivé (17%) (Figure 7).

## **8) Apparition d'une seconde pathologie tumorale**

### **a) Cancer solide**

Sept patients ont eu un cancer solide au cours du suivi (9 %) dont 3 un cancer du poumon (un adénocarcinome broncho-pulmonaire, un adénocarcinome peu différencié et un carcinome peu différencié de type malpighien), 2 un cancer de la prostate, un cancer du sein, un thymome et un cancer ORL (carcinome peu différencié de type nasopharyngé).

### **b) Hémopathie**

Un patient a développé un mycosis fongicoïde sans syndrome de Sézary et un patient a développé une gammapathie monoclonale sans signe de myélome multiple.

### **c) Cancers cutanés**

Onze patients (13%) ont développé un cancer cutané dont un mélanome, 4 un carcinome

spino-cellulaire, 7 un carcinome baso-cellulaire. Trois patients ont développé plusieurs cancers cutanés.

## **9) Données de survie**

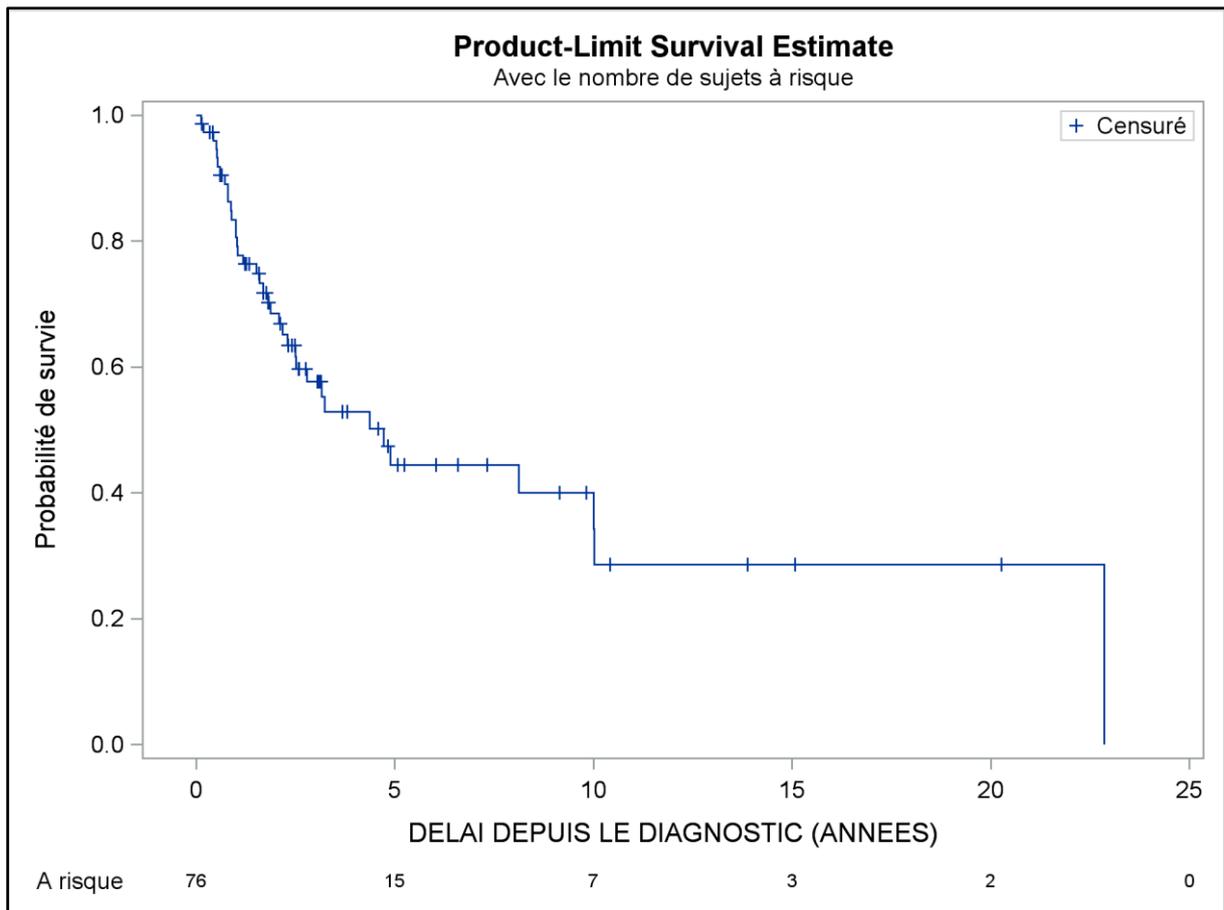
### **a) Durée de suivi**

Les patients étaient suivis en moyenne pendant 6,5 ans. La durée médiane de suivi était de 3,8 ans (IC95% : 2,7-6). La durée de suivi la plus courte était de 47 jours et le plus long de 22 ans.

### **b) Survie globale**

Sur les 76 patients, 37 patients étaient décédés (49%) et 39 étaient encore vivants (51%) à la date de point (30/06/2013).

La survie brute tous stades confondus à 1 an était de 79%. A 5 ans, elle était de 44% et à 10 ans de 29% (figure). La médiane de survie était de 4,7 ans (IC95% ; 2,5-10) (figure 8).



**Figure 8 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du temps.

c) Survie sans évènement

La médiane de la survie sans évènement était de 1,5 an (IC95% : 1-4,7).

d) Survie en fonction du sexe

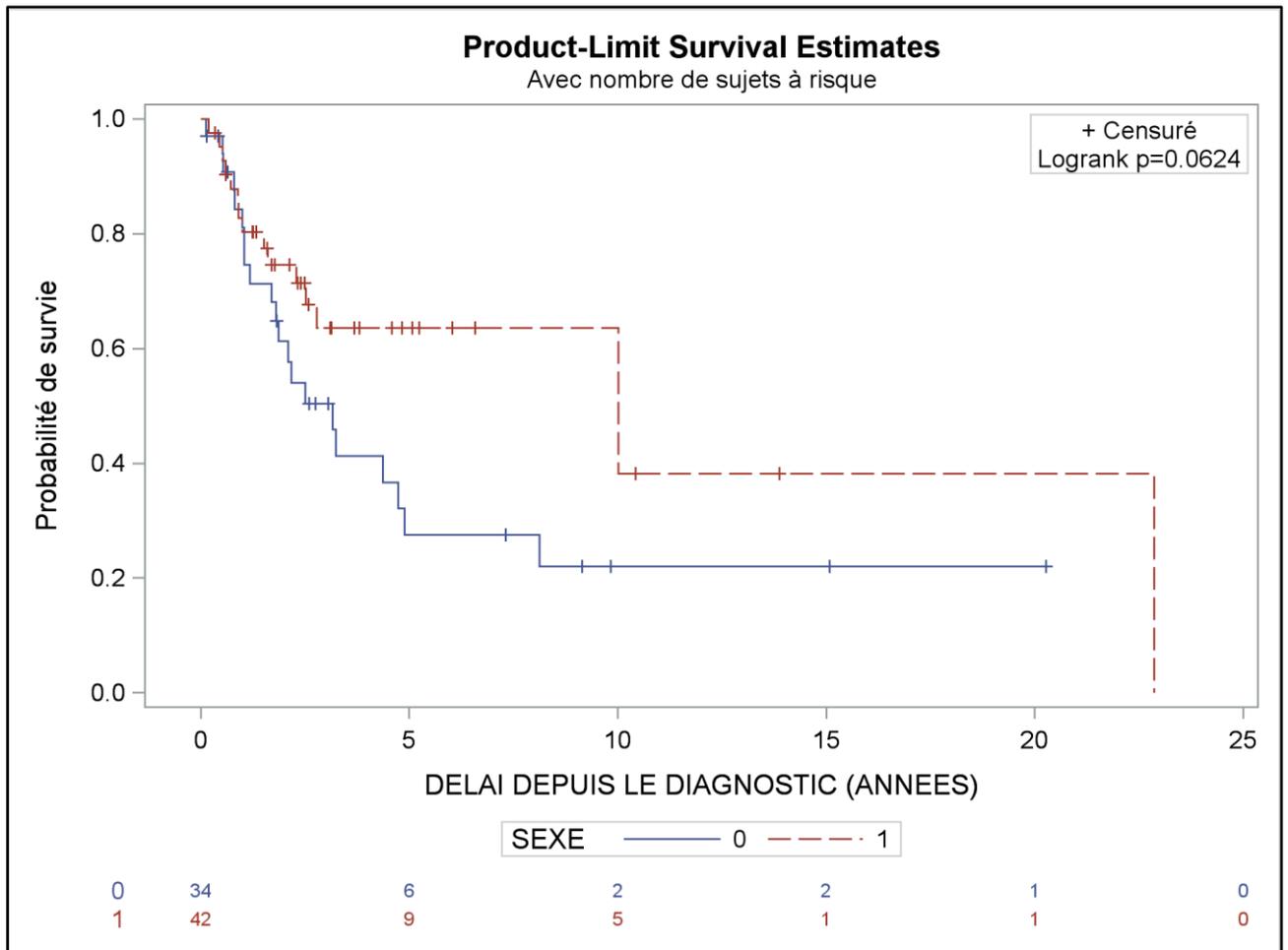
- Femmes :

La survie brute à 1 an était de 80%, à 5 ans de 58% et à 10 ans de 44%. La médiane de survie était de 10 ans (IC95% ; 2,5-22,8).

- **Hommes**

La survie brute à 1 an était de 77%, à 5 ans de 28% et à 10 ans de 20%. La médiane de survie était de 3,2 ans (IC95% ; 1,8-4,9).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sexes ( $p=0,06$ ) (figure 9).



**Figure 9 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du sexe. Courbe bleue (0) : hommes. Courbe rouge (1) : femmes.

**e) Survie en fonction du lieu du diagnostic**

Dans le service de Dermatologie du CHU et au CPS, la médiane de survie était de 4,9 ans (IC95% ; 2,3-22,9) et la survie à 5 ans de 49%.

Dans les autres services, la survie médiane était de 3,2 ans et la survie à 5 ans de 25%.

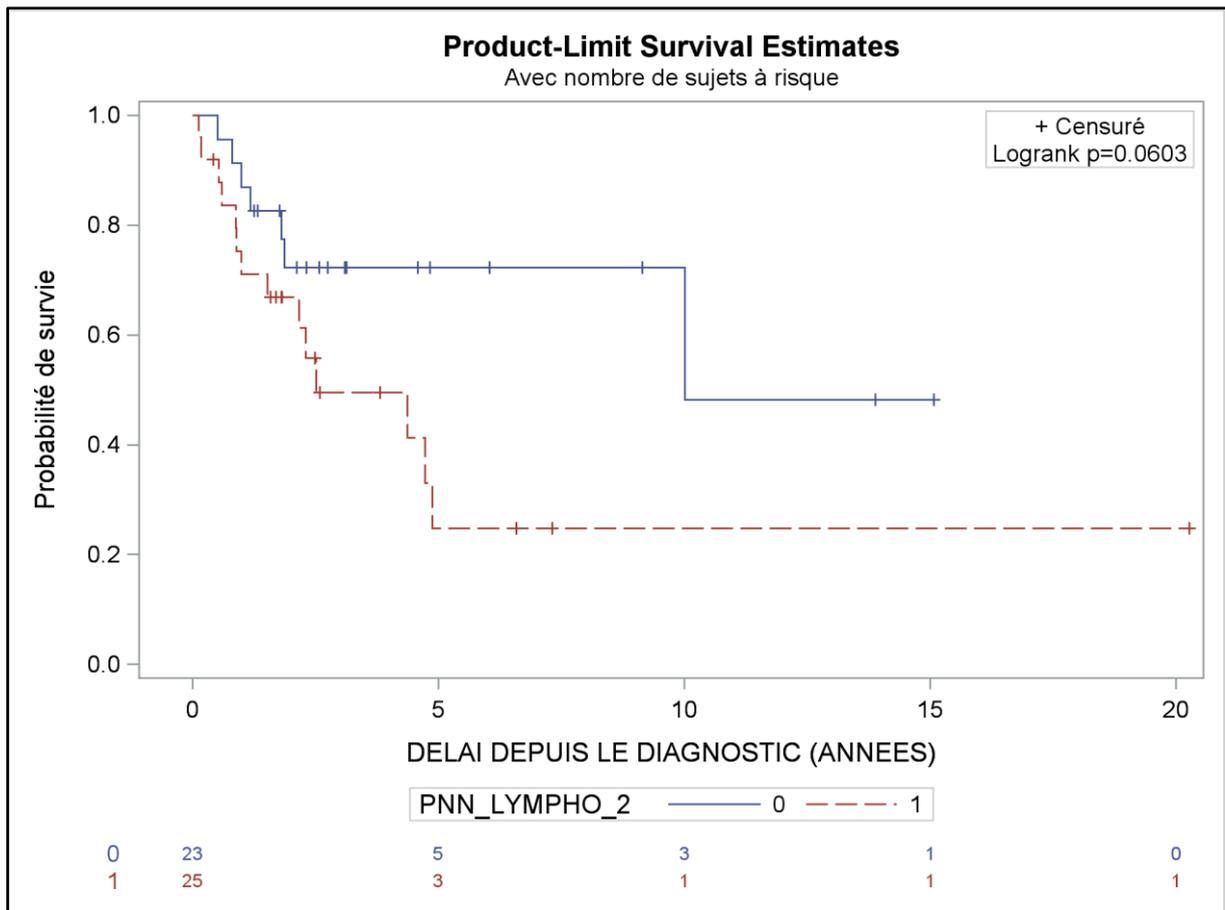
Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,2$ ).

**f) Survie en fonction de la période**

Avant 2005, la survie médiane était de 3,2 ans (IC95% ; 1-10) et la survie à 5 ans de 40%. Après 2005, la médiane de survie était de 4,7 ans et la survie à 5 ans de 47%. Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,4$ ).

**g) Survie en fonction du rapport PNN/L au diagnostic**

La médiane de survie des patients ayant un rapport PNN/L élevé ( $\geq 2,5$  cm) était plus courte (2,5 ans ; IC95% ; 1-4,9) que chez les patients ayant un rapport plus bas (médiane de survie à 10 ans). Cette différence était proche de la significativité statistique ( $p=0,06$ ) (figure 10).



**Figure 10 :** carcinome de Merkel dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 : survie en fonction du rapport PLL/L. Courbe bleue (0) : rapport PNN/L < 2,5. Courbe rouge (1) : rapport PNN/L  $\geq$  2,5 cm.

## **5) Discussion**

Cette étude épidémiologique rétrospective multicentrique a permis de préciser les caractéristiques cliniques et de prise en charge du CM dans le Bas-Rhin. Soixante-seize dossiers du registre des cancers du Bas-Rhin, diagnostiqués entre 1985 et 2013, ont été analysés quel que soit le lieu de leur prise en charge. En accord avec les résultats connus dans la littérature, le CM touche les personnes âgées (âge médian de 77 ans) et est principalement situé sur la tête et en zone photo-exposée. La majorité des diagnostics sont fait à un stade localisé. La durée médiane d'évolution du CM est très courte (3 mois) et la VCH très rapide (0,9 cm/mois). Le CM est très rarement suspecté cliniquement et les critères d'aide au diagnostic AEIOU pourraient augmenter le pourcentage de suspicion clinique.

Le traitement chirurgical est réalisé dans 90% des cas et une radiothérapie adjuvante est réalisée chez 64% des patients, en accord avec les recommandations européennes de prise en charge. L'utilisation de la chimiothérapie est plus anecdotique.

La médiane de survie brute, tous stades confondus est de 4,7 ans et la probabilité de survie à 5 ans de 44%. Le sexe féminin est un facteur de bon pronostic comme cela a été démontré dans notre précédente étude. Par ailleurs, nous avons mis en évidence pour la première fois, le rôle pronostic de la vitesse de croissance du diamètre.

### **1) Intérêt du registre des cancers du Bas-Rhin**

L'originalité de ce travail réside dans l'exhaustivité des données recueillies grâce au registre des cancers du Bas-Rhin. C'est un des plus vieux et des plus complets registres français. Il assure l'enregistrement de tous les cas de cancers depuis 1975, quel que soit le lieu et le mode de traitement afin de connaître leur fréquence, leur évolution et leur répartition géographique. Tous les nouveaux cas de cancers sont enregistrés à partir des données des

laboratoires d'anatomo-pathologie privés et publics, des hôpitaux publics et privés mais aussi des données de la Sécurité Sociale et du codage T2A des hôpitaux afin d'obtenir les données les plus complètes possible. En parallèle, le registre des cancers nous a permis de réaliser des études de survie grâce au suivi du statut vital réalisé via le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques.

Nous avons pu ainsi obtenir des données concernant toute la population du Bas-Rhin entre 1985 et 2013. En France, il existe seulement deux études populationnelles sur le CM ; une étude réalisée dans l'Hérault entre 1993 et 2011 incluant 68 patients (2) et une à l'échelle française basée sur les données de 11 registres français entre 1998 et 2010 incluant 562 cas (1). L'étude réalisée dans le Bas-Rhin est donc la plus longue (28 ans) avec les données les plus récentes.

#### a) **Limites de l'étude**

- *Difficulté d'accès aux dossiers*

Cent onze cas de CM ont été enregistrés dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013 mais nous n'avons pu étudier que 76 d'entre eux, soit 69%.

Il y a un déséquilibre d'accès aux dossiers entre les patients suivis dans le service de Dermatologie de Strasbourg ou au CPS et les patients des autres centres. En effet, plus de 80% des dossiers de patients du service de Dermatologie et du CPS ont pu être consultés contre seulement 38% des dossiers de patients suivis dans un autre centre. D'autre part, la majorité des dossiers manquants sont les plus anciens, datant d'avant 2001.

La consultation des dossiers des services extérieurs a été particulièrement compliquée et, bien que tous les dossiers aient été recherchés, une part importante (62%) n'a pas été identifiée dans les différents services ou ne contenaient pas d'information relative au CM.

Notre intention était d'avoir une vision populationnelle du CM dans le Bas-Rhin, quel que soit le lieu et la date de prise en charge. Le résultat est mitigé car la majorité des dossiers manquants proviennent des services extérieurs au CPS et au service de Dermatologie. De plus, nous n'avons pas pu avoir une vision réellement exhaustive de toute la période car la plupart des dossiers les plus anciens n'ont pas pu être consultés. La cohorte étudiée représente donc en majorité les patients suivis au CPS et dans le service de Dermatologie de Strasbourg, dont le diagnostic est le plus récent.

- Données manquantes

En raison du caractère rétrospectif de l'étude, de nombreuses données n'ont pas pu être analysées car elles n'étaient pas renseignées dans les dossiers. En particulier, les données concernant la photo-exposition et le phototype ont très peu été précisées dans les dossiers. Le lien entre le CM et l'exposition aux UV n'était peut-être pas encore bien connu des praticiens.

L'utilisation de feuilles standardisées de données à recueillir à l'interrogatoire et au cours du suivi selon les pathologies pourraient limiter le nombre de données manquantes.

- Nombre de sujets

En raison du nombre limité de sujets, les analyses statistiques montrent rarement des différences statistiquement significatives. La cohorte étant malgré tout assez représentative de la population, les tendances observées ne peuvent pas être ignorées.

## 2) Population étudiée

Parmi les 76 patients, il y avait une majorité de femmes avec un sexe ratio homme/ femme de 0,8. Cette prédominance féminine a été observée dans notre précédente étude portant sur les 111 patients enregistrés dans le registre des cancers où le sexe ratio homme/femme était de 2/3.

Dans les 2 autres études populationnelles françaises, il existe également une prédominance féminine (1,2). La répartition hommes/femmes varie selon les pays. Dans les pays Nordiques (Finlande, Suède, Pays-Bas, Danemark) (5–7,39), les femmes sont plus nombreuses alors qu'aux Etats-Unis, en Nouvelle-Zélande et en Australie, on observe plutôt une prédominance masculine (4,20,21,39). Pour *Stang et al.*, l'exposition professionnelle est plus importante chez les hommes que chez les femmes et les hommes vivant dans le sud de l'Europe ont une peau en général plus foncée que les hommes vivant en Nouvelle-Zélande et aux Etats-Unis dans les zones proches de l'Equateur. Les hommes vivant dans ces régions seraient donc plus à risque de développer un CM ce qui expliquerait la prédominance masculine dans ces régions (68).

### a) Immunosuppression et antécédents de cancer

- Immunosuppression

Nous avons observé 12 (14%) patients immunodéprimés ; cette proportion est supérieure aux études dans lesquelles ce paramètre est étudié. Le taux d'immunodéprimés varie entre 1,4 et 6% en Australie (4,21) et est de 7,6% aux Etats-Unis et dans l'Hérault (2,14).

L'augmentation du risque de développer un CM est bien décrite chez les patients atteints de VIH, de LLC et chez les patients transplantés d'organe et traités par immunosuppresseurs au

long cours. (30,34,69). L'immunosuppression chronique favorise la tumorigénèse liée au virus MCV (33,69). Pour les patients atteints de LLC, il faut ajouter le rôle immunosuppresseur des thérapies utilisées (chloraminofène, fludarabine). Une augmentation du risque de CM chez les patients ayant un LNH ou un myélome multiple a également été décrite renforçant l'hypothèse de l'importance de l'immunité dans le CM (70).

Dans notre étude, un patient avait une LLC, un patient le VIH et aucun n'était greffé. Nous avons compté comme immunodéprimés tous les patients ayant une hémopathie quelle qu'elle soit, bien que les liens avec le CM n'aient pas forcément été démontrés pour toutes les hémopathies. En effet, elles sont toutes responsables d'une forme d'immunosuppression qui pourrait favoriser le développement d'un CM.

Nous n'avons pas observé de cas de LLC, de LNH ou de myélome multiple diagnostiqué après le CM bien que cela soit également décrit dans la littérature.

D'autre part, dans la cohorte, 4 patientes étaient traitées pour une PR. L'inflammation chronique est également associée à une augmentation du risque de CM et il existe une association significative entre la PR et le CM. En plus de l'inflammation chronique, les traitements utilisés pour la PR sont immunosuppresseurs. Dans la littérature, des cas de CM chez des patients traités par azathioprine pour une PR ont été décrits (34,71,72). Dans notre étude, les traitements utilisés sont les corticoïdes et le méthotrexate. Aucune étude n'a montré le rôle du méthotrexate et des corticoïdes dans le développement du CM.

Il existe probablement une synergie entre les traitements utilisés pour la LLC ou la PR et les UV. Les molécules utilisées sont responsables d'une photosensibilité qui accentue probablement les dommages sur l'ADN créés par les UV et favorise le développement des CM (32).

Après lecture de la littérature, nous avons donc considéré comme immunodéprimé le patient ayant le VIH, tous les patients ayant une hémopathie et les patients ayant une PR ou traités par immunosuppresseurs. Dans les autres articles, il s'agissait uniquement des patients transplantés d'organe, ayant une LLC ou le VIH. Cela peut expliquer le taux plus important d'immunodéprimés dans notre étude. Paradoxalement, le taux moyen de lymphocytes est supérieur chez les patients immunodéprimés (2999/mm<sup>3</sup>) par rapport à l'ensemble de la population. Nous n'avons pas pu étudier les sous-classes lymphocytaires car aucun patient n'avait eu de phénotypage lymphocytaire. Dans les articles de la littérature, le taux de lymphocytes chez les patients immunodéprimés n'est pas précisé. D'autre part, contrairement à ce qui est décrit, nous avons observé une meilleure survie chez les patients immunodéprimés que dans le reste de la cohorte.

- Antécédents de cancer

Le risque de développer un CM augmente de 1,36 fois après un cancer solide quel qu'il soit et en particulier après un mélanome (risque X 3). Dans notre étude, deux patients avaient un antécédent de mélanome. Par ailleurs, le risque de développer un second cancer après un CM augmente de 1,2 fois, en particulier pour les cancers des glandes salivaires, du foie et de la vésicule biliaire (70). Aucun des patients de la cohorte n'a développé ce type de cancer.

Plusieurs patients avaient un antécédent de cancer cutané ou ont eu un cancer cutané au cours du suivi. Cette observation n'est pas étonnante car les facteurs de risque de ces différents cancers cutanés sont proches (âge élevé, exposition aux UV, immunosuppression). Par ailleurs, les patients ayant déjà un cancer ou un CM ont en général un suivi médical plus régulier et attentif, favorisant la détection des autres cancers.

**b) Diagnostic suspecté**

Comme décrit dans l'étude de *Health et al*, le diagnostic de CM est très rarement suspecté initialement (14). Dans notre étude, seulement 3 (4%) cliniciens ont évoqué ce diagnostic. Dans la majorité des cas, aucun diagnostic n'était évoqué. Dans 6 cas une lésion maligne était évoquée, dans 5 cas une autre tumeur cutanée, dans un cas un lymphome et dans 7 cas une lésion bénigne.

Dans l'étude de *Heath et al*, dans la moitié des cas, une lésion bénigne était suspectée, dans un tiers des cas, une lésion maligne et dans seulement 1% des cas, le diagnostic de CM était suspecté (14).

Cette observation souligne la difficulté de réaliser le diagnostic cliniquement. La présentation clinique peu spécifique et la rareté du CM peuvent expliquer le faible taux de suspicion diagnostique par les praticiens. De plus, une part importante des lésions étaient réséquées par des chirurgiens dont les connaissances sémiologiques sont peut-être moins précises expliquant qu'ils n'aient pas évoqué ce diagnostic. Nous n'avons pas étudié la différence de suspicion clinique ou de durée d'évolution lorsque les lésions étaient réséquées par des chirurgiens ou par des dermatologues.

Devant la nette augmentation de l'incidence du CM ces dernières décennies et son augmentation encore prévisible, cette tumeur devrait être enseignée de façon plus précise afin de ne pas être piégé par ses aspects cliniques hétérogènes.

**c) Caractéristiques des lésions**

- Localisation des lésions

Dans notre étude, la majorité des lésions se situent sur le visage et la tête suivies par les membres (supérieurs et inférieurs). Le visage et les membres sont également les sites les plus

touchés dans toutes les études de la littérature. Une récente méta-analyse regroupant 20 pays a montré que la moitié des lésions étaient situées sur le visage ou la tête, corroborant avec les résultats de notre étude (68). Dans notre étude, seulement 3% des lésions se trouvaient sur le tronc. Ce taux bas est également observé dans l'ouest australien (3%) et dans l'Hérault (6%) (2,21). Dans les autres études de littérature, entre 10 et 15% des lésions se situent sur le tronc.

On observe une nette prédominance des lésions du visage chez les femmes (52%). Cependant, les CM situés sur les oreilles et le cuir chevelu sont uniquement observés chez les hommes. Ces régions ne sont pas protégées par les cheveux ce qui pourrait expliquer ce résultat. Par ailleurs, chez les hommes, la majorité des lésions sont situées sur les membres inférieurs. Ce résultat est différent de ce qui est habituellement observé dans la littérature où les jambes sont majoritairement touchées chez les femmes (68).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de stade en fonction de la localisation de la lésion. Dans une étude américaine les lésions du tronc étaient plus souvent au stade III et les lésions des membres inférieurs au stade localisé (73). On peut toutefois noter que, dans notre étude, les 2 patients au stade IV avaient une lésion sur les membres inférieurs et que les lésions situées sur les membres inférieurs récidivaient plus fréquemment par rapport aux autres localisations (74%). Dans cette étude rétrospective, la localisation aux membres inférieurs semble plutôt conférer un mauvais pronostic, sous réserve du très faible effectif.

- *Photo-distribution des lésions*

Soixante-dix pourcents des lésions étaient situées dans des zones photo-exposées ce qui est compatible avec la physiopathologie du CM et le rôle important des UV dans son développement. Il faut toutefois noter que le reste des lésions se sont développées dans des

zones non photo-exposées. Dans les cas de CM développés sur des zones non photo-exposées, le MCV a probablement un rôle prépondérant dans la tumorigenèse par rapport au rôle majoritaire des UV dans les zones photo-exposées. En Australie, région très exposée aux UV, le MCV n'était présent que dans 24% des CM contre près de 80% en général. Cette observation suggère le rôle prépondérant des UV dans la tumorigenèse par rapport au MCV chez les patients ayant une forte photo-exposition (74). Cette hypothèse n'a pas pu être testée car la recherche de MCV en immunohistochimie ne se fait pas en routine à Strasbourg. Etonnamment, le caractère photo-exposé était beaucoup plus marqué chez les femmes que chez les hommes. Il est difficile d'expliquer cette différence car la photo-exposition à visée esthétique et liée aux loisirs est sûrement plus importante chez les femmes mais l'exposition solaire liée à l'activité professionnelle est plus importante chez les hommes. Le CM touchant les personnes âgées, on suppose que c'est une exposition de plusieurs décennies qui favorise la tumorigenèse. On ne peut pas précisément savoir s'il s'agit plutôt d'une exposition intermittente répétée au cours des loisirs ou plutôt une exposition chronique qui favorise le développement du CM. L'exposition des femmes au cours des loisirs est plutôt intermittente mais répétée alors que lors de leur exposition professionnelle, les hommes ont plutôt une exposition chronique. On peut donc supposer que dans le CM c'est plutôt l'exposition intermittente répétée pendant plusieurs années qui favoriserait la tumorigenèse.

Nous avons mis en évidence que les lésions de grande taille sont principalement situées en zone non photo-exposée, comme cela est le cas dans le mélanome pour les lésions les plus agressives (75). Il est possible que, comme dans le mélanome, les mécanismes intervenant dans le développement du CM soient différents selon la position photo-exposées ou non de la lésion et que l'exposition chronique aux UV confère plutôt un bon diagnostic (76,77).

- Latéralisation des lésions

Nous n'avons pas constaté d'asymétrie de distribution droite/gauche des lésions comme cela a été montré dans une étude récente. Une prédominance à gauche des cancers cutanés induits par les UV a été décrite et expliquée par une surexposition aux UV du côté gauche en particulier lors de la conduite automobile (78–80).

- Taille des lésions

Nous avons trouvé un diamètre moyen des lésions de 2,2 cm, un peu plus grand que ce qui est décrit dans la littérature (1,8 cm en Finlande (6), 1,5 cm aux EU (14)). Dans notre étude, nous avons pris en compte le diamètre clinique mesuré par le clinicien au moment du diagnostic ou le diamètre mesuré après fixation. Dans l'étude finlandaise, il s'agissait du diamètre mesuré après fixation. Il y a donc peut-être une sous-estimation de la taille des lésions dans cette étude. La majorité des lésions faisaient entre 1 et 2 cm ce qui est compatible avec les données de la littérature (7,14).

Le diamètre médian était plus petit chez les femmes (1,5 cm) que chez les hommes (2 cm). Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, elle est très proche du seuil de significativité ( $p=0,06$ ). Comme pour la taille des lésions, chez les femmes, les lésions prédominent sur le visage entraînant une consultation médicale plus précoce.

- Durée d'évolution

Le recueil de la durée d'évolution est anamnestique et donc soumis à un biais de mémorisation. De plus, cette donnée n'était pas renseignée dans 20 cas (26%).

L'évolution moyenne était de 5 mois et la médiane de 3 mois. Dans l'étude de *Heath et al*, la durée d'évolution moyenne était de 5,3 mois et la médiane de 3 mois. Nos résultats sont donc

en accord avec la littérature (14). Une étude a montré que les lésions évoluant depuis moins de 3 mois au diagnostic étaient de plus mauvais pronostic (42).

La durée médiane d'évolution était plus longue chez les hommes (3,5 mois) que chez les femmes (3 mois). Les lésions prédominant sur le visage chez les femmes, elles sont donc plus visibles et amènent les femmes à consulter plus précocement. D'autre part, les femmes prêtent souvent une plus grande attention à leur santé que les hommes entraînant une consultation plus rapidement.

Dans cette étude, les patients suivis au CPS et au CHU ont une durée d'évolution plus longue (3,5 mois) que les patients suivis dans les autres centres (3 mois). La différence n'était pas significative mais le nombre de patients était très faible. Une hypothèse possible est que les délais de rendez-vous sont peut-être plus longs au CPS et au CHU que dans les autres centres ou qu'il y a eu une errance médicale avant d'être adressé dans un centre spécialisé.

- Vitesse de croissance du diamètre et de l'épaisseur

Les vitesses de croissance du diamètre et de l'épaisseur permettent d'apprécier d'une façon différente la rapidité d'évolution du CM. Ces paramètres n'ont pas été étudiés précédemment pour cette tumeur.

Le rôle de l'épaisseur histologique du CM ne semble pas avoir un rôle certain sur le pronostic.

Dans une précédente étude réalisée sur 156 patients, l'épaisseur histologique moyenne était de 12,3 mm et la taille moyenne de 20 mm, en accord avec les résultats de notre étude (81).

Dans cette étude, la survie était statistiquement meilleure pour les patients ayant une tumeur d'épaisseur et de taille inférieure à 0,5 cm. Plusieurs autres études n'ont pas pu mettre en évidence le rôle de l'épaisseur dans la survie (15,82,83). Ce critère n'intervient pas dans la classification AJCC du CM (41). Nous n'avons pas trouvé de différence de survie selon

l'épaisseur des tumeurs dans notre étude. D'autre part, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de rôle pronostic de la vitesse de croissance de l'épaisseur, comme cela est le cas dans le mélanome (75).

La taille clinique  $\geq 2$  cm a été reconnue comme facteur de mauvais pronostic et ce critère intervient dans la stadification du CM (3,41). Dans notre étude, la survie est meilleure chez les patients ayant des lésions de taille  $< 0,5$  cm bien que la différence avec les lésions de taille plus grande ne soit pas significative.

Concernant la vitesse de croissance du diamètre, la survie est meilleure chez les patients ayant des lésions dont le diamètre croît plus lentement. Cette différence n'est pas statistiquement significative dans cette étude en raison du petit nombre de patients mais la tendance observée ne peut pas être ignorée. Aucune comparaison avec la littérature n'est possible car cela n'a jamais été étudié. Dans le mélanome, l'étude de *Lipsker et al.* (75) a mis en évidence l'existence de différents types de mélanome en fonction de leur rapidité d'évolution et de leur épaisseur (indice de Breslow). En particulier, elle a défini des mélanomes épais, d'évolution très rapide ayant un mauvais pronostic et des mélanomes moins épais, d'évolution plus lente et ayant un meilleur pronostic. Dans le CM, il semble également exister des lésions ayant une vitesse de croissance plus lente ayant un meilleur pronostic. Comme dans le mélanome, certains CM dont l'évolution et la croissance sont extrêmement rapides et dont le pronostic est mauvais ne sont probablement pas accessibles à un dépistage précoce et à un traitement curateur.

#### **d) Critères AEIOU**

Heath et al ont décrit des critères permettant d'aider les cliniciens au diagnostic de CM. Ces critères ont été décrits dans l'introduction. Dans notre étude, le critère « asymptomatique »

n'a pas pu être étudié. Cependant, nous avons constaté qu'environ 40% des personnes ont 2 ou 3 des critères ce qui confirme l'intérêt de cet acronyme et encourage son utilisation.

#### **e) Données biologiques**

Dans cette étude, nous avons montré qu'un rapport PNN/L bas ( $< 2,5$ ) est associé à une plus longue survie par rapport à un rapport élevé.

Dans le mélanome, un rapport PNN/L bas est associé à un meilleur pronostic et une probabilité de réponse aux immunothérapies (anti-CTLA4 et anti-PD1). Cela est également le cas dans de nombreuses autres tumeurs (estomac, rein, côlon)(84–86). Dans le CM, il a également été démontré que la survie était meilleure lorsque le rapport PNN/L était plus bas (87).

Un rapport PNN/L élevé signifie qu'il existe une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte et témoigne d'une inflammation systémique importante induite par le relargage tumoral de cytokine et de chémokine favorisant la croissance tumorale.

Dans le CM, il existe également une forte interaction entre les cellules tumorales et l'immunité (implication du MCV, rôle de l'immunosuppression) ce qui peut expliquer le résultat dans notre étude. Par ailleurs, l'efficacité des inhibiteurs de PD-L1 (avelumab) récemment utilisés en première ligne dans le CM métastatique atteste également de l'importance de l'immunité dans cette tumeur. Le rapport PNN/L pourrait également être un facteur prédictif de réponse au traitement comme dans le mélanome.

### **3) Stade au diagnostic**

Dans notre étude, les patients étaient majoritairement en bon état général et 75% étaient au stade localisé (stades I et II). Ce résultat est compatible avec les données de la littérature (88). Les deux patients au stade métastatique d'emblée avaient des métastases cutanées sans lésion viscérale initialement.

Les patients immunodéprimés étaient à 58% à un stade localisé (7 patients) et à 17% à un stade ganglionnaire (2 patients). Pour les 2 derniers patients, le stade n'était pas analysable avec le dossier. Le patient traité pour le VIH et celui ayant une LLC étaient au stade I. Nous n'observons donc pas de différence avec les patients immunocompétents comme cela est décrit dans la littérature. De plus, la survie était meilleure chez les patients ayant une immunosuppression au diagnostic que dans le reste de la population.

Nous avons observé 17% des patients au stade III, ce qui est compatible avec les données de la littérature en Europe (France, Pays-Bas, Suède, Finlande, Danemark) (2,6,7,40). Il est plus élevé dans les études américaines (30%) (14,73). La réalisation de la technique du ganglion sentinelle étant réalisée plus fréquemment aux Etats-Unis (dans environ 40% des cas), il y a peut-être une sous-estimation du nombre de patients ayant des métastases ganglionnaires dans notre étude. En effet, la technique du ganglion sentinelle n'a été réalisée que chez un patient dans notre cohorte.

Nous avons confirmé que le stade au diagnostic est bien un facteur pronostic.

#### **4) Prise en charge**

##### **a) Traitement chirurgical**

Tous stades confondus, 90% des patients ont été initialement opérés du CM et dans la majorité des cas, ce geste permettait le diagnostic. Cela est également observé dans les autres pays européens où le traitement a été étudié (Pays-Bas, Finlande, Hérault) (2,6,7). Aux Etats-Unis, la chirurgie est aussi réalisée dans plus de 90% des cas (44). Une reprise a été nécessaire dans 55% des cas dans notre étude ce qui est similaire au taux observé en Finlande (55%) (6). Dans notre cohorte, les marges de résection étaient saines dans seulement 64% malgré des marges de résection moyennes de 1,8 cm. Le taux de marges saines est plus bas que dans les

autres pays étudiés. Dans une étude américaine (44), les marges étaient saines dans 94% des cas avec des marges de résection plus petites de 1,1 cm. En Finlande, les marges étaient saines dans 85% des cas (6).

Aucune étude n'a permis de définir précisément la taille des marges de résection permettant d'améliorer la survie. Le consensus européen préconise des marges de résection de 1 à 2 cm. Nous avons montré que la propreté des marges de résection est un facteur pronostic clair comme cela est décrit dans la littérature (47). Nous n'avons cependant pas d'explication pour justifier le plus petit taux de marges saines dans notre cohorte par rapport aux autres pays.

### **b) Radiothérapie**

Soixante-sept pourcents des patients ont eu une radiothérapie adjuvante dont 51% sur le lit tumoral et l'aire ganglionnaire de drainage et 24% uniquement sur la zone tumorale.

Dans l'étude française réalisée dans l'Hérault, 64% des patients avaient eu une radiothérapie adjuvante mais pour la plupart uniquement sur la zone tumorale (2). En Finlande, seulement 14% des patients ont reçu de la radiothérapie adjuvante (6) et 26% aux Pays-Bas (7). Aux Etats-Unis, seulement 17% des patients avaient une radiothérapie adjuvante (dans 41% des cas sur le lit tumoral, dans 22% des cas sur le relais ganglionnaire et dans 37% des cas sur les 2) (44). La radiothérapie de la zone tumorale est consensuelle en Europe même chez les patients ayant des marges de résection saines (48). On note malgré tout un taux plus élevé de radiothérapie adjuvante en France par rapport aux autres pays d'Europe où le traitement a été précisément étudié.

Concernant l'irradiation des aires ganglionnaires, dans cette étude, la majorité des patients ont eu une radiothérapie à la fois de la zone tumorale et de l'aire de drainage, en l'absence de réalisation de biopsie du ganglion sentinelle. Une étude randomisée, réalisée chez des patients au stade I n'ayant pas eu de ganglion sentinelle, a montré un bénéfice sur la récurrence

loco-régional de l'association de la chirurgie et de la radiothérapie de la zone tumorale et du relais ganglionnaire comparé à l'absence de radiothérapie sur le relais ganglionnaire (57).

A Strasbourg, cette pratique est appliquée en routine, et la technique du ganglion sentinelle n'est en revanche pas réalisée dans cette situation. La biopsie du ganglion sentinelle est très controversée dans la littérature (47,89). L'amélioration de la survie chez les patients ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle vient principalement de la réalisation de traitements plus agressifs en cas de biopsie positive (46).

Dans l'étude, on observe un certain nombre de patients ayant eu uniquement de la radiothérapie sur le lit tumoral ou sur le relais ganglionnaire. Les raisons de ces modalités de traitement n'étaient pas notifiées dans les dossiers. Les consensus de prise en charge du CM sont récents et auparavant, il n'existait pas d'étude randomisée permettant de définir une prise en charge standardisée. Cela peut expliquer les variabilités de prise en charge dans cette cohorte.

## **5) Survie**

La médiane de survie brute était de 4,7 (IC95% ; 2,5-10) ans et la survie à 5 ans de 46%.

Dans l'étude réalisée sur l'ensemble des 111 patients du registre des cancers, la probabilité de survie brute à 5 ans était de 38% et la médiane de survie de 4,4 ans. La survie nette à 5 ans était de 48,5%. Nous retrouvons dans cette étude une meilleure survie chez les femmes que chez les hommes comme dans notre précédente étude où la survie était meilleure chez les femmes que chez les hommes en analyse multivariée ( $p= 0,03$ ).

Ces données restent concordantes avec celles de la littérature ; en effet, dans les études réalisées dans l'Hérault et sur les différents registres français, la survie brute à 5 ans est de 40% (37,64).

## **6) Quelles sont les nouveautés mises en évidence ?**

L'intérêt pour le CM grandit depuis quelques années en raison de son agressivité et de la très forte augmentation de son incidence dans la population.

L'incidence du CM a été multipliée par 4 dans le Bas-Rhin en 30 ans et son agressivité a été confirmée avec une survie nette à 5 ans de 48,5%. Les facteurs de risque du CM étant plus nombreux (traitements immunosuppresseurs, greffe d'organe) et la population née au moment de la démocratisation du bronzage atteignant les 70 ans, nous allons observer une augmentation encore importante de cette tumeur dans la population.

Son diagnostic devrait être évoqué devant toute tumeur cutanée de croissance rapide, au même titre que le mélanome. L'algorithme AEIOU pourrait être utilisé et utile en cas de doute sur une lésion cutanée afin d'accélérer son exérèse.

La durée d'évolution de cette tumeur est extrêmement courte et nous avons pour la première fois montré que la vitesse de croissance du diamètre de cette tumeur apparaît comme un facteur pronostic. Les tumeurs évoluant un peu moins rapidement et ayant une taille plus petite ont un meilleur pronostic et sont celles que nous devons reconnaître afin d'appliquer une prise en charge la plus rapide possible.

Comme dans le mélanome, il existe probablement un type de CM dont l'évolution et la croissance trop rapide le rendent inaccessible au dépistage et à une prise en charge précoce.

## **6) Conclusions**

Le carcinome de Merkel est une tumeur cutanée développée aux dépens des cellules de Merkel de l'épiderme, décrite par Toker en 1972. Elle est très agressive et a une forte capacité métastatique. Le taux de mortalité tous stades confondus est de 33%, supérieur à celui du mélanome. Son aspect peu spécifique et sa croissance rapide entraînent souvent un diagnostic trop tardif pour être curateur. L'âge avancé, l'exposition solaire et l'immunosuppression sont des facteurs de risque établis. L'incidence du carcinome de Merkel est faible mais en constante augmentation : le taux d'incidence a doublé voire triplé depuis les années 1990 dans tous les pays où il a été étudié (USA, Australie, Pays Nordiques, France). En France, les données sont le plus souvent issues de cas cliniques ou de recommandations ; il y a très peu de données précises et représentatives de la population générale.

Dans une précédente étude, basée sur le registre des cancers du Bas-Rhin, nous avons montré une augmentation considérable de l'incidence entre 1985 et 2013 qui a plus que triplé (0,05 pour 100 000 personnes-années entre 1985 et 1989 à 0,17 entre 2010 et 2013). Le registre des cancers du Bas-Rhin est l'un des plus complets de France. Il enregistre tous les cas de cancers dans le Bas-Rhin depuis 1975, permettant d'obtenir des données exhaustives et représentatives de la population générale du département.

La plupart des connaissances sur cette tumeur proviennent d'études hospitalières ou de centres de référence dont la représentativité à l'échelle populationnelle n'est pas connue.

L'objectif de ce travail était de préciser les données démographiques, cliniques, diagnostiques, de prise en charge et de suivi du carcinome de Merkel à partir des données du registre du cancer du Bas-Rhin entre 1985 et 2013.

Dans cette cohorte rétrospective multicentrique, tous les cas enregistrés entre 1985 et 2013 ont été répertoriés. Le code de *l'International code of disease* utilisé était C44 associé au code morphologique C247/3. Les dossiers cliniques ont été identifiés dans les services hospitaliers. Les données démographiques, la présentation clinique (localisation, durée d'évolution, taille), les modalités du diagnostic, de prise en charge et de suivi ont été enregistrées sur une feuille de recueil standardisée. Le statut vital a été recueilli au 30/06/2013 (dossier clinique ou registre des cancers via le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques). Des régressions logistiques ont été réalisées ainsi que des analyses de survie par la méthode de Kaplan-Meier.

Au total, 111 cas de carcinomes de Merkel ont été enregistrés. Nous avons pu accéder aux dossiers cliniques de 76 patients dont 61 (80%) étaient issus du service de Dermatologie du CHU de Strasbourg et du Centre Paul Strauss ; 15 (20%) étaient issus d'un autre service du CHU ou d'un autre hôpital. Il y avait 42 femmes (55%) et 34 hommes (45%). L'âge médian au diagnostic était de 77 ans, plus élevé chez les femmes (78 ans) que chez les hommes (74 ans). Au total, 6 patients (8%) avaient un antécédent d'hémopathie et 22 (29%) de cancer cutané. Quatre patients étaient traités par immunosuppresseurs pour une polyarthrite rhumatoïde. Un patient était traité pour le VIH. Dans la grande majorité des cas, les patients étaient en bon état général au diagnostic. La lésion était principalement localisée sur la tête (43%) ou les membres (50%), sans prédominance droite/gauche et majoritairement dans les zones photo exposées (72 %) pour les 2 sexes mais surtout chez les femmes (90%). La durée médiane d'évolution de la tumeur était de 3 mois et le diamètre moyen de 2,2 cm. La vitesse de croissance du diamètre était donc en moyenne de 0,9 cm/mois. Le diagnostic n'était suspecté cliniquement que dans 3 cas. Dans 45 cas (77%), le diagnostic était fait au stade localisé (I ou II) et seulement 2 patients avaient des métastases d'emblée.

Pour le diagnostic, une exérèse d'emblée était réalisée dans 90% des cas. L'épaisseur histologique moyenne de la tumeur était de 1,1 cm.

Concernant le traitement, 70 patients (90%) ont eu un traitement chirurgical. Une reprise était nécessaire dans 39 cas (55%). Les marges de résection moyennes étaient de 1,7 cm, saines dans 74% des cas. La radiothérapie adjuvante était réalisée dans 67% des cas avec un délai médian de 55 jours après la chirurgie. Un grand nombre de patient a récidivé (45%) dont 40% à plusieurs reprises. La médiane de survie était de 4,7 ans et le taux de survie à 5 ans de 44%.

Grâce au registre des cancers du Bas-Rhin, nous avons pu obtenir des données très complètes et représentatives de la population entre 1985 et 2013. Il n'existe pas d'étude de durée aussi longue (28 ans) issue d'un registre des cancers dans la littérature. Cette étude a des limites liées aux difficultés d'accès à certains dossiers et aux données manquantes.

Malgré tout, elle permet d'avoir une vision globale des patients, à l'échelle populationnelle, pendant une longue période. Elle montre que, contrairement aux mélanomes et aux cancers cutanés, la quasi-totalité des sujets ayant un carcinome de Merkel sont pris en charge en milieu hospitalier. Elle souligne que le diagnostic est fait à un stade de tumeur de grande taille (2,3 cm), malgré une durée d'évolution courte (5,5 mois) expliquant probablement le mauvais pronostic. Cette cinétique très rapide doit donner lieu à une réflexion sur la possibilité de diagnostic très précoce de ces tumeurs, comme dans les mélanomes de croissance rapide.

VU et approuvé  
Strasbourg, le **14 JUIN 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Jean SIBILLA



VU  
Strasbourg, le **12/6/2018**  
Le président du jury de thèse  
Professeur Bernard CRIBIER

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above the typed name of the president of the jury.

## 7) Références

1. Fondain M, Dereure O, Uhry Z, Guizard AV, Woronoff AS, Colonna M, et al. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2018 "in press".
2. Fondain M, Du Thanh A, Bessaoud F, Dereure O, Tretarre B, Guillot B. Epidemiological trends in Merkel cell carcinoma in southern France: a registry-based study. *Br J Dermatol* 2017 ;176 :1379-1381.
3. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010 ;37 :20-27.
4. Youlten DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol* ;150 :864-872.
5. Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B, Wennberg-Larkö A-M, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2016 ;30 :1708-1713.
6. Kukko H, Böhling T, Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Pokhrel A, et al. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012 ;48 :737- 742.
7. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2011;47:579-585.
8. Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-110.
9. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: Review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 271A :225-239.
10. La cellule de Merkel [online]. Available : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13>[accessed 4 june 2018]
11. Blumenthal L, VandenBoom T, Melian E, Peterson A, Hutchens KA. Multiple Primary Merkel Cell Carcinomas Presenting as Pruritic, Painful Lower Leg Tumors. *Case Rep Dermatol* 2015 ;7 :316-321.
12. Errichetti E, Piccirillo A, Ricciuti F, Ricciuti F. Pedunculated and telangiectatic merkel cell carcinoma: an unusual clinical presentation. *Indian J Dermatol* 2013 ;58 :243.

13. Nambudiri VE, Vivero M, Watson AJ, Thakuria M, Ng A, Russell S, et al. Merkel Cell Carcinoma Presenting as Subcutaneous Breast Masses : An Uncommon Presentation of a Rare Neuroendocrine Neoplasm. *Breast J* 2016; 22 :113-115.
14. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas P, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients : the “AEIOU” features. *J Am Acad Dermatol* 2008 ;58 :375-381.
15. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005 ; 46:622-634.
16. Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 Is a General Marker of Cutaneous Merkel Cells While Certain Neuronal Proteins Are Absent. *J Invest Dermatol* 1995 ;104 :910-915.
17. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JKC. Immunostaining for Thyroid Transcription Factor 1 and Cytokeratin 20 Aids the Distinction of Small Cell Carcinoma From Merkel Cell Carcinoma, But Not Pulmonary From Extrapulmonary Small Cell Carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001 ;125 :228-231.
18. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2010 ;34 :14-37.
19. Walsh NMG. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin : Morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol* 2001 ;32 :680-689.
20. Robertson JP, Liang ES, Martin RCW. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in New Zealand: a population-based study. *Br J Dermatol* 2015 ;173 :835-837.
21. Girschik J, Thorn K, Beer TW, Heenan PJ, Fritschi L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol* 2011 ;165 :1051-1057.
22. Popp S, Waltering S, Herbst C, Moll I, Boukamp P. UV-B-type mutations and chromosomal imbalances indicate common pathways for the development of Merkel and skin squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002 ;99 :352-360.
23. Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, Robinson DR, Wu Y-M, Dhanasekaran SM, et al. The Distinctive Mutational Spectra of Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2015 ;75 :3720-3727.
24. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2015 ;7 :3403-3415.
25. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-Cell Carcinomas in Patients Treated with Methoxsalen and Ultraviolet A Radiation. *N Engl J Med* 1998 ;339 :1247-1248.
26. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008 ;319 :1096-1100.

27. Chen T, Hedman L, Mattila PS, Jartti T, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M, et al. Serological evidence of Merkel cell polyomavirus primary infections in childhood. *J Clin Virol* 2011 ;50 :125-129.
28. Church C, Nghiem P. How does the Merkel polyomavirus lead to a lethal cancer? Many answers, many questions, and a new mouse model. *J Invest Dermatol* 2015 ;135 :1221-1224.
29. Locke FL, Rollison DE, Sondak VK. Merkel Cell Carcinoma and Immunosuppression: What We Still Need to Know. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015 ;107: 422.
30. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of Merkel Cell Carcinoma After Solid Organ Transplantation. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311175/> [accessed 30 june 2018].
31. Miller RW, Rabkin CS. Merkel Cell Carcinoma and Melanoma: Etiological Similarities and Differences. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 1999 ;8 :153-158.
32. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu Y-Z, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA Light Generate Mutagenic Oxidative DNA Damage. *Science* 2005 ;309 :1871-1874.
33. Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, Sankila R, Böhling T, Tukiainen E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma. *Br J Cancer* 2009 ;101 :1444-1447.
34. Muirhead R, Ritchie DM. Partial Regression of Merkel Cell Carcinoma in Response to Withdrawal of Azathioprine in an Immunosuppression-induced Case of Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Clin Oncol* 2007 ;19 :96.
35. Sparks J, Sparks M, Malone JC. Cutaneous Merkel cell carcinoma: multiple asynchronous primary lesions in a patient on immunosuppressive therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44 :309-312.
36. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007 ;120 :435-446.
37. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018 ;78 :457-463.e2.
38. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005;89 :1-4.
39. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010 ;102 :793-801.

40. Ascoli V, Minelli G, Kanieff M, Frova L, Conti S. Merkel cell carcinoma: a population-based study on mortality and the association with other cancers. *Cancer Causes Control* 2011;22 :1521-1527.
41. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016 ;23 :3564-3571.
42. Tai PT, Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel Cell Carcinoma of the Skin, Merkel Cell Carcinoma of the Skin. *J Cutan Med Surg* 2000 ;4 :186-195.
43. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015 ;51 :2396-2403.
44. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005 ;23 :2300-2309.
45. Lemos B, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma: More Deaths but Still No Pathway to Blame. *J Invest Dermatol* 2007 ;127 :2100-2103.
46. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Kraus DH, et al. Recurrence and Survival in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy for Merkel Cell Carcinoma: Analysis of 153 Patients from a Single Institution. *Ann Surg Oncol* 2011 ;18 :2529-2537.
47. Mattavelli I, Patuzzo R, Torri V, Gallino G, Maurichi A, Lamera M, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma patients undergoing sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2017 ;43 :1536-1541.
48. Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2015 ;51 :2396-2403.
49. George A, Girault S, Testard A, Delva R, Soulié P, Couturier O-F, et al. The impact of (18)F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management: a retrospective study of 66 scans from a single institution. *Nucl Med Commun* 2014 ;35 :282-290.
50. Siva S, Byrne K, Seel M, Bressel M, Jacobs D, Callahan J, et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2013 ;54 :1223-1229.
51. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: A study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol* 2013 ;68 :592-599.

52. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, Schirbel A, Herrmann K, Schnack A, et al. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC Cancer* 2014 ;14 :268.
53. Sollini M, Taralli S, Milella M, Erba PA, Rubagotti S, Fraternali A, et al. Somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 :1507-1511.
54. Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel Cell Carcinoma: Improved Outcome with Adjuvant Radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005; 75 :275-281.
55. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, Tarabaddkar ES, Juhlin ID, Blom A, et al. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Adv Radiat Oncol* 2016 ;1:244-251.
56. Tello TL, Cogghshall K, Yom SS, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2018 ;78:445-454.
57. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012 ;23 :1074-1080.
58. Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: A comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011 ;65 :983-990.
59. Veness M, Foote M, Gebiski V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ;78 :703-709.
60. Tai PT, Yu E, Winkquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000 ;18 :2493-2499.
61. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med* 2012 ;366 :2443-2454.
62. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885978/> [accessed 24 June 2018].
63. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016 ;374 :2542-2552.

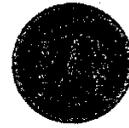
64. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17 :1374-1385.
65. Baker M, Cordes L, Brownell I. Avelumab: a new standard for treating metastatic Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018 ;18 :319-326.
66. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob J-J, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885245/>[accessed 26 June 2018].
67. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996 ;17 :343-346.
68. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2018 ;94:47-60.
69. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid organ transplant among elderly adults. *Int J Cancer J Int Cancer* 2010 ;126 :1724.
70. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel Cell Carcinoma and Multiple Primary Cancers. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2006 ;15 :1545-1549.
71. Sahi H, Sihto H, Artama M, Koljonen V, Böhling T, Pukkala E. History of chronic inflammatory disorders increases the risk of Merkel cell carcinoma, but does not correlate with Merkel cell polyomavirus infection. *Br J Cancer* 2017 ;116 :260-264.
72. Gooptu C, Woollons A, Ross J, Price M, Wojnarowska F, Morris PJ, et al. Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997 ;137 :637-641.
73. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003 ;49 :832-841.
74. Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, Kiviat N, Leonard JH, Nghiem P. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol* 2009 ;129 :246-248.
75. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol* 2007 ;157 :338-343.
76. Curtin JA, Patel HN, Cho K-H, LeBoit PE. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med* 2005;353: 2135-2147.
77. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Sun Exposure and Mortality From Melanoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 :195-199.

78. Paulson KG, Iyer JG, Nghiem P. Asymmetric lateral distribution of melanoma and Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2011 ;65 :35-39.
79. Gambichler T, Wieland U, Silling S, Dreißigacker M, Schaller J, Schulze H-J, et al. Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: more than just sun exposure. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017 ;143 :347-350.
80. Koljonen V, Kluger N, Sihto H, Böhling T. Lateral distribution of Merkel cell carcinoma in a nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2013;27 :884-888.
81. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2008 ;113 :2549-2458.
82. Sandel HD, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel Cell Carcinoma: Does Tumor Size or Depth of Invasion Correlate With Recurrence, Metastasis, or Patient Survival? *The Laryngoscope* 2006 ;116 :791-795.
83. Goldberg SR, Neifeld JP, Frable WJ. Prognostic value of tumor thickness in patients with merkel cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2007 ;95 :618-622.
84. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2016 ;174 :146-151.
85. Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, Friedman CF, Betof AS, Brady MS, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. *Cancer Med* 2018 ;7 :690-697.
86. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With Outcome During Ipilimumab Treatment. *EBioMedicine* 2017 ;18 :56-61.
87. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, Avenel-Audran M, Beneton N, Esteve E, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2016 ;75 :712-721.e1.
88. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril M-F, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017 ;71 :53-69.
89. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Online]. Available: <https://academic-oup-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/annonc/article/27/5/914/2769798>[accessed 26 August 2018]

90. Kieny A, Cribier B, Meyer N, Velten M, Jégu J, Lipsker D. Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma. A population-based study from 1985 to 2013, in Northeastern of France. *Int J Cancer* "in press".

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KIENYPrénom : Alice

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

**Signature originale :**

A. KIENY

A STRASBOURG, le 26/07/2018.

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**RESUME** : Le carcinome de Merkel (CM) est une tumeur cutanée rare et très agressive dont l'épidémiologie est peu connue en France. Dans une précédente étude, nous avons montré une multiplication par plus de 3 de son incidence dans le Bas-Rhin entre 1985 et 2013.

L'objectif de ce travail est de préciser les données démographiques, cliniques, diagnostiques, de prise en charge et de suivi du CM dans le Bas-Rhin à partir des données du registre du cancer entre 1985 et 2013.

Cent onze patients ont été enregistrés et 76 dossiers ont pu être analysés. La majorité était issue du Service de Dermatologie ou du Centre Paul Strauss (80%). Il y avait une prédominance de femmes (55%). La tumeur était principalement localisée sur la tête (43%) ou les membres (50%) sans prédominance droite/gauche, en zone photo-exposée dans 70% des cas avec un diamètre clinique moyen de 2,2 cm. La durée médiane d'évolution était de 3 mois et la vitesse de croissance du diamètre de 0,9 cm/mois. Le diagnostic était principalement fait au stade précoce. Le traitement était chirurgical dans 90% des cas associé à une radiothérapie adjuvante dans 67% des cas. La médiane de survie était de 4,7 ans et le taux de survie à 5 ans de 44%.

Cette étude longue de 28 ans basée sur des données très complètes, issues du registre des cancers du Bas-Rhin, nous a permis d'obtenir des informations précises et représentatives sur le CM dans la population du Bas-Rhin. Ces données sont rares dans la littérature et permettent d'avoir une vision populationnelle et pas uniquement hospitalière de cette tumeur.

**Rubrique de classement** : DES de Dermatologie et Vénérologie.

**Mots clés** : carcinome de Merkel, épidémiologie, registre des cancers

**Président** : Professeur Bernard CRIBIER

**Assesseurs** : Professeur Dan LIPSKER

Professeur Michel VELTEN

Professeur Xavier PIVOT

**Adresse de l'auteur** : 4 rue FRIESE 67000 STRASBOURG

