

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1993

SCD UNIV.LIMOGES



Thèse N° 1031

**LES TUMEURS A CELLULES DE MERKEL EN OPHTALMOLOGIE :
A PROPOS D'UN CAS**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 1993

par

Pierre BORDERIE

Né le 25 juin 1964 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ADENIS	Président
Monsieur le Professeur CAIX	Juge
Monsieur le Professeur CATANZANO	Juge
Monsieur le Professeur OLIVIER	Juge



Ex: 3

Sibil: 446472

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1993

Thèse N° 103

**LES TUMEURS A CELLULES DE MERKEL EN OPHTALMOLOGIE :
A PROPOS D'UN CAS**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 1993

par

Pierre BORDERIE

Né le 25 juin 1964 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ADENIS	Président
Monsieur le Professeur CAIX	Juge
Monsieur le Professeur CATANZANO	Juge
Monsieur le Professeur OLIVIER	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSEESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA

: Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et gynécologie
BENSAÏD Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie

DESCOTTES Bernard
DESPROGES-GOTTERON Robert
DUDOGNON Pierre
DUMAS Michel
DUMAS Jean-Philippe
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul
FEISS Pierre
GAINANT Alain
GAROUX Roger
GASTINNE Hervé
GAY Roger
GERMOUTY Jean
HUGON Jacques
LABADIE Michel
LABROUSSE Claude
LASKAR Marc
LAUBIE Bernard
LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude
LIOZON Frédéric
LOUBET René
MALINVAUD Gilbert
MENIER Robert
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique
OLIVIER Jean-Pierre
OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude
PERDRISOT Rémy
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude
PRALORAN Vincent
RAVON Robert
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude
WEINBRECK Pierre

Anatomie
Clinique thérapeutique et rhumatologique
Rééducation fonctionnelle
Neurologie
Urologie
Médecine du Travail
Radiologie et traitement de l'image
Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
Chirurgie digestive
Pédopsychiatrie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Pathologie médicale et respiratoire
Histologie, Embryologie, Cytogénétique
Biochimie et Biologie moléculaire
Rééducation fonctionnelle
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Endocrinologie et Maladies métaboliques
Psychiatrie d'adultes
Néphrologie
Clinique Médicale A
Anatomie pathologique
Hématologie et Transfusion
Physiologie
Pharmacologie
Neurochirurgie
Chirurgie infantile
Radiothérapie et Cancérologie
Anatomie
Chirurgie orthopédique et Traumatologie
Biophysique et traitement de l'image
Parasitologie
Hépto-Gastro-Entérologie
Médecine légale
Hématologie et transfusion
Neurochirurgie
Biochimie et Biologie moléculaire
Radiologie et traitement de l'image
Hépto-Gastro-Entérologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie-Obstétrique
Thérapeutique
Neurologie
Anatomie
Biophysique et Traitement de l'image
Maladies infectieuses

SECRETARE GENERALE DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,
pour m'avoir fait confiance dans
mon choix. Que leur patience et leurs
sacrifices soient ici récompensés.

A Catherine et Baptiste,
pour m'avoir soutenu et pour m'accorder
tant de bonheur.

A toute ma famille.

A tous ceux qui me sont chers.

A ceux qui ne sont plus.

Aux copains.

**Je tiens à remercier également tous
ceux qui m'ont apporté leur soutien
"technique" dans la réalisation de
ce travail.**

Une pensée toute particulière pour

Monsieur le Docteur **MATHE**

Monsieur le Docteur **COLASSON**

Monsieur le Docteur **ARTIGES**

Monsieur le Docteur **SORIA**

et Monsieur le Docteur **GARCIA,**

pour leur compétence, la confiance
qu'ils ont su m'accorder et tout
ce qu'ils m'ont appris.

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur

Jean-Paul ADENIS,

Professeur des Universités d'Ophtalmo-
logie,

Ophtalmologiste des Hôpitaux,

Chef de service,

Vous me faites à la fois un grand honneur et un grand plaisir en acceptant la présidence de ce jury.

Je vous remercie d'avoir si gentiment guidé ce travail et accordé souvent quelques minutes de votre précieux temps.

Soyez assuré que j'essaierai de me montrer digne de votre enseignement et plus encore de votre exemple.

A mon juge,

Monsieur le Professeur,
Michel CAIX,

Professeur des Universités
d'Anatomie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chef de service.

Je suis très heureux que vous ayez
accepté de juger ce travail.

Votre compétence et votre sens pédago-
gique ne me laissent que d'excellents
souvenirs.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur
Gilbert CATANZANO,

Professeur des Universités d'Anatomie
pathologique,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

Je vous remercie d'avoir accepté
de juger ce travail.

Je n'oublierai pas la clarté et la
précision de votre enseignement.

A mon juge,

Monsieur le Professeur
Jean-Pierre OLIVIER,

Professeur des Universités de
Cancérologie-Radiothérapie,
Electroradiologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

Je suis très heureux de vous compter
parmi les membres de ce jury.

L'intelligence de votre enseignement
me sera toujours d'un grand secours.

"SCIENCE SANS CONSCIENCE N'EST QUE RUINE DE L'AME."

RABELAIS

PLAN

I N T R O D U C T I O N

I LA CELLULE DE MERKEL NORMALE

A - DISTRIBUTION DANS LE CORPS HUMAIN

1 - Epiderme et muqueuses

2 - Annexes épidermiques

3 - Agrégats spécialisés

4 - Les cellules de MERKEL dermiques

B - METHODES D'IDENTIFICATION SPECIFIQUES

1 - Caractéristiques ultrastructurales

2 - Caractéristiques immunohistochimiques

C - ORIGINE ET FONCTION

II LES CARCINOMES A CELLULES DE MERKEL

A - INCIDENCE ET DEMOGRAPHIE

1 - Age et sexe

2 - Localisation

B - PRESENTATION CLINIQUE

C - DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

1 - Microscopie optique

2 - Les caractéristiques tinctoriales spéciales

3 - Microscopie électronique

4 - Profil antigénique

D - ORIGINE ET HISTOGENESE

E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - Lymphome malin

2 - Carcinome microcellulaire bronchique

3 - Tumeurs carcinoïdes

4 - Carcinome sébacé

F - PRONOSTIC

G - TRAITEMENT

1 - Maladie localisée

A - CHIRURGIE

B - RADIOTHERAPIE

C - ATTEINTE GANGLIONNAIRE

D - CHIMIOTHERAPIE ET HYPERTHERMIE

2 - Métastases régionales ganglionnaires

3 - Métastases extra-régionales

III CAS CLINIQUE

C O N C L U S I O N

A N N E X E S

B I B L I O G R A P H I E

INTRODUCTION

Les cellules de MERKEL sont des cellules épidermiques spécialisées ayant probablement une origine épithéliale, qui ressemblent ultrastructuralement aux cellules neuroendocrines, et peuvent être localisées au niveau de la peau et des annexes cutanées, à la fois chez les vertébrés et les invertébrés (43, 91, 160).

Elles forment, avec les cellules de LANGERHANS et les mélanocytes, la population cellulaire dendritique de l'épiderme (14). Elles ont été décrites pour la première fois par Friedrich MERKEL en 1875 (91). Peu de temps après, PINKUS a décrit des agrégats de cellules de MERKEL près des follicules pileux, qu'il appela "Haarscheiben" (120), et favorisa la suggestion de MERKEL qui pensait que ces cellules étaient des récepteurs tactiles (145). En 1973, WINKELMANN et BREATHNACH ont émis l'hypothèse que les cellules de MERKEL pourraient aussi donner naissance à des néoplasies (160). En fait, de telles tumeurs avaient déjà été décrites par TOKER en 1972, qui avait même pensé initialement, qu'elles dérivait des glandes sudorales (146). Les similarités ultrastructurales avec les cellules de MERKEL normales ont été démontrées seulement en 1978 par TANG et TOKER, notamment (142, 25). Depuis, on a établi que les carcinomes à cellules de MERKEL étaient des néoplasmes primitifs importants et hautement malins de la peau, qui dérivent plus probablement d'un précurseur cellulaire épithélial (43, 100). Le terme de carcinome à cellules de MERKEL

ou merkélome ne serait alors pas correct : certains préfèrent parler de carcinome neuroendocrine cutané (50). D'autres synonymes ont été utilisés : carcinome trabéculaire, carcinome endocrine de la peau, tumeur neuroépithéliale primitive cutanée, tumeur à petites cellules de la peau, apudome cutané, carcinoïde primitif cutané, ou carcinome extrapulmonaire de la peau (50). Cependant, il n'a pas été communément apprécié qu'à la fois, les cellules de MERKEL et les carcinomes à cellules de MERKEL soient communs au niveau des paupières (145). Presque un dixième des tumeurs à cellules de MERKEL atteignent, soit les paupières, soit la région périoculaire, faisant de cette pathologie une entité ophtalmologique (145). Les carcinomes à cellules de MERKEL sont souvent cliniquement et histopathologiquement même, mal diagnostiqués (145). Les lésions récidivantes et métastatiques sont communes ; donc la chirurgie combinée à la radiothérapie et, en cas de métastases, à la chimiothérapie sont les traitements préconisés actuellement (145).

I LA CELLULE DE MERKEL NORMALE

A - DISTRIBUTION DANS LE CORPS HUMAIN

1 - Epiderme et muqueuses

Les cellules de MERKEL se rencontrent isolées (100) ou en groupe (55, 107) dans la couche basale (55, 138, 159, 160) et rarement dans la couche suprabasale (55, 87, 100) du réseau des crêtes (31, 109), spécialement au niveau de la crête profonde intermédiaire, et notamment son extrémité (86), ou au niveau des crêtes glandulaires (55, 84, 86, 100, 107), aussi bien dans la peau glabre que dans les régions pileuses (55). Les cellules disposées en groupes se trouvent au niveau des agrégats spécialisés tels que les dômes tactiles (ou "Haarscheiben") où elles forment des bouquets (55). Les cellules de MERKEL atteignent parfois la jonction dermo-épidermique (86). Elles bombent alors dans le derme, mais une terminaison nerveuse ou le cytoplasme des kératinocytes les sépare toujours de la membrane épithéliale (160).

Elles se rencontrent au niveau des régions acrales (129), telles que le nez (123, 160), le bout des doigts (55, 86), la matrice unguéale (22, 56), la plante des pieds (100), et les orteils (56, 100), mais sont aussi présentes sur la plupart des autres localisations cutanées (160). Les cellules de MERKEL ont une densité topographique plus importante au niveau des doigts qu'au niveau des orteils (160), et au niveau

de la partie distale et glabre des doigts qu'au niveau de la région dorsale et poilue (86, 160). Elles sont également plus nombreuses chez l'enfant que chez l'adulte (160).

On trouve aussi des cellules de MERKEL en nombre important sur les muqueuses des lèvres (32, 57, 160), des gencives (31, 57, 109, 160), et de la cavité buccale (160), notamment au niveau des crêtes palatines (31, 160). Des cellules de MERKEL isolées ont été découvertes dans l'épiderme des paupières, mais pas au niveau de la surface occlusive, ni de la conjonctive (107).

En microscopie optique, les cellules de MERKEL sont ovales (138) mais peuvent être de formes variées, aplaties, allongées, ou plus rondes (138), avec un cytoplasme clair (86), paraissant relativement vide (107, 138), et un noyau lobulé (48, 105, 107, 138), légèrement allongé (138). Elles sont plus grosses que les kératinocytes (138), et leur axe longitudinal est parallèle à la surface cutanée (138). La plupart d'entre elles forment un complexe avec une terminaison nerveuse dermique (53, 99, 107), en forme de ménisque qui couvre la partie basale de chaque cellule (138). En effet, la base cellulaire est située dans une terminaison nerveuse ayant la forme d'un croissant, en coupe transversale, et une allure circulaire, en coupe tangentielle (138).

Rarement une cellule de MERKEL est vue localisée haut dans l'épithélium, sans nerf associé (31). Rare également est l'observation d'une telle cellule dans la gencive (160).

Les cellules de MERKEL matures se divisent seulement peu fréquemment, peut-être à cause de leur besoin de maintenir des connections avec leur terminaison nerveuse (96, 148). En effet, le taux de synthèse d'ADN par les cellules est virtuellement nul (environ 0,1 %), et cela contraste avec les 2 à 5 % in vivo des kératinocytes voisins (148). Cependant, des cellules de MERKEL se divisant ont été observées chez les embryons de souris (94). Les cellules de MERKEL pourraient donc avoir des capacités de division restreintes à des âges gestationnels précoces, lors de leur première apparition dans l'épiderme (96).

Elles sont difficiles à identifier en microscopie optique et sont facilement confondues avec d'autres populations cellulaires épidermiques telles que les cellules de LANGERHANS, les mélanocytes, et les cellules d'infiltrats lymphocytaires (56, 68). En effet, mélanocytes, cellules de LANGERHANS et cellules de MERKEL ont toutes trois un cytoplasme clair (56, 86), certainement car elles ne produisent pas, lors de la fixation, de contraction cytoplasmique (14). Cependant, les cellules de MERKEL peuvent être identifiées lors d'étude expérimentale avec comme colorant la fluorescence par la quinacrine

(19, 111), tant chez les mammifères, que chez les amphibiens (11, 19, 111). La quinacrine est un colorant vital permettant l'investigation des fonctions cellulaires (111). Une autre méthode pour identifier les cellules de MERKEL est l'utilisation d'un anti-corps monoclonal d'origine humaine (116, 130, 131). On peut utiliser l'anti-corps monoclonal SY38 de la synaptophysine, une glycoprotéine (poids moléculaire : 38.000 daltons) qui est un composant de la membrane des vésicules présynaptiques (116), ou l'anti-corps monoclonal KL1 de la kératine (131).

2 - Les annexes épidermiques

Les cellules de MERKEL peuvent être trouvées en bas de l'ouverture des glandes sébacées dans la gaine externe du follicule pileux du duvet, y compris celui de la surface cutanée externe des paupières, où ces cellules sont éparpillées et associées à des terminaisons nerveuses (55, 84, 107, 114, 129, 151). Elles sont également présentes au niveau de la gaine externe du collet du follicule pileux des cils, mais peut-être largement sans innervation (49, 62, 107, 167). Par contre, chez le singe, dans la gaine externe du follicule pileux du cils, il y a une absence relative de cellules de MERKEL (107).

3 - Les agrégats spécialisés

La macule tactile de MERKEL (ou "Tastscheibe") est un proéminent réseau de pointes qui se projette dans le derme et contient plusieurs complexes "cellule de MERKEL-neurone", innervés par des fibres nerveuses myélinisées (49, 107). Une ou deux de ces fibres innerve chaque macule tactile (49), les terminaisons nerveuses s'associent avec les cellules de MERKEL (49), disposées en bouquets (107). Chaque macule tactile de MERKEL est un cylindre d'épiderme pouvant contenir plusieurs douzaines de complexes "cellule de MERKEL-neurone" (49).

Dans la paupière humaine, les macules tactiles de MERKEL se rencontrent régulièrement à travers toute la marge palpébrale, entre les cils successifs (49, 107). Elles sont quelque peu plus proéminentes au niveau de la paupière du singe et du rat (49, 111).

Les réseaux des papilles de MERKEL dans la muqueuse buccale et la peau glabre des doigts sont morphologiquement semblables aux macules tactiles (49, 106, 160).

Ces macules tactiles ("Tastscheibe") ne sont pas surélevées sur la peau comme les disques tactiles des poils ("Haarscheibe") (49).

Les disques tactiles des poils ont été décrits en premier par PINKUS en 1902 chez l'homme (120), puis chez l'animal (121). L'âge, le sexe et la race influencent peu la présence du disque tactile (138). Ils sont, en effet, présents dans les deux sexes et les différentes races humaines (13), bien que PINKUS les pensait plus nombreux dans les races noire et jaune que dans la race européenne (120).

Les disques tactiles des poils sont particulièrement présents au niveau du cou (139), et absents au niveau de la face, de la paume des mains, de la plante des pieds et du pénis (138). Ils sont identiques quelque soit l'espèce, hormis quelques variations de taille, d'espacement et de degré de proéminence (27, 138). C'est chez l'homme que la variation d'individu à individu est la plus importante, et que les disques tactiles des poils sont les moins proéminents (138, 139). On dénombre un à deux "Haarscheiben" par cm² environ (138, 139). Au microscope à dissection, ils apparaissent comme des dômes brillants, plus translucides que le reste de l'épithélium (27).

Un disque tactile des poils est une zone d'épaississement spécialisée de l'épiderme (27, 138, 139), de la peau velue des mammifères, qui est démarquée

par de proéminents réseaux de crêtes (68, 138, 139) et consiste en un corpuscule dermique vascularisé (27, 68, 138, 139), avec beaucoup de grosses fibres nerveuses myélinisées (27, 68, 138, 139) qui aboutissent à des bouquets de cellules de MERKEL (138, 139), localisées dans l'épiderme, au niveau de la jonction dermo-épidermique (27, 68, 111, 120, 138). Les disques tactiles sont ronds ou de forme variable (68). Ils interrompent le modèle uniforme des crêtes épidermiques, réalisant une papille dermique (68). La base d'un "Haarscheibe" n'est pas lisse, mais est formée par des arêtes parallèles les unes aux autres, faisant protrusion dans le derme (68).

Les kératinocytes basaux ont une orientation en colonnes au niveau des disques tactiles et pas autour (27, 138, 139). Ils présentent au niveau de leur cytoplasme des processus miniatures en forme de pointe, remplis par des coulées de tonofibrilles (138, 139). Ces processus sont orientés perpendiculairement au derme, et semblent avoir un rôle de stabilisation important pour le disque tactile des poils (138, 139).

Une fibre nerveuse myélinisée innerve un à trois disques tactiles (27). Chez le rat, quelques-uns ont une double innervation (27). Aucune autre partie de la peau ne contient des fibres nerveuses épaisses

dans la zone sous-épidermique (68).

Un disque tactile des poils contient une cinquantaine de cellules de MERKEL, voir plus (139). Bien que ces disques soient constamment associés avec de gros poils ("Tilotrích"), (27, 111, 139), et les poils des narines (139) chez beaucoup de mammifères, ils sont discrêts chez l'homme, et il y manque une relation constante avec les poils (138, 139). En effet, un disque tactile est seulement dans le voisinage d'un groupe de poils (68), composé de deux à trois poils en général (138).

Les disques tactiles des poils sont plus visibles au niveau de la face ventrale et glabre de l'avant-bras, même s'ils sont plus fréquemment vus au niveau de la face dorsale velue (138). Ils n'ont pas été retrouvés dans les paupières (49, 107). Cependant, ils ont été décrits au niveau de la paupière du rat (111).

4 - Les cellules de MERKEL dermiques

Le fait que les cellules de MERKEL puissent se rencontrer dans le derme a été un sujet de controverse (14, 123, 125). En effet, certains auteurs ont émis

l'hypothèse que ces cellules ne sont que des cellules stoppées au cours de leur migration vers l'épiderme (160). Cependant, pour d'autres, consécutivement à leur apparition dans l'épiderme, durant la douzième semaine de gestation, une population de cellules de MERKEL apparemment pénètre la membrane basale et migre vers le derme (100). A ce stade, en effet, des cellules de MERKEL semblent bomber quelque peu dans le derme (100). De plus, quelques-unes de ces cellules ont été décrites comme ayant leur corps cellulaire en partie dans l'épiderme, et en partie dans le derme (100). Enfin, quelques cellules de MERKEL apparaissent localisées, libres, dans la partie supérieure du derme, et souvent associées avec une fibre nerveuse dermique (100).

De la dix-septième à la vingt-quatrième semaine de gestation, les cellules de MERKEL dermiques sont plus abondantes, comprenant environ un cinquième de la population épidermique (100). Par la suite, elles diminuent en nombre, et des cellules, ressemblant aux cellules de MERKEL avec des granules à corps dense, ont rarement été trouvées dans le derme d'humains adultes (43, 84, 87, 93, 114, 129, 151). De telles cellules sont extrêmement rares et probablement sans importance, excepté pour indiquer que des cellules de MERKEL peuvent exister à ce stade (160). Des cellules de MERKEL dermiques

ont également été retrouvées au niveau des paupières (107). En effet, dans la zone des cils, des cellules de MERKEL isolées, rares et sans continuité entre la cellule et le collet de la gaine externe du follicule pileux ont été décrites (107). Des cellules de MERKEL dermiques ont aussi été vues dans la muqueuse buccale et le gland du pénis (107).

La structure d'une cellule de MERKEL dermique est similaire à celle de son homologue épidermique (114). Ces cellules sont constamment associées avec les terminaisons nerveuses dermiques (43, 84, 87, 93, 100, 107, 114, 129). Contrairement à l'épiderme où seule une partie de la cellule est en contact avec un neurone, dans le derme, toute la cellule est entourée par une cellule de SCHWANN et/ou un axone (93).

B - METHODES D'IDENTIFICATION SPECIFIQUES

1 - Caractéristiques ultrastructurales

Les cellules de MERKEL ont un cytoplasme relativement clair (31) en microscopie électronique, moins opaque que les kératinocytes voisins (31), qui contient beaucoup de ribosomes libres (8, 31, 32), dont certains sont alignés par paires (8), un réticulum endoplasmique épars (31, 32), des mitochondries (32), des particules de glycogène (31, 108, 160), parfois même un centriole (138, 160) et le complément normal d'organites intra-cellulaires, y compris un appareil de GOLGI relativement proéminent (32, 56). Des filaments intermédiaires (8, 31, 56) sont distribués au hasard (100) et ne forment pas d'agrégats paranucléaires (32, 100), qui eux sont une marque de carcinome à cellules de MERKEL (151). Ces filaments sont plus fins que les tonofilaments des kératinocytes (32) et réalisent un feutrage épars (108).

Des tonofilaments ont été trouvés dans des cellules de MERKEL foetales putatives, chez des espèces animales seulement (27, 113), notamment chez le rat (113).

De rares mélanosomes (138) sont interprétés comme éléments phagocytés (160). Ils se présentent sous

forme de granules de mélanine mature, contenue dans une membrane (160), alors que dans les mélanocytes, il n'y a pas de membrane périphérique, et tous les stades de maturité y sont observés (160). Ceci confirme le fait que les mélanosomes des cellules de MERKEL proviennent de l'extérieur de la cellule (160).

Le noyau est oval, souvent lobulé (31, 32, 108, 160), bien que rarement, celui-ci ne soit pas plus lobulé que les cellules voisines (31, 32). Il est moins opaque que celui des kératinocytes (31), et orienté comme la cellule, horizontalement (160). Il peut contenir un corps intra-nucléaire en forme de bâtonnet caractéristique (30, 31). Cette inclusion nucléaire est allongée, faite de filaments parallèles, fermement agglutinés et interconnectés par des liaisons de matériel granuleux dense, sans membrane limitante, entourée par une zone plus lumineuse, où l'on observe une chromatine fine (30, 31). Le corps intra-nucléaire en forme de bâtonnet ne se termine pas brutalement à ses extrémités, mais est fuselé (30, 31). Il est sans contact avec la membrane nucléaire et les nucléoles (30), et est constitué par des protéines, avec peut-être quelques limites lipidiques, sans ARN, ni ADN (30, 31, 69). La chromatine au niveau

des cellules de MERKEL est une substance granulaire fine, disposée en paquets denses à travers le noyau et associée avec la membrane nucléaire (8).

Les cellules de MERKEL ont typiquement des granules à corps dense cytoplasmiques (8, 31, 32, 56, 84, 87, 100, 108, 128, 138, 151), qui sont morphologiquement identiques à celles des cellules neuroendocrines et mesurent 70 à 110 nanomètres de diamètre, voir parfois jusqu'à 200 nanomètres (7). Les granules sont entourés par une membrane séparée du corps dense par un espace clair périphérique d'environ 120 angström (8, 31, 160). Leur densité est, comme leur taille, variable (8, 31, 160). Ces granules sont souvent vues dans des processus cytoplasmiques (7, 100) et, le long de la membrane cellulaire basale (8, 31, 32, 84, 87, 108, 138, 160), dans la zone face à la terminaison nerveuse associée (31). Cependant, quelques rares granules à corps dense sont retrouvés éparpillés dans d'autres zones du cytoplasme (31, 108, 160). Selon les sections, de quatre, cinq à trois cents granules par cellule sont observés (31, 32). Ils se développent à partir des granules sécrétoires velus, qui se forment dans l'appareil de GOLGI (31, 56, 128), lequel est situé dans la cellule, loin de la surface

basale et de la terminaison nerveuse associée (31). Des corps multivésiculaires (108, 128) ou crinophagiques (128) sont des lysosomes secondaires (31, 56, 128, 160), qui contiennent les restes des granules à corps dense (128), suggérant leur lyse continue et leur renouvellement (128), comme dans les autres cellules endocrines (128). Il y a donc un mode de formation des granules au niveau de la cellule de MERKEL avec un processus de condensation, d'emballage dans l'appareil de GOLGI, puis de maturation et de lyse (128).

Des petites vésicules claires similaires aux vésicules présynaptiques des neurones sont aussi présentes au niveau des cellules de MERKEL (15).

Une autre caractéristique de ces cellules est la présence de processus cytoplasmiques épineux (31, 32, 100), courts (160), contenant un axe de microfilaments intracytoplasmiques (7), qui typiquement indentent les kératinocytes voisins (7, 32, 160), et pourraient être associés à la fonction des cellules de MERKEL (108), en transmettant même les plus légers déplacements mécaniques de l'épiderme, avec l'aide également, pour ce rôle, des desmosomes (108).

De courtes microvillosités et beaucoup de processus interstitiels sans corps filamenteux s'étendent librement dans l'espace inter-cellulaire entre les kératinocytes (7, 138, 160).

Des desmosomes (31, 32, 56, 138), auxquels il manque des tonofilaments attachés (31, 160) et significativement plus courts (7, 31, 100, 108, 160) que ceux entre les kératinocytes adjacents, connectent les cellules de MERKEL épidermiques et les kératinocytes voisins (100, 107, 108), ainsi que les cellules de MERKEL dermiques et les cellules de SCHWANN (107, 114). Aucun hémidesmosome, ni attachement similaire au niveau de la membrane basale n'est visible, bien qu'il existe quelques condensations de cette partie (31, 138). Cependant, des épaisissements significatifs de la membrane cellulaire de la base des cellules de MERKEL et de la terminaison nerveuse associée, sont constatés, représentant peut-être des complexes jonctionnels rudimentaires (31, 138). Les desmosomes sont plus nombreux au niveau des cellules de MERKEL, qu'au niveau des kératinocytes entre eux (31).

La partie basale (138) des cellules de MERKEL est située dans une terminaison nerveuse en forme de ménisque (disque de MERKEL) (31, 32, 108, 138, 160). La surface cellulaire recouverte par la terminaison nerveuse est variable : soit toute la surface basale, soit une petite zone ; mais cette différence pourrait être due à un artéfact lors des sections (31).

Les fibres nerveuses dermiques myélinisées

perdent leur enveloppe de myéline (108, 160) en arrivant vers l'épiderme (160), puis pénètrent dans ce dernier en traversant la membrane basale (138). Elles s'étendent alors entre les cellules de MERKEL et la membrane basale épidermique, recouvertes par leur propre membrane basale et le cytoplasme des cellules de SCHWANN (27, 92, 107, 138), et s'appliquent à la base de la cellule de MERKEL (138). Une fine couche de cellules de SCHWANN reste souvent entre la terminaison nerveuse et la membrane basale épidermique, mais jamais au niveau de la jonction entre le neurone et la cellule de MERKEL (138). Ce neurone contient beaucoup de mitochondries (31, 32, 108, 138, 160), des granules de glycogène (138), des corps lipidiques (31), des neurofilaments (160) et parfois des figures myéliniques (160). Des jonctions membranaires spécialisées (107), ainsi que des vésicules synaptiques (108, 160) ont rarement été décrites chez l'homme. Aucune vésicule de type synaptique à acétylcholine n'est vue tant au niveau de la terminaison nerveuse, qu'au niveau de la cellule de MERKEL (138). Des vésicules plus grosses que les vésicules synaptiques ont été décrites comme les vésicules de pinocytose (138).

Dans d'autres espèces cependant, des jonctions inter-cellulaires complexes avec des granules supposés

neurosecrétaires présynaptiques et des petites vésicules claires post-synaptiques (19) ont été assimilées à des synapses réciproques (27, 39, 99, 113), polarisées dans la direction "cellule de MERKEL vers neurone" et dans la direction opposée, au niveau de la peau de salamandre notamment (19). En effet, dans la direction "neurone vers cellule de MERKEL", on voit du côté neuronal une concentration de vésicules claires et une figure en oméga (99), suggérant une vésicule d'exocytose (19). Du côté de la cellule de MERKEL, on a un épaissement de la membrane et une rareté des granules à corps dense (19). Dans la direction "cellule de MERKEL vers neurone", du côté de la cellule de MERKEL, on note une concentration de granules, avec de rares figures en oméga (99), et du côté neuronal, on a un épaissement de la membrane avec rareté des vésicules claires (19). Parfois même, sur certaines sections, on voit les deux caractéristiques ci-dessus côte à côte, suggérant morphologiquement une synapse réciproque (19). Les figures en oméga correspondent à la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane synaptique (99). Des structures similaires sont également décrites chez les mammifères tels que le chat (53), la souris (99), le rat (113)... Le matériel visible

dans la fente synaptique est granuleux et peu dense en microscopie électronique (53).

2 - Caractéristiques immunohistochimiques

Les propriétés épithéliales des cellules de MERKEL sont reflétées dans leur profil antigénique (145). L'immunofluorescence permet de préciser l'origine des cellules (131). Ainsi, par exemple, des cellules contenant des cytokératines, de la vimentine, de la desmine, des neurofilaments, ou de la G.F.A. (Glial Fibrillary Acidic Protein), dérivent respectivement de l'épithélium, du mésenchyme embryonnaire, du muscle, des neurones ou des tissus nerveux adultes, et enfin des astrocytes ou de la glie de BERGMANN (131).

Les cellules de MERKEL peuvent être marquées avec des anticorps anti-cytokératines de bas poids moléculaire N° 8, 18 et 19 (43, 104), caractéristiques d'épithéliums simples et glandulaires (43, 131), alors qu'aucun marquage n'est constaté pour les types de cytokératine (antérieurement souvent appelés prékératine) et qui sont normalement trouvés dans les kératinocytes des épithéliums stratifiés (43, 100, 109, 115, 131), ceci

chez l'adulte et le fœtus (43). Les cellules de MERKEL aussi bien dermiques qu'épidermiques, ont un cytosquelette qui est donc véritablement de nature épithéliale, tout en étant nettement différent de celui des kératinocytes voisins (43). En effet, l'anticorps monoclonal KA1 dirigé contre les cytokératines d'épithéliums stratifiés squameux, et marquant les kératinocytes et tout l'épiderme, ne donnait aucune positivité sur les cellules de MERKEL qui avaient été marquées par des anticorps anti-cytokératine N° 8 et 19 (100). De plus, l'anticorps LK2H10 marque les tissus contenant des granules neuroendocrines, et notamment ceux des cellules de MERKEL ; et l'anticorps 35BH11 est marqueur de kératines d'épithéliums simples et glandulaires (109). On montre que des cellules correspondant, tant morphologiquement que topographiquement, aux cellules de MERKEL sont positives à ces deux types d'anticorps (109). Les cellules de MERKEL positives pour LK2H10 contiennent donc aussi des cytokératines d'épithéliums simples et glandulaires (109). De plus cette positivité pour ces deux anticorps n'est présente dans aucune des autres cellules de l'épithélium stratifié squameux (109). Les cellules de MERKEL sont ainsi marquées par des anticorps anti-cytokératines d'épithéliums simples de peau foetale, et non par des anticorps dirigés contre la kératine trouvée dans les kératinocytes adultes : les cellules de MERKEL sont donc similaires, sur ce

point, aux kératinocytes foetaux (115).

Les filaments de cytokératine sont régulièrement distribués à travers le cytoplasme, sans former aucun agrégat (145). Le même type de cytokératine est aussi localisé dans la peau d'embryons humains et certaines cellules positives pourraient être, théoriquement, des cellules souches de kératinocytes (100, 104, 109). En effet, dans l'épiderme de foetus âgés de sept à huit semaines, où les cellules de MERKEL ne sont pas encore détectables, on trouve des cellules basales exprimant des cytokératines N° 8, 18 et 19, ainsi que des cytokératines de type épithélium stratifié marquées par l'anticorps KA1 (100). Ceci suggère que ces cellules basales incluent des cellules souches multipotentes épithéliales, qui pourraient alternativement donner naissance à de véritables kératinocytes, exprimant des cytokératines de type épithélium stratifié, et à des cellules de MERKEL, exprimant des cytokératines de type épithélium simple (100). Au niveau de l'épithélium palatin, ces cellules souches sont localisées à la base du réseau des crêtes (109). Les cellules de MERKEL sont aussi positives pour la desmoplakine (115), mais il manque, au moins chez le lapin, l'antigène pemphigoïde bulleux, produit par les kératinocytes basaux adjacents (92). En effet, l'antisérum pemphigoïde bulleux réagit avec la lèvre chez le lapin, en donnant une ligne continue (92). Or, au-

dessous des kératinocytes basaux, l'immunoréactivité à pemphigoïde bulleux est localisée mais disparaît brutalement au-dessous des cellules de MERKEL, et seulement dans cette zone. De plus, cette absence d'expression de l'antigène pemphigoïde bulleux n'est pas toujours reportée à l'entrée, dans l'épiderme, de la terminaison nerveuse associée à la cellule de MERKEL, mais elle est aussi notée lors de vrais contacts entre la cellule de MERKEL et la membrane basale épidermique (92).

L'antigène pemphigoïde bulleux est un composant spécifique de l'épithélium malpighien, supposé intervenir dans l'adhésion des cellules basales à la membrane basale (92). Donc les cellules de MERKEL ne secrétant pas cet antigène, n'adhèrent pas de la même façon à la membrane basale, que les kératinocytes basaux (92). D'autre part, l'expression de cet antigène pemphigoïde bulleux dépend de la maturité de l'épiderme sus-jacent (pas d'expression avant la neuvième semaine de vie intra-utérine) (92). Donc, si cet antigène n'est pas exprimé par la cellule de MERKEL, peut-être est-ce parce qu'elle peut être considérée comme un kératinocyte immature (elle n'exprime que des cytokératines de bas poids moléculaire d'épithélium simple) ou, autre explication possible, la cellule de MERKEL est un kératinocyte spécialisé qui aurait,

en se spécialisant , perdu la capacité de sécréter l'antigène pemphigoïde bulleux (92). Cependant, des kératinocytes pourtant hautement différenciés au travers de fonctions spécialisées telles les glandes sudorales, les glandes sébacées, et les follicules pileux expriment l'antigène pemphigoïde bulleux (92).

Les cellules de MERKEL expriment plusieurs antigènes communs au système neuroendocrine diffus. Elles réagissent positivement avec les anticorps anti N.S.E. (Neuro Enolase Spécifique) (43, 47, 54, 86, 131, 151), notamment dans des échantillons de peau humaine foetale et adulte de la plante des pieds (43). La neuro enolase spécifique est une enzyme spécifique des neurones et des cellules du système A.P.U.D (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) (47, 151). C'est également un marqueur des complexes neuronaux associés aux cellules de MERKEL (47), et un antigène trouvé aussi dans les mélanomes malins (51), mais pas dans la plupart des mélanocytes normaux (43, 47, 86, 128, 129, 151), qui sont fortement colorés par la méthode de dopa-oxydase (47). La périphérie des cellules de MERKEL réagit davantage à la neuro enolase spécifique et donne un aspect en couronne ou en bague lors des sections transversales des papilles (47).

Chez l'homme, les cellules de MERKEL réagissent fortement avec les anticorps anti-chromogranines (54,

109), une famille majeure de protéines sécrétoires des granules à corps dense (158). Cette immunoréactivité est localisée au niveau des granules (54). Le marquage est plus fort chez le foetus que chez l'adulte (54), et est positif avec des antisérums bovins et négatif avec des antisérums porcins (54). L'anticorps monoclonal LK2H10 est dirigé contre les chromogranines, et notamment la chromogranine A qui est le plus gros de ces polypeptides avec 68.000 daltons (158). La chromogranine a été originellement décrite dans les granules renfermant les catécholamines, de la surrenale des bovins (10, 158, 161). Elle aurait un rôle de stockage des peptides dans les granules, de séquestration et de mobilisation du calcium des vésicules lors des stimuli de sécrétion, ou pourrait agir comme précurseur pour de multiples peptides biologiquement actifs (54, 158). Un autre rôle supposé de la chromogranine est d'aider à stabiliser la portion soluble des granules sécrétoires à travers des interactions avec A.T.P. (Acide Adénosine triphosphorique) et catécholamines (158). Les cellules de MERKEL réagissent plus faiblement pour la synaptophysine, une protéine membranaire des petites vésicules claires des cellules neuroendocrines et des neurones (15, 54). La synaptophysine pourrait

être plus qu'un marqueur des vésicules synaptiques et sécrétoires des terminaisons nerveuses et des cellules neuroendocrines, mais pourrait aussi avoir une importante fonction dans le processus de formation des vésicules et un rôle lors de l'exocytose (54,157). La synaptophysine est une glycoprotéine identifiée comme une protéine majeure fixant le calcium de la membrane des vésicules synaptiques, qui pourrait jouer un rôle important dans l'excrétion dépendante du calcium des neurotransmetteurs (116). Son poids moléculaire est de 38.000 daltons (116, 157). Au niveau des cellules de MERKEL, les vésicules positives à la synaptophysine sont de tailles hétérogènes et sont situées au niveau des zones de localisation des granules neuro-sécrétoires, c'est-à-dire le cytoplasme juste au-dessus du derme et juste au-dessus du noyau (116).

Chez l'homme, les cellules de MERKEL réagissent également positivement au peptide histidine isoleucine (54). Les cellules de MERKEL sont négatives pour les neurofilaments, qui sont fréquemment exprimés dans les carcinomes à cellules de MERKEL (43, 54, 100, 109, 115, 131). Chez le lapin, il manque aussi la réactivité à la vimentine, à la desmine et à la protéine acide fibrillaire gliale (131). Des tentatives pour détecter une supposée substance transmettrice dans les granules cytoplasmiques des cellules de MERKEL ont été

effectuées avec difficultés (19). Bien que la méthionine-encéphaline ait été trouvée chez le singe (151) et chez plusieurs espèces de rongeurs (43, 131), elle n'a pas été détectée chez l'homme (54, 55, 128). De même, la sérotonine a été visualisée chez l'anguille (54). Des réactions positives ont été obtenues avec des antisérums contre le V.I.P. (Vasoactive Polypeptide Intestinal) (54, 55, 128, 131), alors que neurotensine, somatostatine, hormone corticotrope, sécrétine, hormone stimulante alpha mélanocytaire, gastrine, cholécystokinine, glucagon, et substance P n'ont pas été détectées dans les cellules de MERKEL humaines adultes et foetales (43, 54, 55). En ce qui concerne la bombésine, elle a été localisée au niveau de la peau de la plante des pieds de foetus humains mais pas chez l'adulte (43). Suivant les espèces, on note une immunoréactivité, soit à la méthionine-encéphaline, soit au vasoactive polypeptide intestinal (24). De plus, pour le vasoactive polypeptide intestinal, aucune autre cellule épithéliale, hormis la cellule de MERKEL, ne donne une immunoréaction positive (55).

C - ORIGINE ET FONCTION

Il était initialement suggéré que les cellules de MERKEL auraient comme origine la crête neurale, et migreraient le long des nerfs périphériques à travers le derme, dans l'épiderme et la gaine externe du follicule pileux (160). Cette thèse était basée sur la présence, dans les cellules de MERKEL, de granules cytoplasmiques similaires à ceux des cellules neuroendocrines (160), et sur la proximité des neurones et des cellules de SCHWANN (160), bien que ces dernières n'aient pas de granules (160). En faveur de cette théorie, également, est la présence de cellules de MERKEL occasionnelles dans le derme (160), et notamment dans le derme foetal où des cellules de MERKEL libres avaient été supposées en cours de migration depuis la crête neurale, vers l'épiderme (100). La présence d'inclusion en bâtonnet au niveau des cellules de MERKEL et des neurones (30), la présence de neuro-enolase spécifique, de méthionine-encéphaline, de vasoactive polypeptide intestinal dans les cellules de MERKEL plaident également pour une origine de la crête neurale (131). De plus, les granules des cellules de MERKEL ressemblent à ceux des cellules des ganglions sympathiques, contenant des catécholamines mais dans les cellules de MERKEL, les granules ne sont pas vidés par la réserpine comme au niveau des ganglions

sympathiques (160).

Cependant, depuis, il a été démontré que les cellules de MERKEL apparaissaient dans l'épiderme avant qu'elles puissent être détectées dans le derme (43, 74, 151), et avant la migration des nerfs dans l'épiderme (43). De plus, il n'y a pas d'évidence de migration dans l'épiderme (43), les cellules de MERKEL se régénérant rapidement dans l'épiderme cicatrisant en l'absence du derme sous-jacent (43). D'autre part, si les cellules de MERKEL dermiques étaient sur leur chemin de la crête neurale vers l'épiderme, on espérerait davantage de cellules de MERKEL dermiques, et moins de cellules épidermiques, au niveau des stades les plus précoces de la vie foetale, et même une absence de cellules de MERKEL épidermiques aux premiers stades auxquels les cellules neuroendocrines ont été détectées (100). On a montré aussi, au moins chez quelques invertébrés qu'il pouvait se développer des cellules de MERKEL en l'absence de crête neurale (43). En effet, après ablation de segments de peau, ces cellules se sont montrées capables de régénérer en l'absence des nerfs moteurs et sensitifs sous-jacents, qui avaient été chirurgicalement retirés (43). Chez les amphibiens, le développement des cellules

neuroendocrines se fait même après ablation de la crête neurale dans les stades les plus précoces de l'embryogenèse (100).

La présence dans les cellules de MERKEL de cytofilaments et de desmosomes le long de la membrane basale suggère que ces cellules seraient peut-être des kératinocytes hautement modifiés et spécialisés de l'épiderme (100, 160). Cependant, des contacts spécialisés peuvent se développer entre des cellules contigües mais dissemblables dans des tissus variés, et de plus, au niveau des cellules de MERKEL, il n'y a pas de kératino-some, de kératohyaline, ou de structure équivalente du contenu cytoplasmique des kératinocytes normaux, progressivement kératinisés (160). De même, aucun granule des cellules de MERKEL n'est vu dans les kératinocytes (160). Egalement en faveur d'une origine épithéliale des cellules de MERKEL, est la découverte de filaments de cytokératine (43, 100, 109, 115, 131). En effet, les filaments intermédiaires sont d'excellents marqueurs pour identifier les types cellulaires et leur origine, car leur composition en polypeptides est spécifique de tel ou tel type de tissu (115). Cependant, dans les cellules de MERKEL, les cytokératines sont composées de polypeptides différents de ceux des tonofilaments des kératinocytes (43, 100, 109, 115, 131).

Bien que des cellules transitionnelles ressemblant aux kératinocytes et aux cellules de MERKEL (100, 151) aient été décrites chez les animaux étudiés seulement, il est maintenant largement admis que les cellules de MERKEL et les kératinocytes puissent avoir une origine commune à partir d'une cellule souche épidermique (43). Chez le foetus humain de sept à neuf semaines, des cellules de la couche basale épidermique (à ce stade, les cellules de MERKEL ne sont pas détectables) expriment des cytokératines N° 8, 18 et 19 d'épithélium simple, ainsi que des cytokératines de type épithélium stratifié avec des polypeptides N° 5 et 6 (100). Ceci suggère donc que ces cellules basales incluent des cellules souches multipotentes épithéliales qui pourraient alternativement donner naissance à de vrais kératinocytes, exprimant des cytokératines de type épithélium stratifié, ou à des cellules de MERKEL, exprimant des cytokératines de type épithélium simple (100). Cependant, il n'est pas encore connu au niveau des cellules de MERKEL si l'expression des caractères neuroendocrines survient en même temps que les modifications du cytosquelette en cytokératine de type épithélium simple, ou si les modifications cytosquelettiques précèdent le début de l'expression des caractères neuroendocrines (100). On

peut également supposer l'existence possible de cellules précurseurs, qui pourraient simultanément exprimer des cytokératines de type épithélium simple et stratifié, avec des éléments neuroendocrines (100). On note aussi, chez certains oiseaux, des cellules transitionnelles, mais elles ont été vues seulement dans l'épiderme adulte et non chez les embryons de ces espèces (100).

Les cellules de MERKEL ont classiquement été décrites comme des mécanorécepteurs à adaptation lente, transmettant le sens tactile, et peut-être, la direction des mouvements des poils (91, 120). Il y a des évidences abondantes pour le fait que les complexes "cellule de MERKEL-neurone" soient des récepteurs tactiles (89), bien que la fonction précise des cellules de MERKEL, elles-mêmes, reste floue (43, 160). En effet, la nature chimique du contenu des granules des cellules de MERKEL est encore inconnue (20). De plus, la transmission synaptique chimique est supposée être trop lente pour expliquer la capacité des unités mécanosensitives des poils des narines du chat pour suivre, un à un, la haute fréquence (supérieure à 1.500 hertz) des stimuli vibratoires (20, 89). Enfin, si la cellule de MERKEL était un transducteur, elle devrait être elle-même mécanosensitive, or il

a été démontré au niveau des poils des narines du rat nouveau-né, une absence de détection de courant membranaire ou de modification de voltage dans la réponse à un stimulus mécanique (20). Ainsi, des évidences morphologiques et biochimiques fermes pour une transmission synaptique manquent chez l'homme, et des études récentes expérimentales électrophysiologiques ont conclu que les cellules de MERKEL ne sont pas directement responsables de la transduction, même chez l'animal de laboratoire (19, 39, 89, 100). Le transducteur est un système qui détecte la modification énergétique primaire dans l'environnement et la convertit en une forme appropriée pour exciter et générer des impulsions dans le nerf sensitif (20). Or, après destruction des cellules de MERKEL par irradiation, les fonctions de mécanosensitivité semblaient normales (20, 89). Donc l'initiation de la réponse mécanosensitive du complexe "cellule de MERKEL-neurone" chez le crapaud et le rat ne nécessite pas la présence de cellule de MERKEL, et donc cette cellule n'est probablement pas le transducteur (20).

Une hypothèse alternative a été que les cellules de MERKEL pourraient avoir une fonction trophique pour les kératinocytes et les terminaisons nerveuses

dermiques, elles pourraient agir comme neuromodulateur ou avoir une fonction de tropisme et agir comme une cible dans l'arborisation axonale durant le développement, avec ensuite un rôle passif (19, 43, 89, 100, 160) ; le rôle de mécanorécepteur étant rempli par le nerf lui-même (19). Chez le crapaud et la salamandre, les cellules de MERKEL peuvent régénérer indépendamment des nerfs, puis lorsqu'on permet aux nerfs de régénérer les cellules de MERKEL deviennent innervées et la fonction mécanosensitive normale s'établit (20, 89). De même chez le rat, les cellules de MERKEL peuvent se développer indépendamment des nerfs et ensuite deviennent innervées lorsque les nerfs se régénèrent (20, 89). Le rôle de cible implique que leur distribution détermine la distribution des terminaisons mécanosensitives, et donc les cellules de MERKEL sont responsables de leur concentration à des zones stratégiques, telles que les extrémités des doigts, les lèvres, les orteils, les poils des narines, où des interactions actives avec l'environnement se produisent (20). Par contre, ce qui détermine la distribution des cellules de MERKEL est inconnu (20). Le rôle modulateur des cellules de MERKEL serait de diminuer le seuil de sensibilité mécanique des terminaisons nerveuses (20), et ceci par une possible sécrétion continue (89). En effet, chez la salamandre, l'ablation de l'épider-

me avec les cellules de MERKEL ne rend pas la peau restante totalement insensible aux stimuli mécaniques, cependant les éléments réceptifs restants ont un seuil de sensibilité mécanique augmenté (19).

ROLES PHYSIOLOGIQUES SUPPOSES
DES CELLULES DE MERKEL

- * Fonction trophique pour les kératinocytes et les terminaisons nerveuses dermiques.

- * Rôle de neuromodulateur en diminuant le seuil de sensibilité mécanique des terminaisons nerveuses par une possible sécrétion continue.

- * Fonction de tropisme et rôle de cible dans l'arborisation axonale durant le développement, avec rôle passif ensuite.

(Le rôle de mécanorécepteur serait rempli par le nerf lui-même).

II LES CARCINOMES A CELLULES DE MERKEL

A - INCIDENCE ET DEMOGRAPHIE

1 - Age et sexe

Le carcinome à cellules de MERKEL est une néoplasie primitive cutanée relativement fréquente (145). Il est difficile de donner un nombre exact des cas publiés parce que beaucoup de patients ont été reportés de multiples fois par différents groupes d'auteurs (145). Cependant, on estime qu'environ 600 cas ont été décrits durant les huit dernières années (145).

Les carcinomes à cellules de MERKEL se rencontrent typiquement dans la population assez âgée (50, 60, 80, 90, 112, 117, 154). La moyenne d'âge au moment du diagnostic varie de 66 à 73 ans et environ trois quarts des patients ont 65 ans ou plus (50, 60, 80, 90, 112, 117, 118, 154). En effet, différentes séries publiées montrent respectivement :

- des âges de 31 à 92 ans, avec 9 patients sur 13 de plus de 70 ans (13),

- des âges de 54 à 89 ans, pour une moyenne de 73,4 ans (25),

- des âges de 36 à 88 ans pour une moyenne de 69,8 ans (32),

- des âges de 35 à 90 ans, pour une moyenne de 66 ans et 70 % de patients ayant plus de 60 ans (37),

- des âges de 39 à 89 ans pour une moyenne de 69,7 ans (134),

- des âges de 51 à 96 ans, pour une moyenne de 70 ans (144),

- des âges de 38 à 90 ans, pour une moyenne de 70 ans (149)...

On note une prédilection de ce carcinome pour les septième et huitième décades (32), ainsi que pour la sixième (90). Les âges extrêmes vont de 15 à 92 ans, voir même 97 ans (50, 60, 90, 112, 154). On ne note dans la littérature, aucun cas chez les enfants (50). La tumeur à cellules de MERKEL affecte rarement les adultes jeunes, certains de ces derniers pourraient avoir des antécédents de désordre cutané, tel que le syndrome de dysplasie ectodermique hypohidrosique (26, 90, 136, 156). En effet, il a été décrit une tumeur néoplasique à cellules de MERKEL chez un homme de 24 ans, de localisation nasale, associée à un carcinome baso-cellulaire occipital, et à des anomalies congénitales, telles que : bosse crâniale frontale, alopecie partielle, thorax en carène, anodontie partielle, peau lisse et

sèche avec de multiples naevi épidermiques (156). Le bilan radiologique de ce patient révélait une pansinusite et une broncheectasie (156). La biopsie cutanée axillaire montrait un léger déficit du nombre des glandes sudorales eccrines et un test de stimulation sudorale à la chaleur confirme un déficit du niveau de perspiration (156). Le diagnostic de dysplasie ectodermique hypohidrosique a été ainsi suspecté (156). Chez les patients atteints de ce syndrome, les tumeurs actiniques auraient tendance à se développer plus fréquemment (156). Les patients avec des tumeurs des paupières ont une moyenne d'âge de 77 ans (de 54 à 95 ans) et ceux ayant une lésion du sourcil ont en moyenne 71 ans (de 31 à 86 ans) (145). Il est classiquement admis, et ce d'après plusieurs séries, que les femmes sont affectées par le carcinome à cellules de MERKEL, près de deux fois plus souvent que les hommes (25, 50, 117, 118, 134). En effet, on note selon les séries :

- 6 femmes pour 3 hommes (51),
- 7 femmes pour 3 hommes (103, 117),
- 28 femmes pour 22 hommes (118),
- 1,3 femmes pour un homme (154),
- 1,5 femmes pour un homme (134),
- 12 femmes pour 3 hommes (32)...

Cependant, ce rapport homme/femme est parfois controversé (112). En effet, d'autres séries montrent :

- 1,5 hommes pour une femme (112),
- 7 hommes pour 7 femmes (149),
- 10 hommes pour 7 femmes (144),
- 9 hommes pour 4 femmes (13),
- 80 % d'hommes sur 41 patients (37)...

On note, de plus, que le néoplasme à cellules de MERKEL atteint davantage les hommes avant 60 ans, plus les femmes après 80 ans, et les deux sexes à égale fréquence entre 60 et 80 ans (50). Ceci expliquerait la différence d'âges entre hommes et femmes : 68,7 ans pour les femmes, et 66,4 pour les hommes (50). La prédominance féminine du carcinome à cellules de MERKEL est également montrée pour les lésions des paupières, et de la région périoculaire (25, 32, 51, 103, 118, 145). L'analyse des cas publiés ne révèle généralement pas de différence importante avec cette règle (50, 60, 135).

Les carcinomes à cellules de MERKEL sont extrêmement rares dans la population noire (17, 37, 135, 136, 137). Ainsi, un des cas de carcinome à cellules de MERKEL décrit dans la population noire est celui d'une femme de 90 ans, ayant une localisation tumorale au niveau de la partie antéro-inférieure de la jambe

gauche (66). Cette patiente présentait également au niveau de la partie antéro-inférieure des deux jambes des tâches hypo et hyperpigmentées réticulées, avec focalement un aspect en écailles, compatible avec un érythème secondaire à la proximité d'un feu de bois ou de charbon durant plusieurs hivers (66).

2 - Localisation

Environ la moitié des carcinomes à cellules de MERKEL se produit au niveau de la tête ou de la région cervicale, surtout après 60 ans ; alors qu'avant 60 ans, cette tumeur atteint plutôt les membres supérieurs et le tronc (37, 50, 51, 60, 73, 80, 90, 112, 117, 118, 134, 144, 149, 154). Cette prédominance cervico-céphalique atteint même dans certaines séries 65 % (25, 136), voir presque 85 % (13). Par ordre de fréquence décroissante des différentes localisations céphaliques atteintes, on note : les joues, les paupières, les lèvres, la région auriculaire et enfin le nez (50, 112). Le scalp est moins fréquemment atteint (37, 136, 154). Chez presque un cinquième de ces patients, ayant une atteinte cervico-céphalique, ou chez un dixième de tous les cas, la tumeur

affecte, soit la paupière, soit la région périoculaire, qui apparaissent être des sites de prédilection des carcinomes à cellules de MERKEL (4, 9, 13, 16, 21, 24, 25, 28, 32, 33, 36, 38, 51, 52, 71, 72, 75, 76, 82, 86, 102, 111, 113, 119, 123, 125, 126, 134, 137, 143, 145, 148, 151), d'autant plus que de nouveaux cas récents confirment cette constatation (3, 58, 83, 124). Ainsi, sur 55 cas étudiés, les paupières, et préférablement la paupière supérieure, ont été concernées chez 35 patients alors que 5 tumeurs ont affecté le canthus, 9 ont été localisées au niveau des sourcils, et 6 ont été opérées au niveau du rebord orbitaire (3, 4, 9, 13, 16, 21, 24, 25, 28, 32, 33, 36, 38, 51, 52, 58, 71, 72, 75, 76, 82, 83, 86, 102, 111, 113, 119, 123, 124, 125, 126, 134, 137, 143, 145, 148, 151). Partout ailleurs dans le corps, le carcinome à cellules de MERKEL tend à concerner les extrémités (13, 25, 117, 134, 136, 144, 154) et seulement environ un dixième affecte le tronc ou les muqueuses (50, 60, 73, 80, 112, 118, 134, 136, 144). Les ceintures des membres sont également assez fréquemment atteintes (32, 60, 80, 118, 134), avec une prédilection pour la région fessière (149). Au niveau des extrémités l'atteinte de la paume des mains et de la plante des

pieds est peu fréquente (136). Deux autres localisations exceptionnelles sont l'anus ou la vulve (50).

De plus, certains patients présentent deux lésions simultanées ou successives : on note une atteinte simultanée du canthus et du nez (37), une atteinte de l'avant-bras suivie d'une lésion fessière dix ans plus tard (134), et une atteinte du scalp suivie d'une lésion abdominale deux ans après (154).

Occasionnellement, le carcinome à cellules de MERKEL pourrait être largement distribué en de multiples lésions cutanées, une circonstance quelquefois appelée "merkéliomatose cutanée" (150). En effet, on retrouve différents cas de telles tumeurs disséminées, dans la littérature : un homme de 67 ans présentant une lésion supraclaviculaire gauche, puis en plusieurs mois, une douzaine de lésions atteignant le tronc, les bras, le cou, la tête et le nez (35) ; un homme de 72 ans présentant une quarantaine de lésions tumorales (67) ; un homme de 58 ans présentant une soixantaine de tumeurs cutanées à cellules de MERKEL sans adénopathie ni métastase viscérale (67) ; un homme de 58 ans qui, en quatre ans d'évolution d'une lésion faciale, présentait des lésions au niveau de la face, des oreilles, de la poitrine et des extrémités supérieures (163) ; deux cas identiques

de patients masculins avec environ 100 carcinomes neuroendocrines cutanés multicentriques disséminés, dont un a présenté, après quatre années d'évolution, des métastases généralisées (152). Le second s'est suicidé après trois ans d'évolution sans métastase à l'autopsie (152). Il est difficile de dire si la multiplicité des tumeurs est un développement de tumeurs multicentriques synchrones ou métachrones, ou s'il s'agit d'une croissance métastatique (67).

B - PRESENTATION CLINIQUE

La tumeur est généralement un nodule cutané dermique solitaire, indolore, insensible (37, 75, 85, 119, 132, 162) et souvent protubérant, bombant, en forme de dôme (9, 21, 25, 81, 85, 119, 144, 154). La tumeur est bien définie (119), de consistance ferme (9, 28, 37, 75, 132, 154), avec des contours légèrement irréguliers (9). La tumeur est charnue (28, 70). Parfois, il s'agit, non pas d'un nodule, mais d'une lésion papulaire (134). Au niveau des paupières, la lésion s'élève près de la lisière palpébrale (21, 75, 81, 110, 132), souvent juste en avant de la ligne grise (28), voir parmi les cils (85). Soit, elle épargne les cils (21, 75, 85, 132), soit elle cause la perte partielle de ceux-ci (16, 81). Plusieurs tumeurs palpébrales ont été pédiculées (21, 28, 85), librement mobilisables (75, 162), mais parfois elles sont sessiles (13, 17), voir pluri-nodulaires (21), mamelonnées (21). Deux tumeurs ont imité un chalazion (70, 85), avec une base érythémateuse (85), et un exsudat purulent (85), avec aussi parfois un aspect kystique (70). La tumeur peut apparaître érythémateuse, et est caractéristiquement de couleur rouge (25, 32, 144, 154),

avec des nuances allant du rose (37, 70, 75, 154) au violet (134, 162) et au pourpre (16, 21, 28, 85, 119, 132), en passant par le bleu (9, 25, 85, 162), ou le bleuâtre (32, 37, 132), voir le marron (119). Rarement, la tumeur est blanchâtre (32), ou noire (45). En coupe, l'aspect macroscopique est blanc ou gris, de consistance dure (70, 75, 132, 154). La surface est lisse (9, 21, 25, 75, 132, 162) et fréquemment luisante (119, 132), parfois nodulaire, et très souvent caractérisée par des vaisseaux sanguins télangiectasiques dilatés (9, 16, 21, 28, 70, 75, 81, 85, 132, 162). L'aspect est angiomatoïde (20, 70, 149), parfois verruqueux (75). La tumeur ressemble, quelquefois, à un mélanome achromique, à un lymphome cutané primaire, ou à une métastase de lymphome ou de carcinome (75, 162). La couleur rouge et les vaisseaux dilatés peuvent être en relation avec l'inflammation (37) et l'invasion des canaux lymphatiques locaux fréquemment observées (134). L'épiderme sus-jacent est habituellement intact (9, 28, 36, 37, 126, 144, 149, 154) dans environ 79 % des cas selon certains auteurs (37). Cependant, l'épiderme peut être occasionnellement ulcéré (37, 45, 119), voir hémorragique (37), avec parfois un aspect fongueux et suppuré (45). Il peut également apparaître affiné (9, 119).

Ces caractéristiques forment un modèle reconnaissable, spécialement pour les tumeurs envahissant les paupières, et guideraient vers un fort index de suspicion de carcinome à cellules de MERKEL, ce qui aide l'anatomo-pathologiste à agir en conséquence (21, 145).

C - DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

1 - Microscopie optique

Les carcinomes à cellules de MERKEL naissent dans le derme réticulaire ou papillaire et s'étendent fréquemment dans la graisse sous-cutanée et le muscle (9, 25, 32, 45, 46, 52, 75, 76, 119, 134, 135, 137, 149, 151, 154). Il a été décrit un cas de tumeur localisée uniquement dans la graisse sous-cutanée (95, 119), mais ceci suggérerait plutôt une métastase en transit qu'une localisation primitive (119). Les tumeurs occupent la plupart du temps le milieu et la partie inférieure du derme (32). Le derme papillaire est moins fréquemment envahi que le derme réticulaire (134). Les bords de la tumeur peuvent être soit infiltrants, soit de type "poussant", c'est-à-dire mieux délimités (95, 151). La localisation profonde rend l'exérèse difficile, la limite inférieure n'étant pas toujours dépassée, une zone néoplasique peut rester en place (21). Au niveau des paupières, ces carcinomes envahissent typiquement le muscle orbiculaire et épargnent l'assiette tarsienne (75, 81, 119, 132, 135). L'épiderme sus-jacent peut être atténué, aplati, affiné ou atrophique mais il est généralement séparé de la tumeur par une bordure de derme papillaire voisin (9, 21, 28, 32, 51, 70, 76, 95, 101, 117, 126, 134, 135, 149, 154), laquelle n'est

pas envahie (21, 25). Aucune capsule autour de la tumeur n'est visible, et aucune relation évidente avec les annexes n'est constatée (21, 25, 134, 135). Cependant, quelques cas de tumeurs à cellules de MERKEL, ayant une capsule fibreuse ont été décrits (151). Une ulcération de l'épiderme sus-jacent est présente dans une minorité de cas seulement (21, 45, 51, 52, 76, 80, 119, 126, 132, 149, 154). Ces tumeurs érosives ou ulcérautes sont en général de grande taille (51). On note dans la littérature un cas décrit où l'érosion épidermique survient après une récurrence cutanée massive (134). Parfois, on note une altération dysplasique de type actinique (126). Deux cas ont été décrits où l'épiderme sus-jacent au derme néoplasique montre des aspects typiques de maladie de BOWEN (73, 134). L'épiderme peut également parfois être couvert par un aspect d'écaillés ou de croûtes (126). On note un épidermotropisme peu important (117). En effet, sur 360 cas, 17,8 % ont un épiderme altéré, dont 10,7 % avec ulcération de taille variable (126). Très rarement, des invasions pagetoïdes de l'épiderme sont signalées (4, 40, 73, 126, 134, 136, 141). Les cellules tumorales envahissent l'épiderme, isolées ou en bouquets, avec extension aux couches intermédiaire et supérieure de MALPIGHI (126). Des aspects de cellules

basophiles avec un cytoplasme peu abondant organisées selon un modèle pagétoïde ont ainsi été décrites (85). Egalement très rares sont les invasions de l'épithélium folliculaire (135, 136), 0,8 % selon certaines séries (126). Des invasions pagétoïdes de l'épiderme ou de l'épithélium folliculaire ont été observées, toutes deux associées avec une tumeur des paupières (85, 135). Les follicules pilosébacés et les glandes sudorales persistent au sein de la tumeur, mais peuvent devenir comprimés (25, 28, 52, 132, 134, 135, 142). Ainsi des aspects de canaux ou de tubules sont observés (40). Les arrangements des cellules tumorales varient (32, 43). Le modèle d'organisation classique de cordes trabéculaires interconnectées séparées les unes des autres par des travées de tissu conjonctif (118, 132, 142, 146), qui guide vers la dénomination initiale de carcinome trabéculaire, a depuis été trouvé comme étant rare, et est observé dans moins d'un quart des cas (6, 43, 50, 52, 61, 101, 118, 134, 136). Il est même seulement occasionnel dans certaines séries (101). Ces travées infiltrent les fibres de collagène du derme, et le tissu adipeux sous-cutané (142). Dans ces tumeurs, les cordes

trabéculaires peuvent former des pseudorosettes (21, 76, 88, 95, 126, 132, 134, 142, 146, 149, 154) ou des modèles pseudo-glandulaires (32, 43, 88, 119). Cependant, très souvent les acini manquent (95, 142, 146). La dégénérescence ou la liquéfaction du matériel collagène au centre de la rosette conduit à la formation de cavités et/ou de fentes (50). Dans les modèles pseudo-glandulaires des aspects de fentes serpentineuses ont également été décrits (142, 146). Les cavités formées peuvent contenir des mucosubstances (43), un contenu mucoïde basophile (146), du matériel collagène (146), du matériel granuleux ou des débris cellulaires (142). Les pseudorosettes sont souvent décrites autour des vaisseaux sanguins (50). De plus, le degré d'importance de cet aspect en pseudorosettes est variable (76). Cependant, la plupart des carcinomes à cellules de MERKEL se développent selon un autre modèle d'organisation : ils forment de larges nids de cellules (142, 146), qui peuvent montrer des arrangements trabéculaires dans leur partie périphérique (28, 32, 43, 52, 70, 80, 88, 101, 118, 134, 141, 154) avec aspect en palissade (32), ou aspect frangé des tumeurs à un faible grossissement (154). Finalement, autre modèle encore, certains carcinomes consistent en des cellules néoplasiques infiltrant de façon diffuse, avec aspect semblable à des lymphomes à larges cellules

(6, 32, 46, 52, 118, 119, 132, 134, 135, 136, 149). Plus rares, des alignements cellulaires en files ou en colliers de perles ont été décrits (21). Parfois, des modèles mixtes qui, en proportions variables montrent des cellules dissociées au bord de structures cohésives trabéculaires, et parfois en zone oedématiée ont été observées (32). Une découverte d'importance clinique considérable est l'invasion vasculaire, fréquemment observée (70, 73, 80, 119), et en particulier, l'invasion lymphatique (32, 66, 76, 80, 119, 126, 134, 135, 136, 154, 156, 162), et capillaire (134), à la périphérie tumorale et juste sous l'épiderme (80). Parfois, on note également une invasion veineuse (73), et plus rarement artérielle (134). Le stroma de la plupart des tumeurs est hautement vascularisé (32). Dans la plupart des cas, les capillaires et les vaisseaux lymphatiques du derme sont dilatés à la périphérie de la tumeur : ceci peut être le résultat de la pénétration vasculaire de la tumeur avec obstruction vasculaire (134). De plus, quelquefois, on note une hyperplasie de petits vaisseaux au sein de la tumeur (136), formant des structures semblables à des glomérules (32). Au niveau de la marge profonde de la tumeur, on note un arrangement linéaire des capil-

laïres proliférants (134). L'invasion lymphatique est supposée être à l'origine de la haute fréquence des récurrences locales et des métastases régionales ganglionnaires, tellement caractéristiques des carcinomes à cellules de MERKEL (13, 134). Quand on les recherche spécifiquement, les cellules tumorales peuvent être observées dans les vaisseaux lymphatiques de plus de la moitié des tumeurs (32, 80, 126, 134), et de tels envahissements ont également été reportés à partir des tumeurs des paupières (32, 70, 135). La tumeur est aussi fréquemment entourée par une infiltration, plus ou moins dense, de lymphocytes et de plasmocytes (16, 25, 32, 36, 46, 76, 95, 119, 135, 136, 149, 162), qui peuvent causer ultérieurement des difficultés de diagnostic différentiel avec le lymphome (145). L'infiltrat est également présent au niveau des récurrences (162). Cet infiltrat inflammatoire avec prédominance lympho-plasmocytaire (154), d'importance variable (21, 149), se situe soit au sein de la tumeur dans les septa conjonctifs (21), ou autour de petits vaisseaux sanguins (70), soit à la périphérie tumorale (21), au niveau de l'interface entre la tumeur, d'une part, et le derme ou le tissu adipeux sous-cutané d'autre part (134). La tumeur, généralement, consiste en des cellules rondes (134, 135),

de taille intermédiaire (25, 42, 132, 135), comprise entre 12 et 25 micro-mètres de diamètre (28, 36, 42, 70, 71, 88, 119). Les cellules sont uniformes en taille et en forme (25, 28, 70, 71, 119, 142). Elles ont un cytoplasme pauvre (25, 32, 117, 119, 134, 135, 154), amphophile (132, 134, 154), et légèrement métachromatique (117), occasionnellement légèrement granuleux (32), avec des limites indistinctes (25, 28, 32, 42, 70, 71, 88, 132, 142, 146, 154). Les contours cellulaires sont parfois beaucoup plus distincts (42). Le cytoplasme forme un petit anneau fin autour du noyau (36, 71, 134). La cohésivité tumorale peut influencer la forme cellulaire : en effet, les cellules sont arrondies dans les tumeurs à structure peu cohésive, et rondes ou plus ou moins allongées dans les tumeurs cohésives (32). Les noyaux sont larges (36, 117), vésiculaires (32, 134, 146), ronds à ovales (25, 28, 32, 88, 117, 119, 132, 134, 142, 146, 154), placés centralement dans la cellule (32), et occasionnellement pycnotiques mimant des figures mitotiques (119). La membrane nucléaire est nettement définie (28, 32, 71, 119, 135), souvent indentée (88, 119, 135), avec un aspect d'empreinte en patte de poussin (119). Parfois, cependant, les

contours de la membrane nucléaire peuvent être lisses (132). La chromatine est finement granuleuse (32, 88, 119, 132, 154) et régulièrement dispersée (28, 32, 42, 71, 117, 135). Les nucléoles sont au nombre de 1 à 3 (28, 71, 119), parfois 4 (119), principalement discrets (25, 32, 42, 70, 119, 132, 135), éosinophiles (119), éparpillés (32) mais souvent à la périphérie du noyau (71, 119, 135). Quelquefois, mais rarement, les nucléoles sont proéminents (132, 142). Beaucoup de tumeurs contiennent une population de petites cellules rondes à fusiformes avec des noyaux hyperchromatiques ressemblant à ceux des carcinomes bronchiques à petites cellules (9, 21, 32, 41, 43, 61, 76, 80, 118, 119, 134, 136, 154). Cependant, les cellules sont légèrement plus grosses qu'au niveau du carcinome microcellulaire bronchique (41), les noyaux présentent quelques formes vésiculaires avec des nucléoles pouvant être difficilement visibles (43), l'activité mitotique est importante (43), un pléomorphisme est souvent décrit (43), et le cytoplasme est peu abondant et peu visible (43). Dans les tumeurs à cellules de MERKEL, le nombre de mitoses est généralement très élevé (28), compris entre 3 et 15 mitoses par champ

de grossissement élevé (21, 25, 32, 36, 42, 71, 75, 76, 80, 81, 85, 88, 117, 119, 122, 132, 134, 135, 136, 142, 146, 149, 154), parfois même 95 mitoses par millimètre carré (70). Le nombre de mitoses est variable selon les zones observées d'une même tumeur (42, 149). L'activité mitotique est presque invariablement de qualité normale (32). Des névroses cellulaires individuelles (5, 28, 70, 76, 126, 132, 134, 135, 136, 151) et des images d'apoptose (32, 80, 81, 136, 149, 166) avec des fragmentations nucléaires (32), sont aussi communes (42). Il faut noter cependant que, hormis quelques rares cas (134), ces névroses ne sont pas accompagnées d'incrustations murales des vaisseaux par du D.N.A. (Acide Desoxyribonucléique) (32) : ceci distingue les néoplasies à cellules de MERKEL des métastases de carcinomes à petites cellules (32). Des zones de nécroses confluentes sont rares (5, 9, 21, 32, 41, 42, 70, 71, 119, 132, 134, 135, 136, 154). En effet, des aspects de foyers de nécroses cellulaires comprenant peu de cellules, ne sont que rarement décrits (42). Certaines cellules persistent sous forme de corps acidophiles, ou de fragments nucléaires (149). Une étude déclare qu'un arrangement en "balle centrale" dans lequel une ou deux cellules tumorales en croissant sont fermement disposées autour

d'une cellule centrale ronde, ou ovale, serait typique des carcinomes à cellules de MERKEL (80). Ceci pourrait représenter la formation d'une perle épithéliale abortive par les cellules tumorales (80). Des petites zones montrant des différenciations squameuses et des perles de kératine ont été décrites dans des carcinomes à cellules de MERKEL comme exceptionnelles (32, 40, 70, 71, 78, 132, 135, 136, 141, 142, 154). Les cellules en bordure de ces perles ont un aspect transitionnel parfois, avec un aspect entre une différenciation de type cellule de MERKEL, et une différenciation de type squameux (70, 71). Parfois, on note de petits blocs cellulaires au sein de la tumeur, qui pourraient être confondus avec les perles de kératine (70, 71). Ces métaplasies malpighiennes sont éparpillées dans la tumeur (32). Elles sont aussi présentes au niveau des métastases ganglionnaires (32). De plus, des différenciations primordiales de glandes sudorales avec des tubules eccrines et des canaux contenant des granules de kératohyaline et montrant des foyers de kératinisation, ont été détectées dans peu de cas (40, 43, 73, 136, 142, 146, 154). Plus souvent cependant, les carcinomes à cellules de MERKEL sont associés avec un carcinome spino-cellulaire invasif

concurrent ou précédent (5, 17, 66, 76, 136, 141, 149, 151, 165), avec des rapports étroits entre les deux types de tumeur (5). Cependant, en général, la démarcation entre les deux est bien évidente et aucune jonction n'est vue entre les deux types de cellule (38). De plus, chaque tumeur conserve son identité structurale (38). Au niveau de l'épiderme sus-jacent également, le carcinome à cellules de MERKEL est parfois associé à un carcinome spino-cellulaire intra-épithélial (5, 73, 126, 134, 136). On note, en effet, de petites zones de carcinome spino-cellulaire in situ au niveau de l'épiderme, sans contact avec la tumeur dermique à cellules de MERKEL (32, 76). Cette dernière est aussi associée quelquefois avec un néoplasme annexiel (32, 136, 140), notamment de la gaine folliculaire des poils (32), ou un carcinome d'origine glandulaire sudorale (140). Ces associations tumorales avec les carcinomes à cellules de MERKEL suggèrent la possibilité d'une influence carcinogénique commune, en addition aux lignes divergentes de différenciation (38, 145). Les tumeurs à cellules de MERKEL se rencontrent fréquemment chez des patients qui ont eu un épithélioma baso-cellulaire (17, 37, 38, 88, 118, 126, 154, 156, 165), voir plusieurs (88). Il a même été décrit le cas d'un patient avec au moins

dix carcinomes baso-cellulaires multifocaux (34). De ce fait, il est intéressant de voir que rares sont les épithélioma baso-cellulaires, qui ont été décrits, ayant des caractéristiques suggérant des fonctions neuroendocrines (145). Parfois, cependant, on note au sein d'authentiques carcinomes baso-cellulaires la présence de cellules neuroendocrines (18). Les carcinomes baso-cellulaires sont capables de différenciation multidirectionnelle vers des lignées squameuses, sébacées, pileuses, eccrines, apocrines selon des études morphologiques et histochimiques (18). La présence de cellules neuroendocrines dans les épithélioma baso-cellulaires pourrait donc représenter une lignée supplémentaire de différenciation (18). De plus, la différenciation multidirectionnelle pourrait être un épiphénomène de la transformation néoplasique, et donc le mécanisme de régulation génomique deviendrait perturbé dans la cellule néoplasique, ce qui lui permettrait d'exprimer tant sur le plan morphologique que fonctionnel, certaines caractéristiques (18). Une autre explication de la présence de cellules neuroendocrines dans les carcinomes baso-cellulaires serait que ces cellules neuroendocrines migreraient ou seraient poussées dans le carcinome baso-cellulaire

(18). Mais cela semble peu probable, étant donné la distribution au hasard sur de grandes distances, des cellules neuroendocrines dans le carcinome baso-cellulaire (18). Il pourrait aussi y avoir un enveloppement passif des cellules neuroendocrines par le carcinome baso-cellulaire (82).

2 - Caractéristiques tinctoriales spéciales

La coloration de GRIMELIUS pour les granules argyrophiles est positive dans au moins la moitié des cas (21, 32, 41, 64, 71, 75, 76, 136, 137), dispersée en périphérie du cytoplasme (21), parfois en zones arrondies adjacentes au noyau (76). L'échantillon devrait être idéalement fixé au bouin, car la fixation de routine dans le formol pourrait étouffer la réaction (21, 32, 67, 71, 117, 136). Les granules argyrophiles intracytoplasmiques sont analogues à celles que l'on rencontre dans les cellules endocrines à caractère neuro-sécrétoire (21). Les cellules tumorales sont négatives en coloration de FONTANA-MASSON (32, 41, 64, 67, 75, 88, 117, 136, 137, 142, 143, 154, 165) pour les granules argentaffines et dans les autres réactions mélaniques (28, 36, 76). Bien que la plupart des cas ne soient pas colorés pour le glycogène (36, 41, 75, 76, 117), les lipides (75,

85), la substance amyloïde (36, 41, 117, 136, 165) et les mucopolysaccharides (28, 32, 36, 41, 64, 75, 76), des réactions positives peuvent être observées à l'improviste (28, 76, 165). Certaines lectines aussi marquent les carcinomes à cellules de MERKEL (12, 117).

3 - Microscopie électronique

(cf. figure 1) (145)

L'ultrastructure des cellules néoplasiques dans les carcinomes à cellules de MERKEL ressemble étroitement à celle des cellules de MERKEL normales (145). Les cellules tumorales sont généralement de forme polygonale (9, 28, 70, 126, 132, 145), parfois arrondie (75, 162), ou ovale (9), voir plus allongée (9). Elles ont souvent un noyau indenté (9, 52, 135, 154), voir lobulé (135), arrondi (28, 70, 75, 126, 154), parfois oval (52, 70, 75, 126, 154). Rarement, les contours du noyau sont lisses (132). Le noyau présente une euchromatine éparsée, régulièrement dispersée (28, 126, 135, 154), une fine bordure d'hétérochromatine (9, 52, 70, 151, 154) et de multiples petits nucléoles (9, 52, 70, 75, 126, 154) souvent excentrés vers la membrane nucléaire (126, 135, 154). Parfois, les nucléoles sont plus proéminents (28). Le rapport nucléocytoplasmique est élevé (9, 75, 162). Des bâtonnets intra-nucléaires sont rarement rencontrés (28, 71, 75, 151, 162, 165). Ils sont caractéristiques

des cellules de MERKEL (75). Il s'agit de paquets de filaments de 10 nano-mètres de diamètre (135), identiques aux inclusions en bâtonnets de la cellule de MERKEL normale (135). Le cytoplasme est peu abondant (9, 32, 75), clair (28, 52), granuleux (52). Il se distingue par des ribosomes abondants (9, 21, 28, 32, 70, 71, 75, 132, 142, 151), pouvant être libres (9, 32), et des polyribosomes (52, 70, 71, 126, 132, 135, 142, 151, 154), mais le réticulum endoplasmique lisse (32, 70, 75, 142, 151) et granuleux (28, 32, 71, 75, 126, 132, 135, 142, 151) est généralement épars (9, 36, 151). Parfois, le réticulum endoplasmique granuleux est rangé en piles lamellaires (32). On note la présence de mitochondries en nombre modéré (9, 21, 28, 52, 67, 70, 71, 75, 126, 132, 154) de forme ronde (142) ou irrégulièrement ovales (142), parfois avec un aspect gonflé (142). L'appareil de GOLGI est le plus souvent bien développé (21, 28, 32, 52, 67, 75, 126, 132, 135, 151, 154, 156, 162), mais sa présence est variable selon les auteurs (132). Des centrioles (154, 156), des cils (154), des granules de glycogène (36, 66, 165, 166), des gouttelettes lipidiques (21, 28, 45, 142, 154) et des granules para-crystallins (28, 163) rappelant des prémélanosomes (21, 163) sont

occasionnellement trouvés. Les cils sont cependant très rarement décrits (154). Parfois, on observe des apparences de phagosomes remplis de lipides ayant un aspect de corps myélinoïde (154). De plus, on décrit rarement la présence de quelques mélanosomes (21, 134). Le diagnostic de carcinome à cellules de MERKEL est classiquement basé sur la présence de granules cytoplasmiques à corps dense mesurant en moyenne 80 à 150 nano-mètres de diamètre (de 75 à 250 nano-mètres de diamètre) (9, 21, 28, 32, 36, 45, 52, 67, 70, 71, 75, 80, 117, 122, 126, 132, 134, 135, 136, 137, 142, 149, 151, 156, 162, 166). Ces granules de type neuroendocrine sont arrondis (28), parfois plus angulaires (134). Ils sont limités par une membrane séparée du corps dense par un halo clair et lumineux (21, 32, 41, 52, 67, 70, 71, 134, 135, 136, 149). Les granules à corps dense sont uniformes en taille et en forme (135, 136, 151). Ils sont concentrés le long de la membrane cellulaire (32, 42, 67, 70, 71, 80, 88, 117, 126, 132, 134, 151, 154, 156, 166) et dans les processus cytoplasmiques dendritiques (9, 41, 42, 45, 52, 80, 88, 103, 122, 126, 132, 134, 136, 137, 151, 154, 166). On les rencontre également quelquefois à proximité de l'appareil de GOLGI (70,

71, 154), semblant ainsi parfois surgir de ce dernier (75, 135, 162). D'autres fois, ces granules à corps dense sont décrits dispersés au hasard (67, 126, 134), ou organisés en petits agrégats (41, 135). Bien que les granules à corps dense permettent le diagnostic, dans une minorité des carcinomes à cellules de MERKEL, aucun ou seulement très peu de ces granules sont détectés (28, 32, 33, 41, 70, 80, 135, 141, 151). Le nombre des granules est variable d'une cellule à l'autre (67, 75, 162). De plus, si la fixation par le formol, ou l'imprégnation par la paraffine des tissus doit être rattrapée pour la microscopie électronique, les granules ont souvent été détruits (52, 134, 137, 165), ainsi que d'autres détails cytologiques (52). Des petites vésicules claires ont aussi été décrites dans les carcinomes à cellules de MERKEL (15, 67, 142), ainsi que de larges vacuoles avec des débris membranaires (45). Des corps semblables à des lysosomes ont également été constatés (32, 45, 52, 126, 149, 154), mais ces lysosomes sont rares (136, 154). Une caractéristique constante des carcinomes à cellules de MERKEL est la présence d'agrégat paranucléaire de filaments intermédiaires, souvent appelés corps fibreux (21, 32, 42, 67, 70, 71, 80, 103, 126, 132, 134, 135, 149, 151, 154, 165), qui forment des spires caractéris-

tiques (28, 80, 88, 134). Le corps fibreux est présent dans, au moins, 20 % des cellules d'un carcinome à cellules de MERKEL (52). Il n'est pas limité par une membrane, mais cependant il est bien démarqué du reste du cytoplasme (88, 149), et repousse vers la périphérie les autres organites (32). Il donne un aspect réniforme au noyau (21, 52, 88). Il forme des faisceaux enchevêtrés de filaments (21, 149) ; ces filaments mesurant entre 5 et 12 nano-mètres de large (21, 71, 80, 88, 126, 132, 134, 135, 149, 151, 154, 156). Le corps fibreux renferme fréquemment quelques granules à corps dense (32, 42, 52, 70, 71, 134, 154, 156), comme piégés dans les fibres (52). Parfois, on retrouve quelques portions de réticulum endoplasmique mêlées aux filaments (156). La microscopie immunoélectronique montre que ces filaments sont composés de cytokératine et de neurofilaments, soit seuls, soit en combinaison (52, 88, 101). De plus, bien que quelques tumeurs apparaissent comme étant dégranulées, elles ont encore un corps fibreux proéminent, et seulement de rares tumeurs diagnostiquées comme des carcinomes à cellules de MERKEL ont été décrites sans ces agrégats paranucléaires (80, 101, 117, 134). Les corps fibreux sont particulièrement utiles car ils survivent habituellement à la fixation dans le formol et à l'imprégnation

dans la paraffine, et peuvent être utilisés plus tard pour un diagnostic en microscopie électronique qui n'était pas planifié à l'origine (52, 134, 154). Des filaments intermédiaires sont également trouvés dispersés dans le cytoplasme (9, 32, 42, 45, 80, 101, 119, 134, 135, 136, 142, 149, 166), mais leur disposition supporte rarement la ressemblance aux tonofilaments (71, 78, 103, 134, 135). En effet, ils ne sont pas comme ces derniers terminés en systèmes d'attachement (32). Des jonctions inter-cellulaires spécialisées sont variables (145). Le plus souvent, elles sont reportées comme étant des desmosomes faiblement formés et éparses (9, 28, 32, 78, 80, 88, 95, 101, 103, 135, 141, 142, 143, 165). Leur nombre est variable (21, 126, 135, 163, 166). Ces jonctions inter-cellulaires sont également reportées comme étant des hémidesmosomes (36, 142, 151), ou sont décrites comme primitives (28, 45, 66, 101, 119, 132, 136, 141). Des macules adhérentes (70, 71, 85, 135, 151, 154, 156), et des zonules adhérentes (32, 52, 71) ont aussi été décrites, et les cellules tumorales occasionnellement ont une lame basale rudimentaire (67, 141, 142, 151, 154, 156), voir absente (135). La surface cellulaire est lisse dans la plupart des cas (52, 88,

151, 154, 156). Des processus cytoplasmiques dendritiques (24, 28, 32, 41, 42, 45, 78, 80, 88, 117, 126, 132, 134, 136, 137, 151, 154, 166) dont certains contiennent des microfilaments d'actine (132, 143, 151) et ressemblant aux pics cytoplasmiques des cellules de MERKEL normales, sont fréquents. Ces processus se développent entre les cellules voisines (9, 28, 135), qu'ils indentent parfois (132, 151). Ils sont rarement plus d'un par cellule (136). Quelques microtubules y sont décrits (41, 67, 136, 143), ainsi que des mitochondries (41, 143). Des microvillosités focales peuvent être présentes (9, 40, 78, 80, 122, 135, 136, 151, 156, 165). Elles sont courtes (9), fines (9), émoussées (154), et se projettent en pseudo-acini extra-cellulaires (154, 156). Elles sont particulièrement présentes dans les zones de moindre cohésion inter-cellulaire (136).

4 - Profil antigénique

Les tumeurs à cellules de MERKEL ressemblent aux cellules de MERKEL normales en exprimant des polypeptides de cytokératine N° 8, 18 et 19 typiques d'épithéliums simples et glandulaires (4, 23, 25, 40, 42, 51, 61,

80, 101, 118, 133, 143, 144, 147, 149), comme démontré à la fois par l'immunohistochimie et l'immunoblotting (50, 61, 101). Inversement, les anticorps anticytokératines réagissant exclusivement avec les épithéliums stratifié squameux ne marquent pas les carcinomes à cellules de MERKEL (42, 61, 66, 71, 98, 101, 133, 143), telles les cytokératines de 57 et 66 kilodaltons (42). Contrairement aux cellules de MERKEL normales, la plupart des tumeurs à cellules de MERKEL expriment également quelques-unes des trois protéines des neurofilaments, de 70, 150 et 200 kilodaltons (133), qui invariablement sont agrégées pour former les spires para-nucléaires vues en microscopie électronique (6, 21, 23, 42, 51, 61, 76, 79, 80, 81, 95, 98, 101, 133, 143, 144, 147, 149). C'est un marqueur spécifique des filaments intermédiaires des tissus nerveux centraux et périphériques (50). Les carcinomes à cellules de MERKEL expriment plutôt les neurofilaments de bas poids moléculaire, tandis que les neurofilaments de haut poids moléculaire sont exprimés à un stade plus tardif du développement neurologique et sont directement corrélés au degré de différenciation neuronale (50). Le marquage est cytoplasmique, le plus souvent sous forme de petites mottes para-nucléaires (25, 50). Cependant il a été décrit des condensations à la périphérie des cellules, des condensations polaires, voir périnucléaires

(25, 50). Les deux types de filaments, cytokératines et neurofilaments sont simultanément présents dans beaucoup de cellules néoplasiques (6, 23, 42, 51, 61, 80, 95, 101, 133, 143, 147), et les cytokératines peuvent souvent être trouvées dans le corps fibreux, bien que ceci ne puisse pas être démontré avec tous les anticorps (6, 21, 23, 51, 52, 61, 79, 80, 88, 95, 101, 118, 133, 144, 147, 149). De telles spires sont caractéristiques des carcinomes à cellules de MERKEL et sont rarement trouvées dans les autres tumeurs neuroendocrines (6, 51, 76, 80, 102, 155). La vimentine (23, 42, 43, 50, 61, 95, 98, 101, 103, 133, 134, 143), la desmine (95, 103, 143) et la G.F.A. (Gliale Fibrillary Acidic Proteïn) (50, 61, 103, 143) ne sont pas trouvées dans les tumeurs à cellules de MERKEL ; de même que le LEU 7 (25, 50) et le P.G.P. 9,5 (50) qui sont des marqueurs de tumeurs neuroendocrines (50). Cependant, une réaction positive pour la vimentine peut être observée seulement dans le stroma et les vaisseaux des carcinomes à cellules de MERKEL (61), ainsi que dans les macrophages (23). Les anticorps anti-énolase neuronale spécifique (N.S.E.) réagissent avec une intensité de faible à forte, avec presque tous les carcinomes à cellules de MERKEL (4,

6, 21, 25, 33, 40, 42, 51, 52, 61, 71, 76, 80, 118, 133, 144, 145, 147, 149). La N.S.E est une isoenzyme de la voie de la glycolyse (50). Elle catalyse l'interconversion du 2 phospho D glycérate et du phospho-énol-pyruvate (76). Elle se situe dans les cellules du système A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) et dans les neurones (50). La positivité se manifeste par un immunomarquage cytoplasmique diffus de toutes les cellules tumorales (50). La positivité de cette méthode varie en fonction de la différenciation cellulaire, de la quantité de cytoplasme, des phénomènes d'ischémie et de nécrose, et du type de fixation utilisé (50). Cependant, il faut noter que la sous-unité gamma de la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique) peut être exprimée par des cellules non-neuroendocrines et par des néoplasmes non-neuroendocrines (42). Bien que la chromogranine (6, 40, 50, 118, 153, 158) et la synaptophysine (44, 50) soient plus spécifiques que l'enolase neuronale spécifique comme marqueur neuroendocrine, une réaction positive est souvent focale et présente seulement dans une partie des carcinomes à cellules de MERKEL (33, 152). L'épitope carbohydre HNK1, un autre antigène associé avec les cellules neuroendocrines, est de même démontrable dans quelques carcinomes à cellules de MERKEL (25, 97). Des supposés neuropeptides

ont été détectés dans seulement une minorité de cas (145). Le vasoactive intestinal polypeptide (V.I.P.) (6, 42, 43, 45, 50, 79, 80, 133, 134, 155) est trouvé dans environ un tiers des carcinomes à cellules de MERKEL et la calcitonine dans un cinquième (6, 25, 41, 42, 43, 50, 51, 79, 80, 98, 137, 155). Les autres polypeptides qui ont été occasionnellement démontrés incluent l'A.C.T.H. (Adrénocorticotrophic Hormone) (41, 42, 43, 50, 64, 79, 80, 137, 155), la bombésine (42, 43, 50, 155), la gastrine (25, 50), la leu encéphaline (25, 42, 43, 50, 155), l'insuline (50), la méthionine-encéphaline (6, 28, 42, 45, 155), la polypeptide pancréatique (50, 133, 134, 155), la somatostatine (6, 25, 41, 42, 43, 50, 98, 137, 155), la substance P (42, 50, 137, 155), la phosphatase alcaline (50), et la bêta-endorphine dans une métastase (155). Des taux sériques élevés d'A.C.T.H. (Adrénocorticotrophic Hormone) (64) et de calcitonine (41, 65, 127, 166) ont été rapportés, bien qu'ils n'aient jamais été trouvés en association avec un syndrome paranéoplasique clinique (41, 43, 64, 65, 103, 127, 137, 162, 166). La variabilité et la rareté des neuropeptides dans les carcinomes à cellules de MERKEL signifient qu'ils sont de faible importance

diagnostique, bien que, quand des taux sériques élevés sont présents, ils puissent aider pour la détection de récurrence (41, 43, 166). Ainsi, des taux élevés de calcitonine sans syndrome clinique ont diminué après ablation tumorale et/ou métastatique, et ont réaugmenté lors de récurrence ou de nouvelle métastase (43). Donc, une détection des récurrences plus précoce est possible dans ces cas (166). Les anticorps anti-membrane épithéliale et les antigènes relatifs réagissent avec la plupart des carcinomes à cellules de MERKEL (25, 28, 50, 133, 144, 149, 154) : en général, de 30 à 80 % (149), voir même 93 % selon certains auteurs (25). L'antigène carcino-embryonnaire (40, 50) et la mucine humaine salivaire de gros poids moléculaire (40) ont été détectés seulement dans ces rares cas qui montrent une différenciation eccrine (40). La laminine n'était pas trouvée dans les cellules tumorales d'une étude particulière (51), aussi bien dans les tumeurs primitives que secondaires (51). Cependant, une positivité à la laminine peut être vue au niveau de la membrane basale des petits vaisseaux, et au niveau de l'épiderme sus-jacent (51). La laminine est une glycoprotéine non collagèneuse trouvée dans la membrane basale, de poids moléculaire égal à 900 kilodaltons (51). La desmoplakine peut, elle, être observée dans les tumeurs à cellules de MERKEL (50, 101). L'antigène

commun aux leucocytes (6, 25, 50, 79, 80, 133, 144, 147, 149) et les autres marqueurs lymphocytaires ont été constamment absents des carcinomes à cellules de MERKEL (145), sauf pour une étude qui a montré une positivité avec l'anticorps anti BA1, qui reconnaît un antigène de surface des lymphocytes B (25, 50). L'anticorps anti BA1 reconnaît aussi d'autres cellules que les lymphocytes B, comme le prouvent des réactions croisées d'épitopes de certaines tumeurs neuroendocrines (25). L'antigène commun aux leucocytes donne, par contre, une positivité forte avec les cellules lymphoïdes réactionnelles du stroma (6, 149). Bien que les anticorps anti-protéine S100 donnent une réaction négative dans la plupart des cas (6, 25, 28, 42, 50, 61, 81, 118, 144, 147), une faible réaction positive peut parfois être observée (21, 25, 149). L'anticorps anti OKT9 réagit avec les carcinomes à cellules de MERKEL : c'est un marqueur du récepteur de la transferrine qui est exprimé par les cellules en intense prolifération (25, 50). La positivité est donc directement corrélée au grand index mitotique cellulaire des carcinomes à cellules de MERKEL (25, 50).

D - ORIGINE ET HISTOGENESE

Les carcinomes à cellules de MERKEL étaient originellement supposés dériver, soit des cellules de MERKEL épidermiques pleinement développées (25, 38, 63, 141, 142, 151, 162), soit de cellules neuroendocrines dermiques qui ont migré depuis la crête neurale (51, 61, 63, 95, 142, 151). En faveur de l'origine merkélienne, on note la présence de granules intra-cytoplasmiques de type neurosécrétoire, d'inclusions nucléaires, de desmosomes, d'hémidesmosomes (63, 142). En faveur de l'origine neuroendocrine, on observe la structure trabéculaire avec présence de fentes évoquant des pseudo-acini, la sécrétion de polypeptides, le marquage positif pour la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique), la présence de granules neuro-sécrétoires à corps dense (63, 142). Pour certains auteurs, l'origine se situerait plutôt au niveau de la cellule de MERKEL dermique ou folliculaire (95, 151). Tandis que les études ultrastructurales et immunohistochimiques montrent que les carcinomes à cellules de MERKEL partagent la plupart des caractéristiques essentielles des cellules de MERKEL normales, une telle origine a été déniée sur la base de la localisation

exclusivement dermique de la plupart des carcinomes à cellules de MERKEL, sur le manque de peptides neuroendocrines typiques des cellules de MERKEL normales, et sur la présence de protéines neurofilamentaires (32, 50, 51, 61, 73, 134, 137, 143). En effet, l'origine merkélienne est peu satisfaisante car les cellules de MERKEL normales sont généralement épidermiques chez l'homme (50), car il n'y a pas d'axone au voisinage des cellules tumorales (50), pas de corrélation entre les zones à forte densité de cellules de MERKEL normales et le siège des tumeurs (50), pas de neurofilament dans les cellules de MERKEL normales (25, 50, 143), et car les neuropeptides des carcinomes sont plus variés que ceux des cellules de MERKEL normales (50, 63). Les similarités de différenciation entre les cellules de MERKEL normales et les carcinomes à cellules de MERKEL n'indiquent, en effet, pas nécessairement l'origine du néoplasme à partir de la cellule de MERKEL car la voie de différenciation cellulaire et la cellule d'origine ne sont pas toujours synonymes (32).

On considère, en effet, plus probable que les carcinomes à cellules de MERKEL se développent à partir de cellules souches épidermiques, qui sont, en plus de caractéristiques neuroendocrines, encore capables

de différenciations squameuse et sudorifère primitive (40, 45, 50, 73, 119, 135). L'origine sudoripare, supposée en raison de la localisation dermique ou immédiatement sous-épidermique, et de la présence de cavités et de fentes interprétées comme des acini primitifs et/ou des tubules, n'a pas résisté à l'étude ultrastructurale (50, 63). Cette tumeur aurait donc une expression phénotypique variable à partir d'une cellule primitive ectodermique totipotente (40). Cependant, bien qu'un mélange de caractéristiques squameuses et neuroendocrines soit reporté, on n'identifie pas de transition entre les deux (45). La théorie de la cellule souche est renforcée par la découverte, au sein de cellules tumorales, de marqueurs de tissus neuroectodermiques, telle l'énolase neuronale spécifique, et de marqueurs épithéliaux, telle la cytokératine (45). La coexistence de deux composants distincts de différentes origines semble improbable, plutôt que l'existence d'une cellule progénitrice commune avec des capacités de différenciation multidirectionnelle (119). Cette théorie est compatible avec le fait que le carcinome à cellules de MERKEL est souvent associé avec des tumeurs épithéliales (50), mais pas avec des tumeurs mélanocytaires, ces dernières étant originaires

de la crête neurale (137). Cette thèse explique également la présence de cytokératines d'épithéliums simples, et l'existence de desmosomes rudimentaires (50). Il doit être présumé que les cellules tumorales peuvent envahir le derme, comme le font les cellules de MERKEL normales foetales durant le développement (100).

Les carcinogènes responsables de la transformation maligne restent inconnus, bien que les rayons solaires aient été suggérés comme un agent causal possible (24, 37, 38, 63, 135, 151), d'autant plus que l'on décrit des tumeurs épithéliales générées par les rayons solaires associées à des carcinomes à cellules de MERKEL (50, 118). En effet, ces derniers sont localisés préférentiellement dans les zones découvertes exposées aux rayons solaires (37, 38, 135), et se rencontrent, en général, chez les personnes de race blanche (37, 135). Des facteurs immunitaires ont été suspectés sur l'association de carcinomes à cellules de MERKEL à d'autres néoplasies, à des leucémies lymphoïdes chroniques, à des lymphomes, avec peut-être aussi le rôle favorisant de traitements immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de ces néoplasmes (50, 63). Le facteur malformatif a été également suspecté devant de rares cas de carcinomes à cellules de MERKEL associés à une dysplasie ectodermique congénitale (50).

Le rôle de traumatismes cutanés a aussi été évoqué :
il a, ainsi, été décrit des cas de néoplasies à cellules
de MERKEL survenant sur des cicatrices de brûlures très
étendues datant de 20 ans (50).

E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Bien que l'apparence microscopique optique des carcinomes à cellules de MERKEL soit honnêtement caractéristique, ils doivent être distingués des autres tumeurs à cellules rondes pauvrement différenciées (spécialement les lymphomes), des carcinomes microcellulaires et de leurs métastases, des infiltrats leucémiques, aussi bien que des tumeurs carcinoïdes (24, 36, 46, 73, 80, 85, 132, 151). Cliniquement, le carcinome à cellules de MERKEL des paupières peut imiter un lymphome, un carcinome sébacé, ou même un chalazion (24, 28, 70, 145). Ainsi, des aspects de chalazion énorme avec lésion kystique incisée et récidivante, associée à une tumeur solide de la marge palpébrale ont été décrits (70). De même, on constate parfois un carcinome à cellules de MERKEL prenant l'aspect de chalazion avec drainage purulent, résistant au traitement habituel (85). Un carcinome baso ou spino-cellulaire peut aussi se présenter comme un chalazion, ne cédant pas aux thérapeutiques classiques (85). Très rarement, un carcinome métastatique de la paupière peut également apparaître comme un chalazion chronique (85). Cependant, les carcinomes neuroendocrines métastatiques ainsi que les tumeurs carcinoïdes sont très peu fréquentes dans la région périoculaire (24, 28, 70, 145). D'autres néoplasmes qui, plus rarement, entrent dans le diagnostic différentiel, incluent les

carcinomes baso-cellulaires, spino-cellulaires et annexiels variés, dont le carcinome glandulaire sudoral et le carcinome méïbomien anaplasique, les neuroblastomes adultes, les mélanomes malins achromiques, et les sarcomes d'EWING (21, 24, 46, 63, 70, 80, 85, 88, 122, 132, 151, 162). Cependant, l'absence de mélanosome et la DOPA réaction négative sont contre le diagnostic de mélanome (162). De plus, le mélanome malin achromique présente un caractère désordonné et intense de l'activité jonctionnelle, et en immunohistochimie, une réaction positive pour la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique), positive pour la protéïne S100, négative pour la kératine et pour les neurofilaments (50). L'étude immunologique des métastases de neuroblastome révèle une réaction positive pour la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique) et les neurofilaments, et négative pour la kératine (50). Le profil immunologique du carcinome sudoral peu différencié montre une réaction négative pour la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique) et les neurofilaments (50). En ce qui concerne le sarcome d'EWING, celui-ci ne présente pas de granule neurosécrétoire (50). Ainsi, en pratique, le diagnostic doit souvent être confirmé par l'utilisation de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie, suivies par l'exclusion des autres néoplasmes primitifs (21, 36, 46, 60, 63, 76, 88, 132, 151). Les corps fibreux paranucléaires

sont très utiles au diagnostic de carcinome à cellules de MERKEL, bien qu'ils soient également présents dans les carcinomes neuroendocrines d'autres sites, mais à des degrés de fréquence moindre et moins visibles aussi, sauf au niveau des paragangliomes et des carcinomes médullaires thyroïdiens (80).

On peut noter, cependant, que les patients atteints de carcinome à cellules de MERKEL sont habituellement assez âgés et peuvent aussi bien, de façon concurrente, avoir d'autres néoplasmes (60, 88, 118, 135, 136). Peut-être aussi que l'immunodépression induite par les agents chimiothérapeutiques favorise le développement de carcinome à cellules de MERKEL (50, 63) ; bien que, vu le grand âge des patients, des associations fortuites soient possibles (63). Ainsi, parmi les néoplasies concurrentes décrites dans la littérature, on retrouve les cancers pancréatiques (50), coliques (50, 73), pulmonaires (50), prostatiques (50, 73), mammaires (50), gastriques (50), la maladie de VACQUEZ (50, 73), la maladie de HODGKIN (50), les myélomes (50), les lymphomes (50) et la leucémie lymphoïde chronique (73), qui a une incidence de près de 1000 fois supérieure chez le sujet porteur de carcinome à cellules de MERKEL (50).

L'association entre leucémie lymphoïde chronique et carcinome à cellules de MERKEL se caractérise par un mauvais pronostic (50). Le lien entre les deux processus tumoraux reste imprécis (50). Des néoplasmes cutanés peuvent être également concurrents des carcinomes à cellules de MERKEL, tels le carcinome baso-cellulaire, spino-cellulaire, la maladie de BOWEN, la kératose actinique, la naevomatose baso-cellulaire, mais on ne note pas d'association avec un mélanome (50). L'incidence de ces tumeurs cutanées est deux fois plus fréquente lors de carcinome à cellules de MERKEL (50). On a décrit aussi des carcinomes glandulaires sudoraux associés aux tumeurs à cellules de MERKEL (136).

1 - Lymphome malin

Les carcinomes à cellules de MERKEL ont souvent été cliniquement et histopathologiquement diagnostiqués par erreur comme de lymphomes (6, 36, 64, 117, 127, 134, 135, 144, 151). La lymphadénopathie, caractéristique de beaucoup de lymphomes, est fréquemment présente dans les carcinomes à cellules de MERKEL (134, 145). Elle est dûe aux métastases ganglionnaires régionales (134, 145). Un autre piège pour le diagnostic peut être que le patient puisse avoir un désordre lymphoprolifératif concurrent (50, 60, 73, 118, 135, 136). La tumeur à

cellules de MERKEL ressemble étroitement à un lymphome lymphoblastique ou à larges cellules quand elle consiste en des cellules rondes uniformes, arrangées de façon lâche, et infiltrant de façon diffuse, particulièrement, si l'infiltrat lymphocytaire associé est lourd (6, 134, 145). Par contre, lorsque les cellules croissent selon un modèle trabéculaire, avec cohésion, le diagnostic de carcinome à cellules de MERKEL, est beaucoup plus facile (6). Dans les lymphomes, la prolifération tumorale forme une nappe péri-annexielle intra-dermique (50). Des plasmocytomes pauvrement différenciés (75, 135), et des infiltrats leucémiques (75, 151) doivent aussi être exclus. Les plasmocytomes ont des nucléoles plus proéminents que les carcinomes à cellules de MERKEL (75, 135). Dans ces derniers, il manque généralement les bouquets de chromatine (151), mais ils ont un cytoplasme très peu abondant et un noyau plutôt uniforme, comparés aux lymphomes (63, 75, 80, 132, 135). En effet, les lymphomes ont tendance à avoir une plus grande irrégularité au niveau du noyau (135), et un cytoplasme abondant (151). En microscopie électronique, les granules neurosécrétoires et les desmosomes éliminent le lymphome (63).

Ce dernier est positif pour l'antigène commun aux leucocytes et les autres antigènes lymphocytaires, et n'a pas de réactivité aux marqueurs neuroendocrines et aux marqueurs épithéliaux (6, 50, 80, 134). Certains auteurs préconisent, pour confirmer le diagnostic, l'utilisation combinée d'anticorps monoclonal anti-kératine et d'anticorps anti-antigène commun aux leucocytes sur un matériel fixé de façon adéquate, afin de ne pas baser son diagnostic sur un résultat négatif (6). En effet, les carcinomes à cellules de MERKEL peuvent être parfois négatifs pour la kératine et pour la N.S.E. (Enolase Neuronal Spécifique) (6). Des colorations spéciales peuvent également aider le diagnostic de lymphome : P.A.S, giemsa, imprégnation argentique (50).

2 - Le carcinome micro-cellulaire bronchique

Histopathologiquement, le carcinome à cellules de MERKEL ressemble étroitement aux autres carcinomes neuroendocrines à petites cellules, spécialement aux carcinomes micro-cellulaires pulmonaires métastatiques, dont un dixième ont éventuellement des métastases cutanées

(117, 135, 155). Ces carcinomes micro-cellulaires bronchiques consistent en de petites cellules rondes à fusiformes qui communément montrent des nécroses extensives et des artéfacts à type d'écrasement (50, 63, 132, 135). Les noyaux sont hyperchromatiques (63), petits (151), ovales (151), fragiles (151), avec des amas de chromatine (151). En microscopie électronique, le noyau a un aspect en peau de léopard souvent ; ceci est dû à des masses d'hétérochromatine éparpillées (135). Bien que leur profil antigénique puisse être identique à celui des carcinomes à cellules de MERKEL, la plupart des auteurs considéreraient les spires paranucléaires de cytokératines et de neurofilaments comme exceptionnelles pour les carcinomes micro-cellulaires (6, 23, 50, 76, 102, 155). Néanmoins, le diagnostic différentiel ultime repose sur une élimination soigneuse systématique des autres néoplasmes primitifs (6, 50, 117, 119, 154), et sur la négativité de bilans cliniques et para-cliniques complets (50, 136).

3 - Tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes ressemblent étroitement aux carcinomes à cellules de MERKEL dans leur microscopie

optique et leur modèle immunohistochimique, incluant même les agrégats para-nucléaires occasionnels de filaments intermédiaires (6, 155), avec des réactions positives pour les anticorps anti-cytokératine et anti-neurofilament, signifiant une coexpression des deux types de filaments (77). Les métastases cutanées de ces tumeurs sont beaucoup moins fréquentes que les métastases cutanées des carcinomes micro-cellulaires bronchiques (23). Elles tendent à avoir des granules neurosécrétoires plus pléomorphiques et plus larges que les carcinomes à cellules de MERKEL, et donnent des réactions à la coloration de GRIMELIUS et à la chromogranine plus fortes (6, 50, 80). De plus les tumeurs carcinoïdes peuvent être positives pour la N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique) (6). Elles comportent également un nombre important de desmosomes (50). Là encore, une élimination systématique méticuleuse des autres tumeurs primitives est obligatoire (50, 145).

4 - Carcinomes sébacés

Les carcinomes à cellules de MERKEL des paupières peuvent être confondus avec des carcinomes sébacés (24, 28). Les deux néoplasmes se présentent souvent comme un nodule érythémateux affectant la paupière

supérieure des patients assez âgés et quelquefois simulent un gros chalazion (70, 85), avec drainage de matériel purulent (70, 85). Le carcinome sébacé envahit le tarse, grossit selon un modèle plus solide et souvent lobulaire, et montre une différenciation squameuse beaucoup plus fréquente (132, 134), ainsi que des formations en acini, avec des aspects de lumières (134). On note fréquemment une invasion pagétoïde de l'épithélium sus-jacent dans le carcinome sébacé (132). En plus du manque des caractéristiques neuroendocrines, vues au microscope électronique et en immunohistochimie, des sections congelées colorées pour les lipides intra-cellulaires feront le diagnostic (132, 134).

F - PRONOSTIC

Les carcinomes à cellules de MERKEL étaient initialement supposés être des tumeurs à croissance lente, de faible grade de malignité, qui peuvent se comporter longtemps comme des tumeurs localement agressives (35, 119, 125, 162). En effet, même après seulement un traitement par exérèse localisée de la tumeur ou de ses récives, un suivi de 18 ans décrit un patient exempt d'anomalie clinique, biochimique, ou radiologique et en bon état général (162). Cependant, il a été documenté depuis que l'incidence de récives locales et de métastases ganglionnaires précoces extensives est haute, même quand la tumeur primitive est petite (17, 37, 60, 112, 118, 125, 134, 164), c'est-à-dire de l'ordre d'un centimètre de diamètre (17), voir même trois à cinq millimètres de diamètre (17, 134). En effet, 83 % des carcinomes à cellules de MERKEL ont des métastases ganglionnaires avec une lésion primitive inférieure à deux centimètres de diamètre (37, 164). Bien que beaucoup de carcinomes à cellules de MERKEL des paupières et de la région périoculaire n'aient pas eu une période de suivi étendue, il apparaît probable que les mélanomes malins, les carcinomes à cellules de MERKEL et les carci-

nomes sébacés soient les trois tumeurs primitives les plus malignes des paupières (145). Cependant, les données cliniques couramment valables sur les carcinomes à cellules de MERKEL périoculaires sont pauvres, et des cas futurs devraient être publiés avec une description adéquate du traitement et une période de suivi suffisamment longue (145). Selon certains auteurs, une période de suivi d'au moins six mois est nécessaire pour pouvoir avoir une évaluation du taux de récurrences (136), et un suivi de deux ans est nécessaire pour évaluer le pronostic (136).

Des récurrences locales et des lésions satellites se produisent chez environ un tiers de tous les patients habituellement à un an de la chirurgie initiale (13, 17, 32, 35, 37, 60, 73, 90, 112, 118, 119, 122, 134, 135, 136, 137, 144, 154). Certaines séries retrouvent même 60 % de récurrences (119), voir jusqu'à 77 % (13), mais plus souvent les chiffres se situent entre 27 et 40 % (119). Des récurrences ont été décrites à partir du premier mois après le diagnostic (60), et jusqu'à 16 ans plus tard (162). Les récurrences locales ne signifient pas forcément que la dissémination de la maladie se

produira (35). Le paramètre qui est le mieux corrélé avec les récurrences est la présence de la tumeur au niveau ou près de la marge de résection (136). En effet, sur 21 patients ayant eu une récurrence locale, seulement un cas présentait une tumeur à plus de deux millimètres de marge la plus proche, alors que chez les vingt autres cas, la tumeur se situait à moins d'un millimètre de la marge d'excision (136). Les récurrences sont souvent multiples (35, 118) et peuvent être spécialement fréquentes quand la tumeur a été associée à un carcinome spino-cellulaire (38). Ainsi, on note des taux de récurrences allant jusqu'à 62 %, sans qu'il y ait de modification significative du taux de métastases ganglionnaires ou de décès (38). Les récurrences locales sont près de trois fois plus fréquentes chez les sujets porteurs de métastases (50). Selon une étude, cinq des dix-huit tumeurs palpébrales et quatre des douze lésions périoculaires, ayant été observées durant au moins six mois après traitement, ont récidivé (145). De plus, cinq patients, dont au moins un avait une lésion primitive périoculaire, sont décédés d'extension intra-crânienne directe de la tumeur récurrente (90, 136).

Environ deux tiers des patients atteints de carcinome à cellules de MERKEL ont eu des métastases ganglionnaires lymphatiques régionales, soit au moment du diagnostic, soit plus souvent dans les 18 mois après traitement initial (13, 17, 25, 32, 35, 37, 50, 59, 60, 73, 90, 112, 117, 118, 119, 125, 134, 136, 137). Les atteintes ganglionnaires présentes au moment du diagnostic se rencontrent chez plus de 12 % des patients (60) ; et un cas d'atteinte ganglionnaire secondaire révélatrice d'une lésion primitive occulte a même été décrit (164). En fait, selon les séries, les chiffres d'atteintes ganglionnaires lymphatiques métastatiques, cliniquement palpables au moment du diagnostic, varient plus souvent de 46 à 54 % (37). De plus, en cas d'atteinte tumorale au niveau de la ligne médiane, les métastases ganglionnaires peuvent être bilatérales (136). Cependant, il a été décrit un cas de tumeur jugale gauche avec métastases ganglionnaires lymphatiques bilatérales (136). Les métastases régionales peuvent occasionnellement être retardées de plusieurs années (35, 73, 118, 134), parfois, cinq ans après excision de la lésion primitive (35), voir même seize ans après le diagnostic initial (134, 162). Certains patients ont des métastases ganglion-

naires lymphatiques itératives : en effet, des patients atteints à deux, voir trois reprises ont été décrits (136). Dans une étude, 6 des 18 tumeurs palpébrales et 6 des 12 tumeurs périoculaires avec un suivi de six mois ou plus ont donné naissance à des métastases régionales (145).

Les métastases hémato-gènes à distance des carcinomes à cellules de MERKEL se sont éventuellement développées dans plus d'un tiers des cas (13, 17, 37, 50, 60, 90, 117, 118, 122, 125, 134, 136). Généralement, ces métastases sont associées à une atteinte ganglionnaire ; et seulement 16,3 % des cas présentent l'existence de métastases hémato-gènes isolées (50). La moitié des patients suivis durant deux ans ou plus ont des atteintes extra-régionales (60, 112, 136). Les métastases extra-régionales apparaissent habituellement dans les deux ans après le diagnostic initial (13, 37, 60, 73, 112, 134, 136), avec des chiffres variant de 2 à 47 mois selon les séries (37). On a même décrit un patient avec une atteinte extra-régionale au moment du diagnostic et décédé trois mois plus tard (37). Cependant, la présence de métastases à distance, découvertes au moment du diagnostic, est rare (37). Ces métastases envahissent le plus

fréquemment la peau (13, 35, 37, 50, 60, 118, 134, 144, 150, 164), les os (29, 34, 37, 50, 60, 73, 112, 118, 119, 125, 134, 136, 144, 150, 154, 164), le cerveau (2, 13, 34, 35, 37, 60, 73, 90, 136, 154), le foie (29, 34, 35, 37, 50, 60, 73, 90, 112, 118, 119, 125, 134, 136, 144, 150, 154, 164) et les poumons (29, 34, 35, 37, 50, 60, 73, 90, 112, 118, 119, 125, 134, 136) mais ont aussi été localisées dans les méninges (50, 73, 134), la moelle épinière (13, 37, 136, 164), la médiastin (29, 90, 125), la plèvre (112, 125, 134), le péricarde (125), l'épicarde (125), le myocarde (125), le rétropéritone (60, 134, 144), les reins (35, 37, 50, 112, 125, 134), la rate (50), le pancréas (37, 50, 112, 118, 125, 134), l'estomac (125), l'intestin grêle (29, 125), le colon (37, 50), la thyroïde (50, 125, 150), les parathyroïdes (50, 112, 134), les surrénales (50, 112, 125, 134), les testicules (37, 50), les ovaires (145), le pelvis (34, 134), la moelle osseuse (112, 136), les gros vaisseaux sanguins (125), et les amygdales (145). Des atteintes de la parotide ont également été décrites (50), mais la parotide est considérée comme une extension directe plutôt que par métastase (60, 134), ou comme une extension aux ganglions intra-parotidiens puis avec extension secondaire à la glande salivaire (134). Des

métastases orbitaires ont été reportées au moins deux fois (13, 17), alors que les métastases cutanées palpébrales (150), les métastases choroïdiennes (2) cliniquement diagnostiquées, ont été toutes deux décrites une fois. En ce qui concerne la métastase palpébrale, celle-ci est survenue dans un contexte de métastases cutanées multiples avec lésion primitive au niveau de la poitrine (150). Pour la métastase choroïdienne, celle-ci est apparue dans le cadre d'une lésion primitive faciale gauche préauriculaire (2). Cette atteinte choroïdienne montrait au fond d'oeil, au niveau du quadrant inféro-nasal de l'oeil gauche, une masse choroïdienne élevée, achromique, de 10 millimètres de diamètre, avec un décollement de rétine sus-jacent, superficiel et localisé (2). L'échographie montrait une lésion solide, surélevée de 5,2 millimètres, avec une structure régulière, hypo à normoéchogène (2). L'angiographie fluorescéinique révélait un remplissage artériel précoce, avec opacification mouchetée tardive de la tumeur (2).

La mortalité totale suit l'incidence des métastases systémiques (118). En effet, certaines études ne notent aucun patient décédé de carcinome à cellules de MERKEL en cas d'atteinte localisée, 11 % de décès lors d'atteinte régionale, et 100 % de décès en cas d'atteinte extra-régionale (118). La mortalité totale varie d'un cinquième à un tiers de tous les cas (13,

17, 32, 35, 37, 59, 73, 90, 112, 117, 118, 122, 125, 136, 137, 154, 164). Les décès sont principalement imputables à deux causes : la fréquence des métastases hémato-gènes et l'extension locale de la tumeur surtout dans les localisations cervico-céphaliques (50, 90). Il faut noter de plus, quelques cas de suicide (50, 67, 147). Le risque de décès est cinq fois plus élevé chez le porteur de métastases (50). En accord avec deux exposés littéraires critiques, près de la moitié des patients suivis durant trois ans ou plus sont morts de carcinome à cellules de MERKEL, et le taux estimé de survivants à cinq ans est de 38 % (60). Le pourcentage de survie à un, deux et trois ans est respectivement de 81,4 %, de 55,6 % et de 43 % (50). Ces chiffres varient selon les séries : une autre étude révèle des taux de survie à un, deux et trois ans de respectivement, 88 %, 72 % et 55 % (60). La moyenne de survie des patients décédés de carcinome à cellules de MERKEL est de 23 mois (37). La plupart des patients survivent moins de 6 mois lorsque les métastases à distance sont présentes (112). Cependant, d'autres études montrent une moyenne de survie en présence de métastases extra-régionales égale à 15 mois, avec

des survies variant de 11 à 60 mois (118). Seulement 6 patients avec une tumeur des paupières et 5 avec une lésion du sourcil ont été observés au moins durant deux ans ou jusqu'à leur décès avec métastases (145). Deux patients dans les deux groupes sont morts de carcinomes à cellules de MERKEL, et deux patients supplémentaires avec lésion primitive du sourcil avaient une maladie métastatique évidente au moment du décès qui était supposé être dû à une maladie intercurrente (145). De plus, cinq régressions supposées spontanées de carcinomes à cellules de MERKEL ont été reportées (113, 118, 164).

Aucune classification clinique ou histopathologique n'a été présentée, pouvant se corréler de façon concrète avec le pronostic des carcinomes à cellules de MERKEL (90, 118, 134). En effet, des tumeurs apparemment plutôt bénignes produisent des métastases, alors que d'autres d'apparence très agressive ont été guéries par une simple excision locale (90). Des caractères, tentativement, sont suggérés comme indicateur pronostic, incluant la grande taille des tumeurs (112, 134, 136), une taille supérieure à 3,2 centimètres étant de plus mauvais pronostic (50), et la localisation au niveau de la région de la tête et du cou (144). En effet, sur la région

cervicocéphalique et les membres, le pouvoir métastasiant diminue selon un gradient distal-proximal (44). D'autres facteurs pronostic sont suggérés tels que la présence de métastases au moment du diagnostic (118, 136), l'invasion lymphatique (37, 112, 136), l'excision incomplète (37, 60, 136), et soit le sexe masculin (118), soit féminin (50, 60) du patient. Plus rarement, le pronostic est assombri par l'âge inférieur à 60 ans du patient (50) en raison du risque d'atteinte métastatique statistiquement plus élevé (50), par une latence avant traitement supérieure à un an (50), par une forme multinodulaire (50), ou par une association à une leucémie lymphoïde chronique, à un cancer cutané, à une néoplasie autre (50). De plus, certains auteurs décrivent une corrélation entre le nombre des mitoses et l'atteinte ganglionnaire : plus il y a de mitoses, plus le risque de métastases régionales est élevé (136). Bien que quelques auteurs aient senti que les tumeurs du type trabéculaire soient moins agressives que celles du type à petites cellules (37, 43, 50, 118, 136, 141), même en dépit de récurrences ou d'extensions régionales ganglionnaires (118), une telle relation n'a pas été très forte dans d'autres séries (118).

G - TRAITEMENT

1 - Maladie localisée

A - CHIRURGIE

Les carcinomes à cellules de MERKEL demandent une thérapie initiale prompte et agressive pour une issue favorable (17, 37, 60, 136, 154). L'exérèse chirurgicale large de la tumeur primitive devrait être exécutée chaque fois que possible (13, 17, 37, 60, 85, 90, 112, 136, 144, 154) avec association de greffe cutanée si besoin (17, 144), l'excision inadéquate de la lésion primitive étant considérée, comme une principale cause de récurrence (37, 60, 144). Une marge de 3 centimètres, lorsque cela est possible, est préconisée (13). Dans le cas d'une tumeur palpébrale, la marge de 3 centimètres ne pouvant être respectée, cela signifie la résection de toute l'épaisseur de la paupière, suivie par une reconstruction chirurgicale (70, 75, 85, 132). La reconstruction palpébrale ne doit être entreprise qu'après exérèse complète de la tumeur, soit immédiatement, soit dans un deuxième temps (1, 1a). La reconstruction devra ramener les trois plans palpébraux, c'est-à-dire : la peau et l'orbiculaire, le tarse, la conjonctive (1, 1a). On peut utiliser pour cela des greffes et des lambeaux mais il est interdit d'en associer plusieurs pour réparer les différents plans : par exemple, greffe de peau et

greffe tarso-conjonctivale, car le risque de nécrose est très élevé (1,1a). Un apport vasculaire doit être fourni, donc, par un lambeau antérieur (lambeau cutané) ou postérieur (lambeau tarso-conjonctival) (1, 1a). Les associations les plus fréquemment utilisées sont : le lambeau cutané associé à une greffe tarso-conjonctivale, la greffe cutanée associée à un lambeau bitissulaire tarso-conjonctival, ou plus rarement un lambeau cutané associé à une greffe de sclère et un lambeau conjonctival (1, 1a). Enfin, le montage lambeau antérieur et lambeau postérieur est rarement utilisé (1,1a). Des contrôles de sections congelées peuvent être utiles pour s'assurer de la marge profonde de l'excision, mais cela ne garantit pas une ablation complète étant donné la dissémination latérale précoce fréquente, à travers les chaînes lymphatiques, menant à des lésions satellites et à des récurrences multiples (13, 37, 85, 90, 112, 132, 136). En cas d'évidence d'extension microscopique au-delà des marges de résection raisonnables, l'utilisation de doses radiothérapeutiques supérieures à 60 ou 65 grays, lorsque cela est tolérable, est préconisée par certains (17). Une intervention supplémentaire a quelquefois été considérée nécessaire pour assurer une ablation complète, quand la tumeur a été cliniquement

mal diagnostiquée (37, 134, 136), et une éviscération de l'orbite a, deux fois, été jugée nécessaire pour une tumeur palpébrale récidivante (112, 135).

B - RADIOTHERAPIE

Les carcinomes à cellules de MERKEL, généralement , répondent bien à une radiothérapie (4, 13, 16, 17, 60, 72, 112, 118, 123, 136, 144, 147), bien que quelques-uns aient récidivé dans le champ d'irradiation ou durant la radiothérapie (17, 24, 34, 37, 72) ; un cas ayant progressé secondairement à la radiothérapie a même été décrit (72). **UNE RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE APRES EXCISION TUMORALE, EST ACTUELLEMENT COMMUNEMENT ADMISE** (13, 60, 72, 112, 136, 144, 154), qu'il y ait ou non évidence macroscopique ou microscopique d'excision incomplète (13). Afin d'éviter les récurrences, le champ de la radiothérapie doit être suffisamment étendu : 5 centimètres de marge dans toutes les directions sont préconisés (13). La radiothérapie peut être utilisée comme traitement primaire si le patient ne tolère pas la chirurgie ou si la tumeur empiète sur des structures vitales ou essentielles (2, 37, 72, 112, 125, 136, 144),

comme l'oeil (4, 16, 123). Dans ces cas, la cytologie par aspiration peut être utilisée pour établir le diagnostic en plus de la biopsie classique (2, 33, 72). La radiothérapie adjuvante peut aussi être effectivement utilisée pour prévenir la nécessité d'une intervention chirurgicale extensive (4, 13, 17, 112, 144). En effet, la chirurgie combinée avec la radiothérapie locale prophylactique peut avoir un taux de succès supérieur à la chirurgie seule, même quand une excision large a été réalisée (13, 17, 112). Il a été recommandé que les tissus entre la tumeur et le premier ganglion lymphatique régional soient par routine irradiés (50 à 60 grays en 20 à 25 séances sur 4 à 6 semaines) (2, 4, 13, 17, 37, 60, 72, 112, 136, 154), et ceci d'autant plus que la tumeur primitive est supérieure à 1,5 centimètres de diamètre, qu'elle a été réséquée avec des marges inférieures à 2 millimètres, on montre une évidente perméation lymphatique histologique (37, 60). On procède de même lors de l'atteinte tumorale d'un ganglion lymphatique (60). L'irradiation doit être bilatérale si la tumeur est proche de la ligne médiane (13). Les patients nécessitent un suivi régulier pour une détection précoce d'une possible extension ganglionnaire lymphatique (13, 17, 34, 60, 90, 134, 154). Un suivi mensuel durant les six premiers mois, trimestriel pendant les deux années suivantes, puis bisannuel ensuite, pour le repos du patient, a été suggéré (90).

C - ATTEINTE GANGLIONNAIRE

Quelques auteurs ont suggéré qu'une dissection prophylactique des ganglions lymphatiques régionaux pourrait être exécutée (2, 17, 34, 37, 60, 72, 125, 134, 144, 154). Certains préconisent une dissection ganglionnaire prophylactique en cas de tumeur céphalique, faciale, acrale présente durant plus de six semaines (17, 60, 72), si la durée de la lésion est inconnue (17, 60, 72), si elle mesure 1,5 à 2 centimètres de diamètre ou plus (17, 60, 72), si le taux de mitoses est élevé (supérieure à 10 par champ de grossissement élevé) (60), si le modèle cellulaire hyperchromatique prédomine (60), ou s'il y a invasion vasculaire (60). Même en l'absence d'atteinte ganglionnaire clinique, une tumeur primitive située à proximité d'une région ganglionnaire devrait être retirée en continuité avec l'échelon primaire de lymphatiques drainants (37, 60) ; de même, si la tumeur est située sur une zone directement sus-jacente à une région ganglionnaire lymphatique (90). Une dissection lymphatique régionale bilatérale prophylactique a été préconisée en cas de tumeur primitive proche de la ligne médiane (37, 60), par exemple, lors de lésion située au niveau du menton, de la région cervi-

cale antérieur, ou de la région sous-occipitale (37). La dissection ganglionnaire prophylactique n'est, cependant, probablement pas judicieuse étant donné l'âge avancé de la plupart des patients, le fait que beaucoup de cas sont guéris par le traitement de la tumeur primitive seulement, et la radiosensibilité des carcinomes à cellules de MERKEL (4, 13, 73, 112, 118, 144, 164).

D - CHIMIOThERAPIE ET HYPERTHERMIE

Il a également été suggéré qu'une chimiothérapie adjuvante soit considérée chez les patients les plus jeunes, mais il n'y a aucune évidence actuellement que cette approche augmente la survie (13, 29, 34, 60, 112, 164). De plus, il a été décrit deux cas de régression de récurrence tumorale en zone déjà irradiée, par hyperthermie et doses modérées de radiothérapie associées (72). Ainsi, il a été suggéré qu'un traitement par hyperthermie pourrait être un traitement adjuvant efficace dans la thérapeutique d'une tumeur primitive large et non résectable (72). Des doses de 2.160 à 3.200 centigrays ont été utilisées avec deux à six séances d'hyperthermie dans les trente minutes après irradiation et espacées de trois à quatre jours (72). Le but de l'hyperthermie est de maintenir une température à travers la tumeur

supérieure ou égale à 42,5 degrés centigrades durant 45 minutes, sans excéder 43 degrés centigrades dans les tissus normaux et/ou une douleur tolérable pour le patient (72).

2 - Métastases régionales ganglionnaires

Plusieurs auteurs ont senti que la résection de quelques ganglions lymphatiques régionaux grossièrement anormaux trouvés au moment du diagnostic est indiquée et peut effectivement contrôler la maladie (13, 17, 24, 37, 60, 85, 132, 136, 144). La dissection des ganglions lymphatiques soit seule, soit en combinaison avec la radiothérapie a aussi été utilisée chez des patients qui avaient développé plus tard des métastases régionales (2, 37, 60, 72, 90, 112, 118, 122, 125, 126, 136, 144). L'irradiation seule pour les métastases régionales, bien que initialement effective, ne guérit pas toujours la maladie (13, 72, 73, 134). Comme dans les cas de lésion primitive, l'évidence suggère que la chirurgie combinée à la radiothérapie peut être supérieure à chaque modalité de traitement seule (13, 17, 37, 72, 90, 112, 136, 144). Les métastases ganglionnaires lymphatiques sans autre atteinte systémique ne signifient pas néces-

sairement un mauvais pronostic, et quelques patients ont survécu durant plusieurs années après traitement (13, 112, 118, 134).

3 - Métastases extra-régionales

Les protocoles chimiothérapeutiques ont été utilisés pour des atteintes locales extensives ou récidivantes, et pour des métastases à distance (136, 145). La chimiothérapie a également été utilisée dans le cas de patients qui, pour une quelconque raison, n'a pu avoir de résection tumorale totale, ni de radiothérapie (136). Certains auteurs ont utilisé la chimiothérapie aussi, si la tumeur est composée de cellules plus petites, si on note un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic, et si plus de 30 % du tissu ganglionnaire réséqué est remplacé par du tissu tumoral (136). Une tumeur est classée disséminée quand ses cellules sont identifiées hors du territoire de drainage lymphatique régional (136). Aucun protocole thérapeutique n'a été trouvé comme étant supérieur aux autres, et la plupart ont inclus adriamycine, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine (13, 29, 35, 37, 60, 122, 125, 134, 164). D'autres molécules ont également été utilisées

telles que dacarbazine (37), dactinomycine (29), melphalan (29), lomustine (72), bléomycine (33), 5 fluoro-uracile (144), carboplatine (144), étoposide (144), streptozocine (144), procarbazine (134), prednisone (134), cytosine arabinosine (134), méthotrexate (60), et cisplatine (60) qui a également été utilisée dans un cas en intra-artériel (29). Bien que quelques auteurs aient reporté un petit succès avec la chimiothérapie (37, 72, 75), la plupart des carcinomes à cellules de MERKEL évoluent bien avec une réponse complète chez environ la moitié des patients et une réponse partielle chez la plupart des autres (13, 29, 34, 35, 37, 60, 112, 118, 125, 136, 144, 147, 164). Cependant, la tumeur a une grosse tendance à récidiver après arrêt du traitement, et les protocoles chimiothérapeutiques courants sont principalement de valeur palliative dans la prise en charge du carcinome à cellules de MERKEL (2, 13, 29, 34, 35, 37, 60, 72, 73, 118, 122, 125, 134, 144, 147, 154, 164). Néanmoins, peu de patients ont bénéficié d'une survie à long terme sans symptomatologie, de plus de 10 ans après une réponse complète à la chimiothérapie (2, 13, 29, 112, 134, 164). En effet, seulement quelques cas de rémission clinique ont été décrits, dont quatre après seulement un cycle

de traitement (164). La durée de survie varie de un mois à plus de 10 ans, avec une moyenne de survie de 12 mois (29). Le bénéfice de la chimiothérapie serait en balance contre les effets secondaires possibles chez les patients assez âgés (4, 29, 125, 145). Cependant, on accorderait une attention sérieuse si le patient est un candidat raisonnable pour ce type de traitement spécialement dans le groupe d'âges le plus jeune (13, 29, 164). La radiothérapie peut aussi être utilisée en traitement palliatif dans les carcinomes à cellules de MERKEL métastatiques (145), et une plaque d'iode épisclérale radioactive a donné une bonne réponse dans un cas de présumée métastase choroïdienne (8.806 centigrays au niveau de l'apex tumoral) (2). Parfois, le traitement palliatif associe radiothérapie et chimiothérapie (154). Les guérisons de patients ayant des lésions étendues, quelque soit le traitement, sont extrêmement rares (145). On note, cependant, deux cas de rémissions spontanées avec métastases extensives (13).

III CAS CLINIQUE

Madame E. est une patiente de race blanche, retraitée, ancienne coiffeuse, âgée de 69 ans au début de son affection, et en bon état général. Dans ses antécédents personnels, on retrouve une hypertension artérielle traitée par lasilix, loxen, et célectol avec souffle aortique en écharpe, une diphtérie, une hypercholestérolémie traitée par lipur, une appendicectomie, un curetage utérin pour polypose, et une hystérectomie subtotale. Dans ses antécédents familiaux, on retrouve une mère diabétique.

La patiente consulte en premier lieu son ophtalmologue en février 1990, où l'ablation d'un kyste palpébral supérieur gauche est pratiquée. L'étude anatomopathologique n'est pas réalisée. En avril 1990, on note l'apparition récente d'une récurrence tumorale, au niveau de la paupière supérieure gauche. L'examen clinique constate une tumeur volumineuse, rouge, d'évolution rapide. Une biopsie exérèse de cette lésion est alors pratiquée.

L'anatomie pathologique révèle un aspect de lésion tumorale dermique évoquant tout à fait un carcinome à cellules de MERKEL. L'exérèse apparaît incomplète. L'histologie montre, en effet, un épiderme

soulevé, aminci par une lésion tumorale occupant toute la hauteur dermique visible. Elle est faite d'une prolifération cellulaire assez dense en plages légèrement anastomotiques et séparées par quelques travées d'un stroma fibro-cellulaire légèrement lymphocytaire. Les cellules constitutives sont d'assez grande taille, avec des noyaux arrondis ou légèrement ovalaires, à chromatine vésiculeuse souvent marginée et possédant un ou des nucléoles mal visibles. Par contre, il existe au sein de cette population cellulaire un index mitotique élevé. Les cytoplasmes ont des limites mal visibles et sont très discrètement basophiles. Cette lésion est dans l'ensemble très homogène, fragile, avec quelques plages d'altération pré-nécrotique. Elle atteint les bords profonds et latéraux du prélèvement. Une coloration de GRIMELIUS ne montre pas de positivité franche.

Devant l'exérèse incomplète et l'évolutivité de ce type de tumeur, une consultation dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Régionale Universitaire de Limoges est effectuée en mai 1990. L'examen clinique retrouve une lésion palpébrale supérieure gauche, occupant environ les trois quarts de la paupière, rosée,

non ulcérée, avec présence de quelques vaisseaux sanguins en surface. On ne note pas d'adénopathie palpable (cf photographie 1).

* Début juin 1990, l'exérèse tumorale avec réparation palpébrale dans le même temps opératoire selon la technique de HÜBNER est pratiquée. Cette technique a été retenue car, outre sa réalisation possible en un seul temps opératoire, elle permet l'ouverture des deux yeux dès le premier jour post-opératoire. La technique de HÜBNER se décompose ainsi (cf figure 2)(1,1a) :

A - dans un premier temps, ablation de la tumeur qui emporte trois quarts de la paupière supérieure gauche dans sa partie externe et le ligament latéral externe ainsi que toute la hauteur du tarse. L'examen extemporané, effectué sur les bords et en profondeur, montre que l'exérèse est totale. En effet, on n'observe aucune prolifération tumorale sur les différents prélèvements effectués ;

B - dans un deuxième temps, prélèvement de trois fois un quart de paupière au niveau, successivement, des paupières inférieure gauche, supérieure droite et inférieure droite. Il s'agit des trois greffons tarso-marginaux (cf figure 3) (1,1a). Au niveau de la paupière inférieure droite, la technique de TENZEL (cf figure

4) (1, la) permet de relaxer les sutures pour obtenir la fermeture ;

C - dans un troisième temps, prélèvement d'un greffon cutané au niveau de la paupière supérieure droite ;

D - dans un quatrième temps, réparation de la perte de substance palpébrale supérieure gauche en réalisant d'une part un lambeau de rotation cutanéomusculaire pris en paupière supérieure gauche. Ensuite, mise en place des trois différents quarts de paupières qui sont suturés dans le cul de sac et au niveau du bord libre. Les trois greffons tarso-marginaux sont recouverts par le lambeau cutanéomusculaire qui est suturé sur ces quarts de paupières et à son extrémité. Enfin, le déficit restant au niveau de la paupière supérieure gauche est comblé par la greffe de peau prélevée en paupière supérieure droite, en ayant pris soin de libérer un lambeau musculaire sous-jacent, qui est suturé au bord supérieur des tarse. Un point de tarsorrhaphie est réalisé en fin d'intervention.

L'étude anatomopathologique de la tumeur confirme le diagnostic de tumeur à cellules de MERKEL. En effet, le prélèvement, mesurant 2,2 centimètres sur 1,5 centimètres et sur 0,7 centimètres, révèle au microscope, sous un épiderme atrophique, une prolifération tumorale constituée par des massifs de cellules polyédriques, à noyaux arrondis, à chromatine fine. Il existe quelques mitoses. On observe quelques atypies cytonucléaires. Cette prolifération tumorale apparaît très cellulaire et très monomorphe. S'y associent quelques éléments lymphocytaires relativement peu nombreux. L'examen immunohistochimique est compatible avec le diagnostic de tumeur à cellules de MERKEL. La réaction est positive avec l'anticorps anti N.S.E. (Enolase Neuronale Spécifique), et l'anticorps anti KL1 sous forme de boules intracytoplasmiques. De plus, la coloration de GRIMELIUS s'avère positive sur certaines zones de la tumeur.

* Les suites opératoires ont été simples. On note un chémosis accompagné de quelques sécrétions purulentes vite contrôlées par un traitement antibiotique et anti-inflammatoire local. Les sutures sont normales, les greffons ont une bonne coloration. L'occlusion palpé-

brale est complète et symétrique, l'ouverture est symétrique. On observe, cependant, une ulcération centrale cornéenne de petite taille, avec test à la fluoresceïne positif, ayant nécessité la pose au huitième jour post-opératoire d'une lentille molle thérapeutique, associée à un traitement par collyre chibroxine. La tolérance cornéenne s'améliore progressivement avec persistance en juillet 1990 d'une kératite ponctuée superficielle traitée par chibroxine, et l'on procède à l'ablation de la lentille. Une surveillance régulière des aires ganglionnaires est, de plus, effectuée.

L'évolution est ensuite marquée, en novembre 1990, par l'apparition d'une volumineuse lésion du rectum à 9 centimètres de la marge anale, paraissant développée avec un pédicule antérieur ; il est décidé de pratiquer une chirurgie première avec résection antérieure du rectum. L'étude anatomopathologique révèle un adénocarcinome LIEBERKUNHIEN moyennement différencié infiltrant toutes les couches de la paroi rectale, sans métastases ganglionnaires, c'est-à-dire de stade B de DUKES. Une radiothérapie pelvienne est débutée en février 1991. La patiente reçoit 50 grays en 25 séances.

* En mars 1991, on observe une récurrence tumorale palpébrale supérieure gauche de la grosseur d'un noyau de cerise, avec volumineuse adénopathie prétra-

gienne gauche (cf photographie 2). L'échographie pré-mandibulaire gauche retrouve trois formations hypoéchogènes pré et sous mandibulaires gauches, dont la plus volumineuse et la plus superficielle mesure 23 millimètres X 18 millimètres X 13 millimètres, évoquant des adénopathies. Une reprise chirurgicale aux deux niveaux (ophtalmologique et cervical) avant radiothérapie, est décidée.

A - Au niveau palpébral, on aborde facilement une grosseur de la taille d'une noisette, qui est enlevée avec sa capsule, par une incision cutanée parallèle au bord ciliaire à un centimètre en arrière. Le plan profond est conservé. La peau est suturée.

B - Au niveau cervical, on pratique l'ablation du lobe superficiel de la glande parotide qui est infiltré par une masse tumorale d'allure néoplasique. L'examen extemporané est en faveur d'une métastase de tumeur à cellules de MERKEL. L'exérèse du lobe profond est pratiquée. Celui-ci est envahi par des nodules tumoraux, un étant notamment en regard des branches inférieures du nerf facial qui sont prudemment disséquées. On effectue ensuite un curage ganglionnaire fonctionnel gauche qui

retire quelques adénopathies suspectes.

L'étude anatomopathologique confirme la récurrence palpébrale de tumeur à cellules de MERKEL avec métastases intraparotidiennes et ganglionnaires.

A - Au niveau palpébral, le prélèvement contient de nombreuses glandes acineuses, avec au voisinage, une prolifération tumorale constituée par des massifs de cellules très monomorphes au noyau arrondi. Ces cellules sont tassées les unes contre les autres. On observe quelques mitoses et quelques éléments lymphocytaires périphériques. Elle s'accompagne de remaniements fibro-inflammatoires en périphérie.

B - Au niveau parotidien, on observe une prolifération tumorale constituée par un contingent de cellules d'assez grande taille comportant quelques mitoses, formant des massifs pleins. Bordant ces massifs, il existe souvent un contingent lymphocytaire. Cette prolifération s'accompagne de foyers de nécrose. Elle envahit une partie de la glande parotide et s'entoure d'une réaction fibreuse.

C - Au niveau ganglionnaire, un ganglion

lymphatique est retrouvé au sein d'un fragment parotidien. Ce ganglion est infiltré par une prolifération tumorale constituée de cellules cohésives, monomorphes, à cytoplasme peu abondant. Leur noyau est rond et volumineux. Autour de la prolifération tumorale, il y a un infiltrat inflammatoire constitué de petits lymphocytes matures. Un deuxième ganglion est isolé au niveau du lobe parotidien profond, il est lui aussi massivement infiltré par la prolifération tumorale. Le curage ganglionnaire permet également d'isoler un ganglion infiltré par la prolifération tumorale.

L'examen immunohistochimique parotidien montre un aspect compatible avec une métastase de tumeur à cellules de MERKEL. On note en effet une positivité pour l'antigène KL1 sous forme de petits grains intracytoplasmiques sur les cellules tumorales. Une réaction positive est également présente pour la N.S.E. (Neuro-Enolase Spécifique) et la chromogranine.

* Les suites opératoires sont marquées par la présence d'une parésie faciale gauche périphérique. L'électromyogramme retrouve un déficit modéré dans les

deux territoires du nerf facial, de bon pronostic. Parallèlement, sur le plan ophtalmologique, hormis un oedème palpébral supérieur gauche, on retrouve une légère lagophthalmie d'un millimètre justifiant la prescription de méthylcellulose, gel larmes et stéristrip pour la nuit. En juin 1991, la lagophthalmie d'un millimètre persiste lors de l'occlusion non forcée, l'occlusion totale forcée est possible. On note, de plus, une kératite ponctuée superficielle laissant une acuité visuelle de trois dixièmes sans correction, liée à un syndrome sec oculaire gauche, la glande lacrymale ayant été en grande partie sectionnée lors des interventions. La patiente reçoit un traitement local par vitamine B12, tobrex et méthylcellulose. En septembre 1991, l'occlusion palpébrale totale est possible spontanément. La kératite ponctuée superficielle persiste avec acuité visuelle à gauche à trois dixièmes. On procède, de plus, à l'ablation de cils qui frottent sur la cornée, ainsi qu'à l'obstruction des points lacrymaux par des bouchons de silicone. Le bilan d'extension pratiqué dans les suites opératoires se révèle normal : radiographie pulmonaire, et échotomographie abdomino-rénale. Le 16 mai 1991, la patiente est transférée au moyen séjour, afin d'envisager le début de la radiothérapie (cf photographie 3).

* L'irradiation se termine le 28 juin 1991. La patiente a reçu au total, d'une part par radiothérapie conventionnelle à 100 KV, 60 grays en 15 séances et 31 jours au niveau du lit tumoral palpébral supérieur gauche. D'autre part, on délivre à titre post-opératoire par télécobalt 65, 30 grays en 33 séances et 46 jours au niveau des aires ganglionnaires cervicales moyennes et inférieures gauche. L'irradiation est bien tolérée tant sur le plan fonctionnel, que général où l'on note une perte de poids de seulement deux kilogrammes, ainsi qu'une diminution du volume salivaire et du goût. Sur le plan ophtalmologique, l'irradiation est également bien tolérée sur le plan local avec absence de réaction palpébrale, ni oculaire en fin de traitement. Le 29 juin 1991, la patiente sort du moyen séjour pour un retour à domicile.

* Le suivi depuis, montre en septembre 1991, l'apparition d'un petit gonflement sur le trajet du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien, probablement d'origine trophique, montrant une régression partielle en novembre 1991. Sur le plan ophtalmologique, en mars 1992, on note une acuité visuelle gauche inférieure à un dixième en raison d'une kératite sèche. A droite, l'acuité visuelle

est à six dixièmes en raison d'une cataracte nucléaire. Pour traiter l'oeil sec, une prescription de gel larmes, ainsi que l'occlusion du point lacrymal inférieur par un bouchon de silicone, ont été effectuées. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Un suivi bisannuel est alors décidé.

CONCLUSION

Les tumeurs à cellules de MERKEL ont été décrites en premier par TOKER, en 1972, qui pensait qu'elles dérivaienent des glandes sudorales (146) ; des tubules eccrines et des canaux ont, en effet, parfois été décrits (40, 73, 136). TOKER les avait nommées à l'époque, carcinome trabéculaire en raison de la disposition architecturale des cellules néoplasiques (50), qui en fait, n'est pas le modèle tumoral le plus fréquent (un quart des cas) (145). Cette tumeur a d'abord été considérée comme une curiosité, mais depuis presque 15 ans, elle suscite un intérêt croissant qui se traduit par un grand nombre de publications (50).

Ces tumeurs se rencontrent habituellement chez les patients assez âgés (13, 25, 32, 37, 50, 60, 73, 80, 90, 112, 117, 118, 134, 136, 144, 145, 149, 154), en général de race blanche (17, 37, 66, 135, 136) et de sexe féminin le plus souvent (25, 33, 51, 103, 117, 118, 136), bien que selon les séries, les résultats soient contradictoires (145). La localisation préférentielle est la région cervico-céphalique (13, 25, 37, 50, 51, 60, 73, 80, 90, 112, 134, 136, 144, 154) et particulièrement les paupières et la région périoculaire

(145).

Le diagnostic de ces lésions est souvent difficile cliniquement et histopathologiquement (145), d'où l'intérêt en pratique, de le confirmer par l'utilisation de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie, associées à l'élimination systématique des autres néoplasies primitives possibles (21, 36, 46, 76, 88, 151).

L'origine de ces tumeurs à partir des cellules de MERKEL normales est actuellement remise en cause, malgré de nombreuses similarités ultrastructurales et immunohistochimiques entre cellules de MERKEL normales et cellules tumorales (145). On considère plus probable que le carcinome à cellules de MERKEL se développe à partir d'une cellule souche épidermique, qui serait encore capable de différenciation squameuse ou sudorifère primitive (40, 45, 73, 119, 135). Le terme de carcinome neuroendocrine cutané, qui repose sur les caractéristiques de la tumeur et ne présume pas d'une origine cellulaire particulière, semble plus approprié que celui de carcinome à cellules de MERKEL (50).

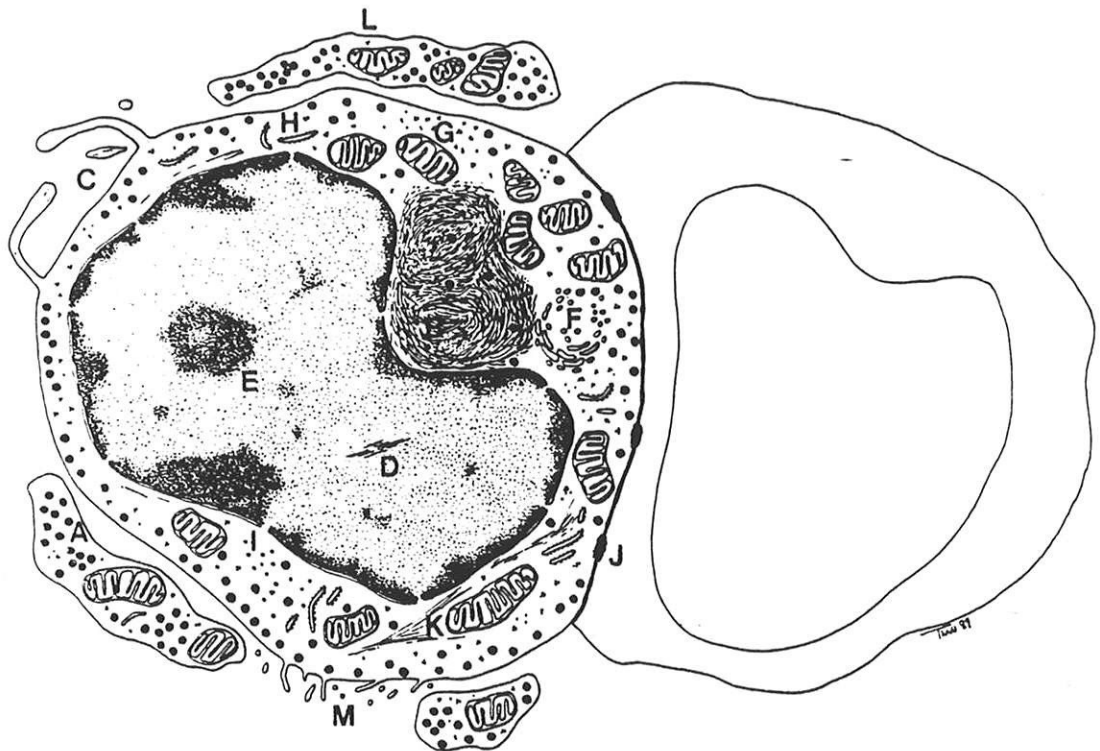
L'agent carcinogène responsable de la transformation maligne reste incertain (145). Les rayons solaires sont supposés être un des agents responsables possibles (24, 37, 38, 135, 151).

Ces tumeurs ont initialement été supposées comme étant des lésions à croissance lente et de faible grade de malignité, pouvant se comporter longtemps comme des affections localement agressives (35, 119, 125, 162). En fait, les récurrences locales et les extensions métastatiques ganglionnaires régionales précoces sont fréquentes même en présence de tumeurs primitives de petite taille (17, 37, 60, 112, 118, 125, 134, 164). Ainsi, la mortalité totale suit l'incidence des métastases systémiques et varie de un cinquième à un tiers de tous les cas (145).

Le traitement actuellement préconisé est l'association chirurgie, la plus large possible, et radiothérapie devant une atteinte localisée ou locorégionale (145). En cas de métastases systémiques, la chimiothérapie a été utilisée, sans qu'aucun protocole ne se soit montré supérieur aux autres (13, 29, 35, 60, 125, 164). La chimiothérapie représente le plus souvent un traitement à valeur palliative (145).

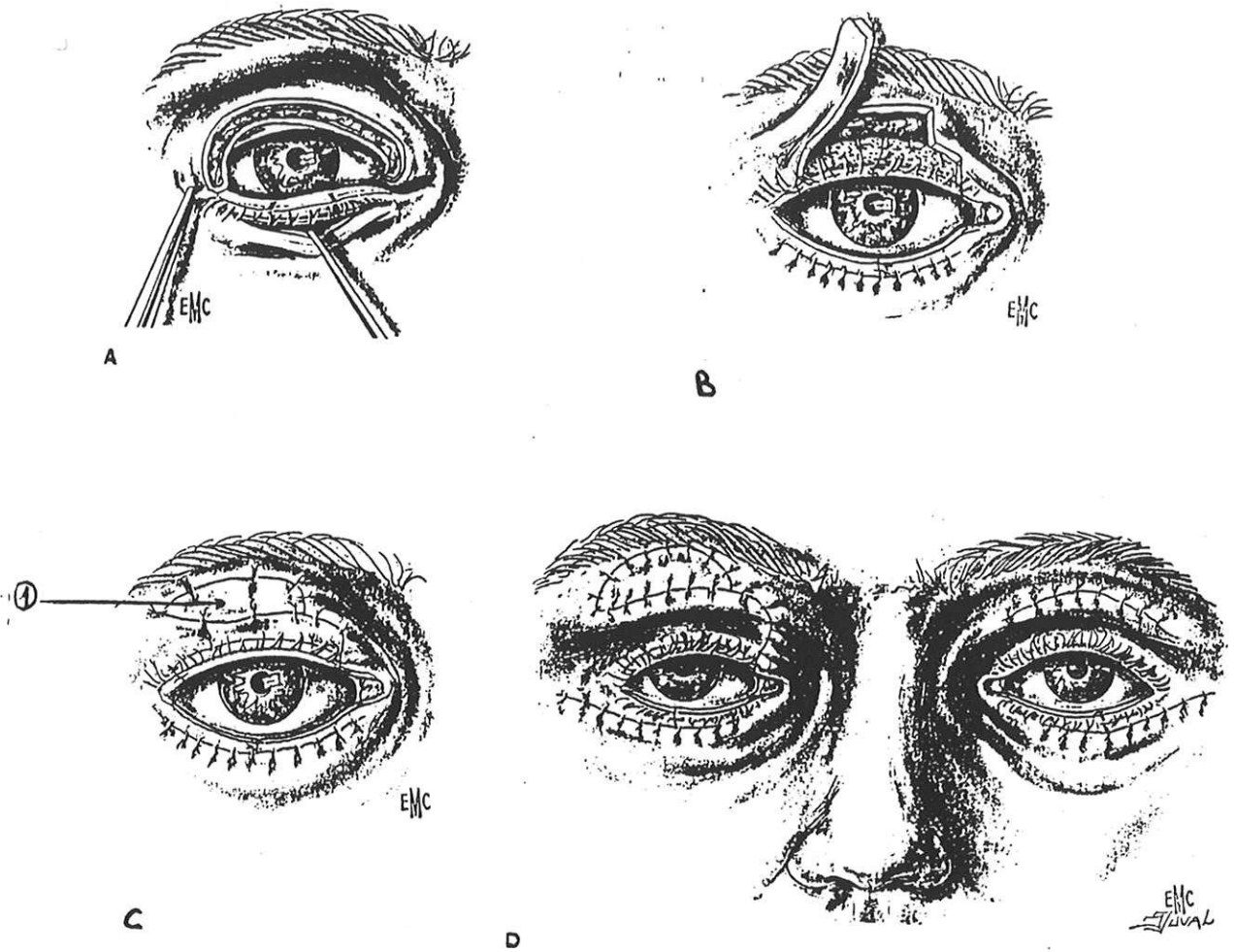
ANNEXES

FIGURE 1 (145)
REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES CARACTERISTIQUES
ULTRASTRUCTURALES DANS LES CARCINOMES A CELLULES DE
MERKEL



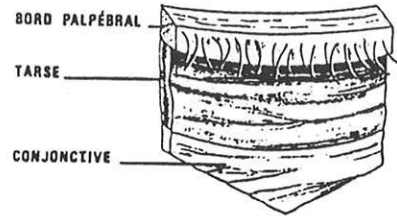
- | | |
|---|--|
| A : Granules à corps dense cytoplasmiques. | H : Réticulum endoplasmique. |
| B : Corps fibreux. | I : Petites vésicules claires. |
| C : Processus cytoplasmiques épineux avec filaments d'actine. | J : Desmosomes. |
| D : Inclusion intra-nucléaire en bâtonnet. | K : Filaments intermédiaires. |
| E : Nucléole. | L : Processus cytoplasmique dendritique. |
| F : Appareil de GOLGI. | M : Microvillosités. |
| G : Polyribosomes libres. | |

FIGURE 2 (1, 1a)
LA TECHNIQUE DE HÜBNER



- A : Ablation de la lésion tumorale palpébrale supérieure.
Prélèvement d'un greffon tarsomarginal en paupière inférieure.
- B : Les deux ou trois greffons tarsomarginaux sont en place, la bordure ciliaire est conservée.
Le lambeau de rotation cutanéomusculaire pris en paupière supérieure est décollé.
- C : La paupière supérieure est réparée.
Un greffon cutané ① comble le déficit au-dessus du lambeau cutanéomusculaire.
Ce greffon a été prélevé en paupière supérieure controlatérale.
- D : Vue des sutures en fin d'intervention.

FIGURE 3 (1, 1a)

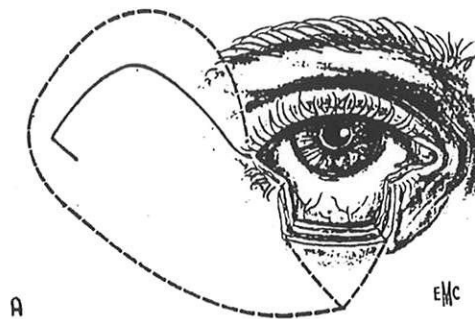


Aspect d'un greffon tarsomarginal après prélèvement.

On note l'ablation de la partie cutanée hormis une bordure de cinq millimètres sous la rangée des cils.

FIGURE 4 (1, 1a)

LA TECHNIQUE DE TENZEL

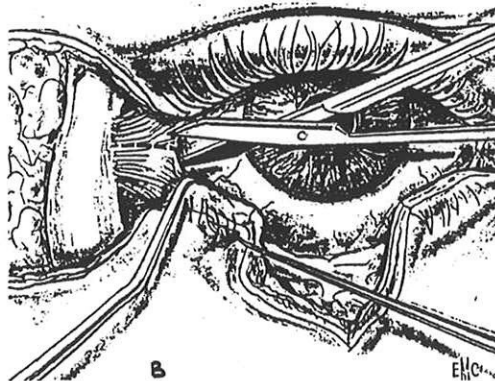


A : Un greffon tarsomarginal a été prélevé.

Cette technique nécessite la présence de tarse de part et d'autre de la perte de substance.

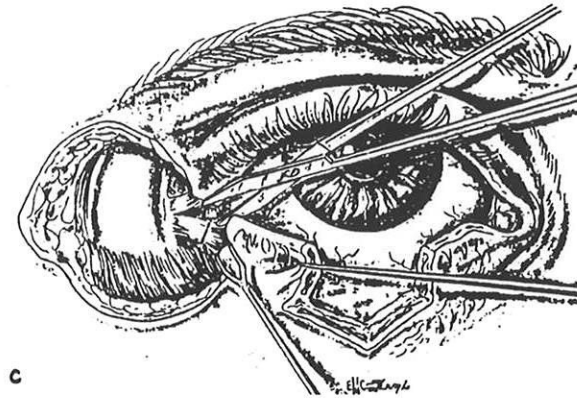
Le lambeau cutané débute au canthus externe et s'incurve vers le haut et l'extérieur en un lambeau semi-circulaire.

Le diamètre horizontal du lambeau doit être égal à la longueur du colobome.

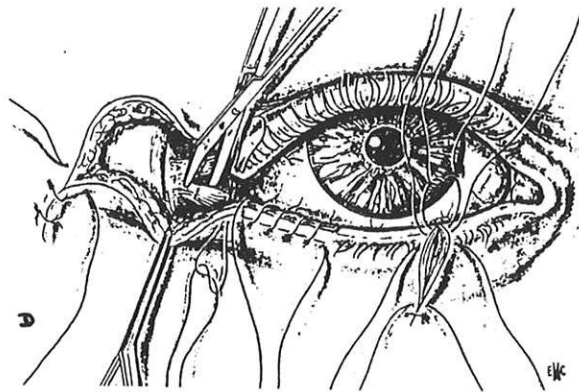


B : Cantholyse horizontale au niveau de l'angle externe.

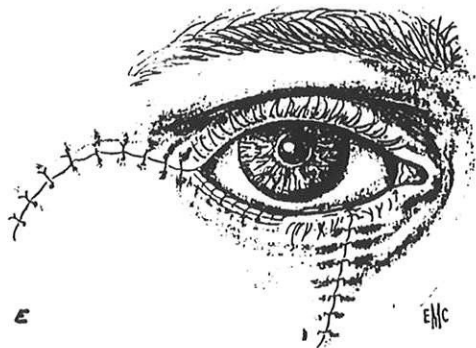
FIGURE 4 (1,1a) (SUITE)
LA TECHNIQUE DE TENZEL



C : Création d'un lambeau cutané incurvé vers le haut passant au-dessus d'une ligne horizontale et par l'angle externe.



D : Section de la branche inférieure du tendon canthal externe.



E : Rapprochement des berges.

PHOTOGRAPHIE 1



Aspect macroscopique de la tumeur palpébrale supérieure gauche avant l'intervention chirurgicale selon la technique de HÜBNER en juin 1990.

PHOTOGRAPHIE 2



Aspect macroscopique de la récurrence tumorale palpébrale supérieure gauche en mars 1991.

(Cette lésion était alors accompagnée d'une adénopathie pré-tragienne gauche cliniquement palpable).

PHOTOGRAPHIE 3



Vue post-opératoire à distance en juin 1991 après chirurgie ophtalmologique et cervicale.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Adenis JP, Morax S: Chirurgie palpébrale. EMC. Doin Editeurs. Paris, 1991.
- 1a - Adenis JP, Smolik I, Catanzano G: Tumeurs des paupières: aspects cliniques et thérapeutiques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Ophtalmologie, 21110 A10, 9-1989, 17p.
- 2 - Alexander E III, Rossitch E Jr, Small K, et al: Merkel cell carcinoma Long term survival in a patient with proven brain metastasis and presumed choroid metastasis. Clin Neurol Neurosurg 91:317-320, 1989.
- 3 - Arnaud B, Zaghloul K, Dupeyron G, Malrieu C: Tumeurs palpébrales à cellules de Merkel. A propos de 3 cas. Bull Soc Ophtalmol Fr 89:979-984, 1989.
- 4 - Ashby MA, Jones DH, Tasker AD, Blackshaw AJ: Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: a radioresponsive tumour. Clin Radiol 40:85-87, 1989.
- 5 - Auriol M, Diner P, Degois G, et al: Tumeur à cellules de Merkel associée à un épithélioma spinocellulaire. A propos d'une observation. Rev Stomatol Chir Maxillofac 87:276-281, 1986.
- 6 - Battifora H, Silva EG: The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma; Cancer 58:1040-1046, 1986.
- 7 - Beiras A, Garcia-Caballero T, Fernandez-Redondo V, Gallego R: Morphometric characterization of the human neuroendocrine Merkel cells. J Invest Dermatol 88:766-768, 1987.
- 8 - Beiras A, Garcia-Caballero T, Gallego R, Roson E: Staining of neuroendocrine Merkel cells of human epidermis using the uranaffin reaction. J Invest Dermatol 89:366-368, 1987.
- 9 - Beyer CK, Goodman M, Dichersin GR, Dougherty M: Merkel cell tumor of the eyelid. A clinicopathologic case report. Arch Ophtalmol 101:1098-1101, 1983.
- 10 - Blaschko H, Combine RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD: Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. Nature 1967, 215:58-59.
- 11 - Böck P. Identification of paraneurons by labelling with quinacrine (Atebrin). Arch Histol Jpn 13:35-44, 1980.

- 12 - Bosca AR, Caverio FV, Peris VT, Rodellas AC: Marcaje mediante lectinas de un tumor de células de Merkel. *Med Cutan Ibero Lat Am* 16:125-127, 1988.
- 13 - Bourne RG, O'Rourke MGE: Management of Merkel cell tumour. *Aust NZ J Surg* 58:971-974, 1988.
- 14 - Breathnach AS: Branched cell in the epidermis: an overview. *J Invest Dermatol* 75:6-11, 1980.
- 15 - Buffa R, Rindi G, Sessa F, et al: Synaptophysin immunoreactivity and small clear vesicles in neuroendocrine cells and related tumours. *Mol Cell Probes* 2:367-381, 1988.
- 16 - Champion R, Gloor F, Speiser P, Bosshard CH: Merkelzelltumor des Lides. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 320:480-482, 1982.
- 17 - Cotlar AM, Gates JO, Gibbs FA Jr: Merkel cell carcinoma: combined surgery and radiation therapy. *Am Surg* 52:159-164, 1986.
- 18 - Dardi LE, Memoli Va, Gould VE: Immunohistochemical demonstration of neuroendocrine cells in basal cells carcinomas. *J Cutan Pathol* 8:335, 1981.
- 19 - Diamond J, Holmes M, Nurse CA: are Merkel cell-neurite reciprocal synapses involved in the initiation of tactile responses in salamander skin? *J Physiol (Lond)* 376:101-120, 1986.
- 20 - Diamond J, Mills LR, Mearow KM: Evidence that the Merkel cell is not the transducer in the mechanosensory Merkel cell-neurite complex. *Progr Brain Res* 74:51-56, 1988.
- 21 - Dhermy P, Sterkers M, Morax S, et al: Localisation palpébrale de la tumeur à cellules de Merkel (carcinome trabéculaire). *J Fr Ophtalmol* 10:155-164, 1987.
- 22 - Dogiel AS: Die Nervenendigungen im Nagelbett des Menschen. *Arch Mikr Anat.* 64:173, 1904.
- 23 - Domagala W, Lubinski J, Lasota J, et al: Neuroendocrine (Merkel-cell) carcinoma of the skin. Cytology, intermediate filament typing and ultrastructure of tumor cells in fine needle aspirates. *Acta Cytol (Baltimore)* 31:267-275, 1987.
- 24 - von Domarus H, Johannisson R, Schmauz R: Merkel cell carcinoma of the face. Case report and review of the literature. *J Maxillofac Surg* 13:39-43, 1985.

- 25 - Drijkoningen M, de Wolf-Peeters C, van Limbergen E, Desmet V: Merkel cell tumor of the skin: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 17:301-307, 1986.
- 26 - Ecker HA Jr, Abt AB, Graham WP, Herceg S: Trabecular or Merkel-cell carcinoma of the skin. *Plast Reconstr Surg* 70:485-489, 1982.
- 27 - English KB: Morphogenesis of haarscheiben in rats. *J Invest Dermatol* 69:58-67, 1977.
- 28 - Fawcett IM, Lee WR: Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Graefes Arch Clin Ophtalmol* 224:330-335, 1986.
- 29 - Feun LG, Savaraj N, Legha SS, et al: Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. Review of the M.D. Anderson Hospital's experience. *Cancer* 62:683-685, 1988.
- 30 - Fortman GJ, Winkelmann RK: A Merkel cell nuclear inclusion. *J Invest Dermatol* 61:334-338, 1973.
- 31 - Fortmann GJ, Winkelmann RK: The Merkel cell in oral human mucosa. *J Dent Res* 56:1303-1312, 1977.
- 32 - Frigerio B, Capella C, Eusebi V, et al: Merkel cell carcinoma of the skin: the structure and origin of normal Merkel cells. *Histopathology* 7:229-249, 1983.
- 33 - Gattuso P, Castelli MJ, Shah PA, Kron T: Fine needle aspiration cytologic diagnosis of metastatic Merkel cell carcinoma in the parotid gland. *Acta Cytol (Baltimore)* 32:576-578, 1988.
- 34 - George TK, di Sant'Agnese PA, Bennett JM: Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 56:1034-1038, 1985.
- 35 - Gerstein R, Siegel BM: Merkel cell tumor. *NY State J Med* 86:104-106, 1986.
- 36 - Gloor F, Heitz PhU, Hofmann E, et al: Das neuroendocrine Merkel zellkarzinom der Haut. *Schweiz Med Wochenschr* 112:141-148, 1982.
- 37 - Goepfert H, Remmier D, Silva E, Wheeler B: Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 110:707-712, 1984.
- 38 - Gomez LG, Silva EG, DiMaio S, Mackay B: Association between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma and squamous carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 7:171-177, 1983.

- 39 - Gottschaldt K-M, Vahle-Hinz C: Merkel cell receptors: structure and transducer function. *Science* 214:323-326, 1981.
- 40 - Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B et al: Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 12:768-772, 1988.
- 41 - Gould VE, Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV: Neuroendocrine carcinomas of the skin: light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol* 1:499-509, 1980.
- 42 - Gould VE, Lee I, Hammar SP: Neuroendocrine skin carcinoma coexpressing cytokeratin and neurofilament proteins. *Ultrastruct Pathol* 9:83-90, 1985.
- 43 - Gould VE, Moll R, Moll I, et al: Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, displasias, and neoplasms. *Lab Invest* 52:334-353, 1985.
- 44 - Gould VE, Wiedenmann B, Lee I, et al: Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. *Am J Pathol* 126:243-257, 1987.
- 45 - Green WR, Linnoila RI, Triche TJ: Neuroendocrine carcinoma of skin with simultaneous cytokeratin expression. *Ultrastruct Pathol* 6:141-152, 1984.
- 46 - Gu J, Polak JM, van Noorden S, et al: Immunostaining of neuro-specific enolase as a diagnostic tool for Merkel cell tumors. *Cancer* 52:1039-1043, 1983.
- 47 - Gu J, Polak JM, Tapia FJ, et al: Neuron-specific enolase in the Merkel cells of mammalian skin. The use of specific antibody as a single and reliable histologic marker. *Am J Pathol* 104:63-68, 1981.
- 48 - Halata Z. The Mechanoreceptors of the mammalian skin. Ultrastructure and morphological classification. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol* 50:1-77, 1975.
- 49 - Halata Z, Munger BL: the sensory innervation of primate eyelid. *Anat Rec* 198:657-670, 1980.
- 50 - Halioua B, Ortonne JP: les carcinomes neuroendocrines cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 115:1305-1322, 1988.

- 51 - Hall PA, D'Ardenne AJ, Butler MG, et al: Cytokeratin and laminin immunostaining in the diagnosis of cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) tumours. *Histopathology* 10:1179-1190, 1986.
- 52 - Haneke E: Electron microscopy of Merkel cell carcinoma from formalin-fixed tissue. *J Am Acad Dermatol* 12:487-492, 1985.
- 53 - Hartschuh W, Weihe E: Fine structural analysis of the synaptic junction of Merkel cell-axon complexes. *J Invest Dermatol* 75:159-165, 1980.
- 54 - Hartschuh W, Weihe E: Multiple messenger candidates and marker substances in the mammalian Merkel cell-axon complex: a light and electron microscopic study. *Progr Brain Res* 74:181-187, 1988.
- 55 - Hartschuh W, Weihe E, Yanaihara N, Reinecke M: Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals: evidence for a neuromodulator function of the Merkel cell. *J Invest Dermatol* 81:361-364, 1983.
- 56 - Hashimoto K : Ultrastructure of the human toenail. I. Proximal nail matrix. *J Invest Dermatol* 56:235-246, 1971.
- 57 - Hashimoto K: The fine structure of the Merkel cell in human oral mucosa. *J Invest Dermatol* 58:381-387, 1972.
- 58 - Hayes MMM, Sacks S: Merkel cell tumour of the eyelid. *South Afr Med J* 77:112-113, 1990.
- 59 - Hellner D, Meyer-Pannwitt U, Rose R, et al: Klinil und Therapie des Merkelzelltumors-Bericht über 4 eigene Fälle sowie Literaturübersicht. *Langenbecks Arch Chir* 373:173-181, 1988.
- 60 - Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, et al: Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 207:201-207, 1988.
- 61 - Högler H, Kerl H, Lackinger E, et al: The intermediate filament cytoskeleton of cutaneous neuroendocrine carcinoma (Merkel cell tumor). Immunohistochemical and biochemical analyses. *Virchows Arch (A)* 406:339-350, 1985.
- 62 - Hortsman E: Die Haut zu: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Haut und Sinnesorgane, Vol. III/3, V. Mollendorf ed. Springer, Berlin, PP:1-276, 1957.

- 63 - Illy G, Duplay H, El Baze P, et al: les carcinomes neuroendocrines cutanés: à propos d'un cas. *Ann Dermatol Venereol* 110:525-535, 1983
- 64 - Iwasaki H, Mitsui T, Kikuchi M, et al: Neuroendocrine carcinoma (trabecular carcinoma) of the skin with ectopic ACTH production. *Cancer* 48:753-756, 1981.
- 65 - Johannessen JV, Gould VE: Neuroendocrine carcinoma associated with calcitonin production: a Merkel cell carcinoma? *Hum Pathol* 11:586-588, 1980.
- 66 - Jones CS, Tyring SK, Lee PC, Fine J-D: Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne. *Arch Dermatol* 24:110-113, 1988.
- 67 - Katenkamp D, Wätzig V: Multiple neuroendocrine carcinomas (so-called Merkel cell tumours) of the skin. Report on two cases with unique clinical course. *Virchows Arch (A)* 404:403-411, 1984.
- 68 - Kawamura T, Nishiyama S, Ikeda S, Tajima K: the human haarscheibe, its structure and function. *J Invest Dermatol* 42:87-90, 1964.
- 69 - Kim SU, Mansurovshy EB; Benitez HH, and Murray MR: Histochemical studies of the intranuclear rodlet in neurons of chicken sympathetic and sensory ganglia histochemistry 24:33-40, 1970.
- 70 - Kirkham N, Cole MD: Merkel cell carcinoma: a malignant neuroendocrine tumour of the eyelid. *Br J Ophthalmol* 67:600-603, 1983.
- 71 - Kirkham N, Isaacson P: Merkel cell carcinoma: a report of three cases, with neurone-specific enolase activity. *Histopathology* 7:251-259, 1983.
- 72 - Knox SJ, Kapp DS: Hyperthermia and radiation therapy in the treatment of recurrent Merkel cell tumors. *Cancer* 62:1479-1486 1988.
- 73 - Kröll MH, Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. Further clinicopathologic and morphologic study. *Arch Pathol Lab Med* 106:404-408, 1982.
- 74 - Karosumik K, Kurosumiv, Imove K: Morphological and morphometric studies with the electron microscope on the Merkel cells and associated nerve terminals of normal and denervated skin *Arch Histol Jpn* N°42, 243(P), 1979.

- 75 - Lamping K, Fischer MJ, Vareska G, et al: A Merkel cell tumor of the eyelid. *Ophthalmology* 90:1399-1402, 1983.
- 76 - Leff EL, Brooks JSJ, Trojanowski JQ: Expression of neurofilament and neuron-specific enolase in small cell tumors of skin using immunohistochemistry. *Cancer* 56:625-631, 1985.
- 77 - Lehto V-P, Mietinen M, Virtanen I: A dual expression of cytokeratin and neurofilaments in bronchial carcinoid cells. *Int J Cancer* 35:421-425, 1985.
- 78 - Leong AS-Y, Dixon BR: Bidirectional differentiation in a large cell pleomorphic primary endocrine carcinoma of the skin (a variant of malignant Merkel cell tumour). *Pathology* 32:256-261, 1986.
- 79 - Leong AS-Y, Milios J: Cytokeratin distribution in Merkel cell tumor of the skin (Letter). *Hum Pathol* 32:308-309, 1987.
- 80 - Leong AS-Y, Phillips GE, Pieterse AS, Milios J: Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). A histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. *Pathology* 32:393-399, 1986.
- 81 - Lieb W, Moll R, Rumpelt HJ: Merkelzellkarzinom des Oberlides. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 190:511-513, 1987.
- 82 - Macadam RF: An electron-microscopic study of basal cell carcinoma. *J Pathol* 126:149-156, 1978.
- 83 - Madelain J, Turut P, Bego B, et al: Localisation palpébrale primitive du carcinome trabéculaire à cellules de Merkel (1 cas). *Bull Soc Ophthalmol Fr* 89:311-314, 1989.
- 84 - Mahrle G, Orfanos CE: Merkel cells as human cutaneous neuroreceptor cells. Their presence in dermal neural corpuscles and in the external hair root sheath of human adult skin. *Arch Dermatol Forsch* 251:19-26, 1974.
- 85 - Mamalis N, Medlock RD, Holds JB, et al: Merkel cell tumor of the eyelid: a review and report of an unusual case. *Ophthalmic Surg* 20:410-414, 1989.
- 86 - Masuda T, Ikeda S, Tajima K, Kawamura T: Neuron-specific enolase (NSE): a specific marker for Merkel cells in human epidermis. *J Dermatol* 13:67-69, 1986.

- 87 - McGavran MH:"Chromaffin" cell:electron microscopic identification in the human dermis.Science 145:275-276,1964.
- 88 - McMahon JT,Tubbs RR,Bergfeld WF,et al:Ultrastructural and immunomorphologic study of perinuclear filaments in Merkel cell tumors. Cleve Clin Q 52:103-110,1985.
- 89 - Mearow KM, Diamond J:Merkel cells and the mechanosensitivity of normal and regenerating nerves in *Xenopus* skin.Neuroscience 26:695-708,1988.
- 90 - Meland NB,Jackson IT:Merkel cell tumor:diagnosis,prognosis, and management. Plast Reconstr Surg 77:632-638,1986.
- 91 - Merkel F:Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. Arch Mikrosk Anat 11:636-652,1875.
- 92 - Mérot Y,Carraux P,Didierjean L,Saurat J-H:Merkel cells do not express bullous pemphigoid antigen. Dermatologica 172:69:76, 1986.
- 93 - Mérot Y,Carraux P,Saurat JH:Human dermal neuroendocrine cells (so-called dermal Merkel cells):a further observation.Arch Dermatol Res 278:255-257,1986.
- 94 - Mérot Y,Carroux P,Saurat JH.Merkel cells mitoses in vibrissae: an ultrastructural study.J Anat 153:241-244,1987.
- 95 - Mérot Y,Margolis RJ,Dahl D,et al:Coexpression of neurofilament and keratin proteins in cutaneous neuroendocrine carcinoma cells. J Invest Dermatol 86:74-77,1986.
- 96 - Mérot Y,Saurat J-H:Proliferation of Merkel cells in the skin (Letter). Acta Derm Venereol (Stockh) 68:366-367,1988.
- 97 - Michels S, Swanson PE,Robb JA,Wick MR:Leu-7 in small cell neoplasms. An immunohistochemical study with ultrastructural correlations. Cancer 60:2958-2964,1987.
- 98 - Miettinen M,Lehto V-P,Virtanen I,et al: Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma):ultrastructural and immunohistochemical demonstration of neurofilaments. Ultrastruc Pathol 4:219-225,1983.
- 99 - Mihara M, Hashimoto K, Ueda K, Kumakiri M:The specialized junctions between Merkel cell and neurite:an electron microscopic study. J Invest Dermatol 73:325-334,1979.

- 100 - Moll I, Moll R, Franke WW: Formation of epidermal and dermal Merkel cells during human fetal skin development. *J Invest Dermatol* 87:779-787, 1986.
- 101 - Moll R, Osborn M, Hartschuh W, et al: Variability of expression and arrangement of cytokeratin and neurofilaments in cutaneous neuroendocrine carcinomas (Merkel cell tumors): immunocytochemical and biochemical analysis of twelve cases. *Ultrastruct Pathol* 10:473-495, 1986.
- 102 - van Muijen GNP, Ruitter DJ, van Leeuwen C, et al: Cytokeratin and neurofilament in lung carcinomas. *Am J Pathol* 116:363-369, 1984.
- 103 - van Muijen GNP, Ruitter DJ, Warnaar SO: Intermediate filaments in Merkel cell tumors. *Hum Pathol* 16:590-595, 1985.
- 104 - van Muijen GNP, Warnaar SO, Ponc M: Differentiation related changes of cytokeratin expression in cultured keratinocytes and in fetal, newborn, and adult epidermis. *Exp Cell Res* 171:331-345, 1987.
- 105 - Munger BL: the intra epidermal innervation of the snout skin of the opossum. A light and electron microscope study with observations on the nature of Merkel's tastzellen. *J cell Biol* 26:79-97, 1965.
- 106 - Munger BL: specificity in the development of sensory receptors in primate oral mucosa. In: development of upper respiratory anatomy and function. JF Bosma and J Showacre eds. US Government printing office, Washington, PP 96-120, 1976.
- 107 - Munger BL, Halata Z: the sensorineural apparatus of the human eyelid. *Am J Anat* 170:181-204, 1984.
- 108 - Mustakallio KK, Kiistala U: Electron microscopy of Merkel's "Tastzelle", a potential monoamine storing cell of human epidermis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 47:323-326, 1967.
- 109 - Ness KH, Morton TH, Dale BA: Identification of Merkel cells in oral epithelium using antikeratin and antineuroendocrine monoclonal antibodies. *J Dent Res* 66:1154-1158, 1987.
- 110 - Noyori S, Noyori C, Tomonaga M, Ohta Y: A Merkel cell tumor of the eyelid. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 91:776-784, 1987.

- 111 - Nurse CA, Mearow KM, Holmes M, et al: Merkel cell distribution in the epidermis as determined by quinacrine fluorescence. *Cell Tissue Res* 228:511-524, 1983.
- 112 - O'Brien PC, Denham JW, Leong AS-Y: Merkel cell carcinoma: a review of behaviour patterns and management strategies. *Aust NZ J Surg* 57:847-850, 1987.
- 113 - Ochiai T, Suzuki H: Fine structural and morphometric studies of the Merkel cell during fetal and postnatal development. *J Invest Dermatol* 77:437-443, 1981.
- 114 - Ono T, Mah K, Hu F: Dermal Merkel cells in the nevus of Ota and leopard syndrome. *J Am Acad Dermatol* 11:245-249, 1984.
- 115 - Ortonne JP, Darmon M: Merkel cells express desmosomal proteins and cytokeratins. *Acta Dermatol Venereol* 65:161-164, 1985.
- 116 - Ortonne JP, Petchot-Bacque JP, Verrando P, et al: Normal Merkel cells express a synaptophysin-like immunoreactivity. *Dermatologica* 177:1-10, 1988.
- 117 - Pajor L, Balazs M, Balogh J, et al: Ultrastructural, lectin histochemical and immunohistological observations on Merkel cell tumors. *Pathol Res Pract* 321:45-49, 1986.
- 118 - Pilotti S, Rilke F, Bartolli C, Grisotti A: Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 6:3263-3273, 1988.
- 119 - Pilotti S, Rilke F, Lombardi L: Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Am j Surg Pathol* 6:243-254, 1982.
- 120 - Pinkus F: Über einen bisher unbekanntes Nebenapparat am Haarsystem des Menschen: Haarscheiben. *Dermatol Z* 9:465-499, 1902.
- 121 - Pinkus F: Die Haarscheibe. *Jodassohn's Handbuch der Haut- und Geschlechts-Krankheiten*. P35, Vol 1, Part 1 Springer, Berlin 1927.
- 122 - Polly Purgason MD, Alberthornblass MD, Winston Harrison MD: Metastatic Merkel cell carcinoma to the eye. *Ophthalmology* Sept 91, Vol 98, N°9. P1432-1434.

- 123 - Pople IK: Merkel cell tumour of the face successfully treated with radical radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 14:79-81, 1988.
- 124 - Proença R, Santos MF, Cunha-Vaz JG: Primary neuroendocrine carcinoma of the eyelid, immunohistochemical and ultrastructural study. *Int Ophthalmol* 14:251-258, 1990.
- 125 - Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, et al: Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. *Cancer* 57:178-182, 1986.
- 126 - Rocamora A, Badia N, Vives R, et al: Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautier-like microabscesses. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 16:1163-1168, 1987.
- 127 - Rustin MHA, Chambers TJ, Levison DA, Munro DD: Merkel cell tumour: report of a case. *Br J Dermatol* 108:711-715, 1983.
- 128 - Salomon D, Carraux P, Mérot Y, Saurat JH: Pathway of granule formation in Merkel cells: an ultrastructural study. *J Invest Dermatol* 89:362-365, 1987.
- 129 - Santa Cruz DJ, Bauer EA: Merkel cells in the outer follicular sheath. *Ultrastruct Pathol* 3:59-63, 1982.
- 130 - Saurat JH, Chavaz P, Carraux P, Didierjean L: A human monoclonal antibody reacting with Merkel cells: Immunofluorescence, immunoperoxidase, and immunoelectron microscopy. *J Invest Dermatol* 81:249-253, 1983.
- 131 - Saurat JH, Didierjean L, Skalli O, et al: The intermediate filament proteins of rabbit normal epidermal Merkel cells are cytokeratins. *J Invest Dermatol* 83:431-435, 1984.
- 132 - Searl SS, Boynton JR, Markowitch W, di Sant'Agnese PA: Malignant Merkel cell neoplasm of the eyelid. *Arch Ophthalmol* 102:907-911, 1984.
- 133 - Sibbey RK, Dahl D: Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. II. An immunocytochemical study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 9:109-116, 1985.
- 134 - Sibbey RK, Dehner LP, Rosai J: Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 9:95-108, 1985.

- 135 - Sidhu GS, Mullins JD, Feiner H, et al: Merkel cell neoplasms. Histology, electron microscopy, biology, and histogenesis. Am J Dermatopathol 2:101-119, 1980.
- 136 - Silva EG, Mackay B, Goepfert H, et al: Endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). Pathol Annu 19;2:1-30, 1984.
- 137 - Silva EG, Ordonez NG, Lechago J: Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin. Am J Clin Pathol 81:558-562, 1984.
- 138 - Smith KR Jr: The ultrastructure of the human hairscheibe and Merkel cell. J Invest Dermatol 54:150-159, 1970.
- 139 - Smith KR Jr: The hairscheibe. J Invest Dermatol 69:68-74, 1977.
- 140 - Sun C-CJ, Toker C, Potok JW: Sweat gland tumor with glandular and spindle cell features. Arch Dermatol 119:330-333, 1983.
- 141 - Tang C-K, Nedwich A, Toker C, Zaman ANF: Unusual cutaneous carcinoma with features of small cell (oat-cell like) and squamous cell carcinomas. A variant of malignant Merkel cell neoplasm. Am J Dermatopathol 4:537-548, 1982.
- 142 - Tang C-K, Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. Cancer 42:2311-2321, 1978.
- 143 - Tazawa T, Ito M, Okuda C, Sato Y: Immunohistochemical demonstration of simple epithelia-type keratin intermediate filament in a case of Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol 123:489-492, 1987.
- 144 - Tennwall J, Björklund A, Johansson L, Akermann M: Merkel cell carcinoma: management of primary, recurrent and metastatic disease. A clinicopathological study of 17 patients. Eur J Surg Oncol 15:1-9, 1989.
- 145 - Tero Kivelä, MD and Ahti Tarkkanen MD: The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periorcular region. Survey of Ophthalmology, Vol 35, N°3, Nov. Déc 1990. P171-187.
- 146 - Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 105:107-110, 1972.

- 147 - Tyring SK, Lee PC, Omura EF, Green LK, Merot Y: Recurrent and metastatic cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mimicking angiosarcoma. *Arch Dermatol* 123:1368-1370, 1987.
- 148 - Vaigrot P, Pisani A, Darmon YM, Ortonne JP: The majority of epidermal Merkel cells are non-proliferative: a quantitative immunofluorescence analysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 67:517-520, 1987.
- 149 - Voigt JJ, Alsaati T, Gorguet B, et al: Carcinome à cellules de Merkel de la peau. Etude anatomo-clinique, ultrastructurale et immunohistochimique de 14 cas. *Ann Pathol* 5:195-203, 1985.
- 150 - Wang M, McGrew W, Wofford B, Patel J, Dunn GD: Merkel cell tumor with liver metastases: presentation as fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 80:376-380, 1985.
- 151 - Warner TFCS, Uno H, Hafez GR, et al: Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. *Cancer* 52:238-245, 1983.
- 152 - Wätzig V, Katenkamp D: Disseminierte neuroendokrine Karzinome der Haut - eine kutane Merkiomatose. Bericht über zwei Fälle. *Z Hautkr* 62:1105-1112, 1987.
- 153 - Weiler R, Fischer-Colbrie R, Schmid KW, et al: Immunological studies on the occurrence and properties of chromogranin A and B and secretogranin II in endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 12:877-884, 1988.
- 154 - Wick MR, Goehner JR, Scheithauer BW, et al: Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors). A clinical, histologic, and ultrastructural study of thirteen cases. *Am J Clin Pathol* 79:6-13, 1983.
- 155 - Wick MR, Millns JL, Sibley RK, et al: Secondary neuroendocrine carcinomas of the skin. An immunohistochemical comparison with primary neuroendocrine carcinoma of the skin ("Merkel cell" carcinoma). *J Am Acad Dermatol* 13:134-142, 1985.
- 156 - Wick MR, Thomas JR, Scheithauer BW, Jackson IT: Multifocal Merkel's cell tumors associated with a cutaneous dysplasia syndrome. *Arch Dermatol* 119:409-414, 1983.

- 157 - Wiedenmann B, Franke WW: Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38.000 characteristic of presynaptic vesicles. Cell 41:1017-1026, 1985.
- 158 - Wilson BS, Lloyd RV: Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. Am J Pathol 115:458-468, 1984.
- 159 - Winkelmann RK. Cutaneous nerves, ultrastructural of normal and abnormal skin. Ed Zelickson AS, Lea and Febiger, Philadelphia PP 203-227, 1967.
- 160 - Winkelmann RK, Breathnach AS: The Merkel cell. J Invest Dermatol 60:2-15, 1973.
- 161 - Winkler H: the composition of adrenal chromaffin granules: an assessment of controversial results, neuroscience 1:65-80, 1976.
- 162 - de Wolf-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V: A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. Cancer 46:1810-1816, 1980.
- 163 - Wong SW, Dao AH, Glick AD: Trabecular carcinoma of the skin: a case report. Hum Pathol 12:838-840, 1981.
- 164 - Wynne CJ, Kearsley JH: Merkel cell tumor. A chemosensitive skin cancer. Cancer 62:28-31, 1988.
- 165 - Zak FG, Lawson W, Statsinger AL, et al: Intracellular amyloid in trabecular (Merkel cell) carcinoma of skin: ultrastructural study. Mt. Sinai J Med 49:46-54, 1982.
- 166 - Zakzouk MS, Ramsay AD, Buchanan G: Merkel cell tumour of the skin. J Laryngol Otol 100:561-572, 1986.
- 167 - Zimmerman KW: über einige Formverhältnisse der Haarfollikel des Menschen ; Z. Zellforsch Miler Anat. 38:503-533, 1935.

TABLE DES MATIERES

I N T R O D U C T I O N.....	P 14
I LA CELLULE DE MERKEL NORMALE.....	P 17
A - DISTRIBUTION DANS LE CORPS HUMAIN.....	P 18
<u>1 - Epiderme et muqueuses.....</u>	<u>P 18</u>
<u>2 - Annexes épidermiques.....</u>	<u>P 21</u>
<u>3 - Agrégats spécialisés.....</u>	<u>P 22</u>
<u>4 - Les cellules de MERKEL dermiques.</u>	<u>P 25</u>
B - METHODES D'IDENTIFICATION SPECIFIQUES..	P 28
<u>1 - Caractéristiques</u>	
<u>ultrastructurales.....</u>	<u>P 28</u>
<u>2 - Caractéristiques</u>	
<u>immunohistochimiques.....</u>	<u>P 35</u>
C - ORIGINE ET FONCTION.....	P 43
II LES CARCINOMES A CELLULES DE MERKEL.....	P 52
A - INCIDENCE ET DEMOGRAPHIE.....	P 53
<u>1 - Age et sexe.....</u>	<u>P 53</u>
<u>2 - Localisation.....</u>	<u>P 57</u>

B - PRESENTATION CLINIQUE.....	P 61
C - DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE.....	P 64
<u>1 - Microscopie optique.....</u>	P 64
<u>2 - Les caractéristiques tinctoriales</u> <u>spéciales.....</u>	P 76
<u>3 - Microscopie électronique.....</u>	P 77
<u>4 - Profil antigénique.....</u>	P 83
D - ORIGINE ET HISTOGENESE.....	P 90
E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	P 95
<u>1 - Lymphome malin.....</u>	P 98
<u>2 - Carcinome microcellulaire</u> <u>bronchique.....</u>	P 100
<u>3 - Tumeurs carcinoïdes.....</u>	P 101
<u>4 - Carcinome sébacé.....</u>	P 102
F - PRONOSTIC.....	P 104

G - TRAITEMENT.....	P 114
<u>1 - Maladie localisée.....</u>	P 114
A - CHIRURGIE.....	P 114
B - RADIOTHERAPIE.....	P 116
C - ATTEINTE GANGLIONNAIRE.....	P 118
D - CHIMIOOTHERAPIE ET HYPERTHERMIE.....	P 119
<u>2 - Métastases régionales ganglionnaires.....</u>	P 120
<u>3 - Métastases extra-régionales.....</u>	P 121
III CAS CLINIQUE.....	P 124
C O N C L U S I O N.....	P 137
A N N E X E S.....	P 141
- Figure 1.....	P 142
- Figure 2.....	P 143
- Figure 3.....	P 144
- Figure 4.....	P 145
- Photographie 1.....	P 147
- Photographie 2.....	P 148
- Photographie 3.....	P 149
B I B L I O G R A P H I E.....	P 150

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis 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.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RÉSUMÉ

Les cellules de MERKEL sont des cellules de l'épiderme et de la gaine externe des follicules pileux, probablement d'origine épithéliale, qui partagent des caractéristiques ultrastructurales avec les cellules neuroendocrines, et sont trouvées en association avec des récepteurs tactiles. Dans les paupières, elles se rencontrent isolément dans l'épiderme et dans la gaine externe des poils et des cils, ainsi que dans les macules tactiles spécialisées alternant avec ces derniers. Leur aspect en microscopie électronique et leurs caractéristiques antigéniques incluent les granules à corps dense, les bâtonnets intra-nucléaires, les processus épineux, et une réaction positive pour des cytokératines spécifiques, la desmoplakine, l'énolase neuronale spécifique, la chromogranine, et la synaptophysine.

Le carcinome à cellules de MERKEL se développe probablement à partir d'une cellule souche qui donne naissance aux kératinocytes et aux cellules de MERKEL. Environ un dixième des carcinomes à cellules de MERKEL se rencontrent dans la paupière et la région périoculaire. Ce sont des lésions bombantes proches de la marge palpébrale des patients assez âgés, érythémateuses, avec des télangiectasies. Le diagnostic repose sur la présence fréquente de neuro filaments et d'agrégats paranucléaires de filaments intermédiaires, en plus des caractéristiques typiques des cellules de MERKEL normales. La tumeur mime souvent un lymphome ou un carcinome indifférencié et envahit fréquemment les vaisseaux lymphatiques. Un tiers des carcinomes à cellules de MERKEL récidivent, presque deux tiers donnent naissance à des métastases ganglionnaires régionales, et plus de la moitié produisent des métastases à distance, et aboutissent au décès. Le traitement initial doit être prompt et agressif avec résection large et irradiation post-opératoire systématique. Bien que les lésions métastatiques répondent souvent à la radiothérapie et aux drogues cytostatiques, ces traitements sont principalement palliatifs.

MOTS CLÉS :

- MERKEL (tumeur de)
- tumeur palpébrale
- récepteur tactile
- carcinome neuroendocrine
- carcinome microcellulaire
- tumeur dermique