



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية.

République Algérienne Démocratique et Populaire.

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج.

Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون.

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la terre et de L'Univers.

قسم العلوم البيولوجية.

Département des Sciences Biologiques.



Mémoire

En vue de L'obtention du Diplôme de Master
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Biochimie.

Intitulé :

**Profil épidémiologique, histo-immunopathologique
des tumeurs neuroendocrines dans la région de
Bordj Bou Arreridj**

Présenté Par :

BAHI Dounya & CHELLAKH Khadidja

Soutenu le : 06/07/2022 à 15h00

Président : BOUMERFEG Sabah Pr Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

Encadrant : ROUAIGUIA Nadia MAA Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

Examineur : BELKASMI Farida MCB Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

Année Universitaire 2021/2022

REMERCIEMENT

*Avant tout je remercie **Allah** le tout puissant de nous avoir accordé la foi, le courage, la santé et les moyens de conception de ce modeste travail.*

Je remercie toute l'équipe pédagogique de l'université de Mohamed El Bachir El Ibrahimi - BBA pour avoir assuré la bonne et adéquate formation pour des génération de cadres pour notre cher pays.

Mes remerciements les plus respectueux aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail.

Nos vifs sincères remerciements à Madame BOUMERFEG Sabah pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider ce jury.

Nos vifs sincères remerciement à Mademoiselle BELKASMI Farida d'avoir accepté d'examiner ce travail.

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadreur Madame **ROUAIGUIA Nadia** pour avoir proposé ce thème, de nous encadrer, mais aussi pour ses conseils, sa disponibilité et sa patience aux cours de notre recherche. Elle a partagé ses connaissances et expériences dans ce milieu, tout en m'accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de ce travail.*

Nous remercions tous les enseignants de notre promotion.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciement au Dr TAYBI. S médecin chef du laboratoire d'analyse d'anatomie et cytologie pathologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar- BBA ainsi que tous les médecins pathologistes et toute l'équipe des techniciennes pour l'accueille et pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

Enfin nous remercions nos familles surtout nos parents.

Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma perle, ma très chère mère.

A ma force, mon plus cher papa.

A ceux qui m'ont donné la vie.

A ceux qui m'ont donné l'amour, le courage, la confiance et m'ont aidé pour mieux avancer durant toute ma vie.

A ceux qui m'ont toujours tout donné sans rien compter

Que dieu les protèges et les gardes pour moi.

A mon Fiancé, Tariq Mercie infiniment pour les

efforts que tu as fournis pour moi.

A mes chères sœurs, A mes frères.

Que dieu le tout puissant, renforce notre fraternité et vous accorde longue vie, prospérité et bonheur .

A toute ma famille maternelle et paternelle.

A mon encadreur M^{me} ROUAIGUIA Nadia.

A tous mes enseignants toute au long de mes études .

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dounya

Dédicace

J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail :

*A celle qui m'a donnée l'amour et l'affection, ma chère
maman, ZOHRRA que Dieu nous la garde en bonne santé.*

*A celui qui a toujours été mon appui moral, mon cher père,
HOCINE, que Dieu le garde pour nous.*

*A mon mari, OMAR MAROUF Merci infiniment pour les
efforts que tu as fournis pour moi, Ton soutien moral et ta
compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles,
symbole de patience et de sympathie.*

*A mon petit ONGE, mon fils ALI ISHAKE mon rayon de soleil et la raison de tous
mes efforts, que Dieu ta bénisse !*

*A ma belle-famille, surtout mon beau-père MAROUF ALI je vous remercie pour vos
conseils, et votre soutien moral, durant tout mon cycle.*

*A mes très chers frères et sœurs, je vous remercie infiniment pour vous encouragement et
vous soutien aux moments difficile.*

En fin, à toutes les personnes chères que je n'ai pas citées.

Khadija

TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des photos	
Glossaire	
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
I. LE SYSTEME NEUROENDOCRINE	2
I.1. Structure	2
I.2. Origine embryologique	3
I.3. Localisations anatomiques	3
I.4. Fonctions du système neuroendocrine	4
I.5. Détection des cellules neuroendocrines	4
I.5.1. Les marqueurs généraux	4
I.5.2. Les marqueurs spécifiques de la sécrétion tumorale	5
II. LES TUMEURS NEUROENDOCRINES	5
II.1. Développement et progression des TNE	5
II.2. Les différents types de tumeurs neuro-endocrines	6
II.2.1. Les tumeurs neuroendocrines « TNE » digestives	6
II.2.1.1. Epidémiologie	7
II.2.1.2. Etiopathogénie	7
II.2.1.2.1. Prédisposition génétique	8
II.2.1.2.2. Facteurs hormonaux	8
II.3. Classifications des tumeurs neuroendocrines	8
II.4. Éléments du diagnostic des tumeurs neuroendocrines	10
II.4.1. Manifestations cliniques	10
II.4.2. Manifestations biologiques	10
CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES	11

I.PRESENTATION DE SITES D'ETUDES.....	11
I.1.Description de la région.....	11
I.2.Présentation du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital.....	11
II.MATERIEL ET METHODES.....	12
II.1.Étude épidémiologique.....	12
II.1.1.Recueil de donnés.....	12
II.1.2.Patients.....	13
II.2.Étude anatomopathologique.....	13
II.2.1.Étude histologique.....	14
II.2.1.1.La macroscopie: mensuration et description des pièces.....	14
II.2.1.2.La microscopie.....	14
II.2.2.L'étude immunohistochimique.....	20
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION.....	25
I.RESULTATS RELATIFS A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	25
I.1.Répartition des cas de TNE selon l'année.....	25
I.2.Répartition des cas de TNE selon le sexe.....	26
I.3.Répartitions des cas de TNE selon l'âge.....	27
I.4.Répartition des cas de TNE selon le siège.....	28
I.5.Répartition des cas de TNE selon le type histologique (OMS 2010).....	29
II. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	30
II.1.Étude histologique.....	30
II.1.1.Étude histologique des coupes de l'intestin grêle.....	31
II.1.2.Étude histologique des coupes de l'appendice.....	32
II.1.3.Étude histologique des coupes du foie.....	33
III. Étude immunohistochimique.....	35
III.1.Étude immunohistochimique des coupes de l'intestin grêle.....	35
III.2.Étude immunohistochimique des coupes de l'appendice.....	35
III.3.Étude immunohistochimique des coupes du foie.....	36

CHAPITRE 4 : CONCLUSION	37
Références Bibliographiques	39
Annexes	
Résumés (Français, Arabe et Anglais)	

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotropie Hormone (Hormone Adrénocorticotrope).

AC : Anticorps.

Ag : Antigène.

AJCC : American Joint Committee on Cancer (Comité Mixte Américain sur le Cancer).

BBA : Bordj Bou Arreridj.

Cellule NE : Cellule Neuroendocrine.

Cg A : Chromogranine A.

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide (Peptide Relié au Gène Calcitonine).

CNE : Carcinome Neuroendocrine.

CNPD : Carcinome Neuroendocrine Peu Différencié.

DAB : 3,3' Diaminobenzidine.

ECL : Entérochromaffines-Like.

ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society (Société Européenne des TNE).

FSH : Follicule Stimulating Hormone (Hormone de Stimulation Folliculaire).

GH-RH : Growth Hormone Releasing Hormone (Hormone Libérant l'Hormone de Croissance).

GH : Growth Hormone (Hormone de Croissance).

HE : Hématoxyline-Eosine.

HRP : Horseradish Peroxydase (Peroxydase de Raifort).

IHC : Immunohistochimie.

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante).

MIP: Macrophage inflammatory Protein (Protéines inflammatoires des macrophages).

MO : Microscopie Optique.

NPY : Neuropeptide Y.

NSE : Neuron-Specific Enolase (Enosolase Spécifique des Neurones).

N-CAM : Neural Cell-Adhesion Molecule (Molécule d'Adhésion aux Cellules Neurales).

NEM-1 : Néoplasie Endocrine Multiple 1.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PRL : Prolactine.

PP : Polypeptide Pancréatique.

PBS : Phosphate - Buffered Saline.

SNED : Système Neuroendocrine Diffus ou Disséminé.

Syn : Synaptophysine.

SAOM : Société Algérienne d'Oncologie Médicale.

TNE : Tumeurs Neuroendocrine.

TSH : Hormone Synthétisé dans l'Hypophyse.

TED : Tumeur Endocrine Digestive.

TNM : Tumeur Node Métastase.

TND : Tumeur Neuroendocrine Digestive.

USA : Etats Unis Américains.

UICC : Union for international Cancer Control (Union Internationale Contre De Cancer.)

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide (Peptide Intestinal Vasoactif).

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de Croissance Endothéliale vasculaire).

5HIAA : 5-Hydroxyindol-Acétique Acide (Acide 5-Hydroxyindol-Acétique).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Sièges et principaux produits de sécrétion des cellules NE.....	2
Tableau II: Siège des principaux syndromes sécrétoires.....	6
Tableau III: Grade histologique des tumeurs neuroendocrines.....	9
Tableau IV: Classification TNM des TND proposée par l'European Neuroendocrine Tumor Society.....	9
Tableau V: Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE.....	10

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Principaux sièges des cellules neuroendocrines	3
Figure 02: Principaux sièges des TNE	7
Figure 03: Localisation géographique de la wilaya de Bordj Arreridj.....	11
Figure 04: Principe de l'immunohistochimie.....	20
Figure 05: Répartition des cas selon l'année.....	25
Figure 06: Répartition des cas selon le sexe	26
Figure 07: Répartitions des cas selon l'âge.....	27
Figure 08: Répartition des cas selon le Siège.....	28
Figure 09: Répartition des cas selon le type histologique.....	30

LISTE DES PHOTOS

Photo 01 : Étude macroscopique des pièces opératoires.....	14
Photo 02 : Automate à inclusion Leica TP 1020.....	16
Photo 03 : (A) Appareil d'enrobage SLEE MPS/P et (B) Plaque à congélation SLEE MPS/C.....	17
Photo 04 : Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides.....	17
Photo 05 : Réalisation des coupes.....	18
Photo 06 : Automate de coloration LEICA ST 4040.....	19
Photo 07 : (A) Montage des lames, (B) Obtention des lames colorées et (C) Observation microscopique.....	19
Photo 08 : Démasquage antigénique.....	21
Photo 09 : Blocage des peroxydase endogènes.....	22
Photo 10 : application de l'anticorps primaire.....	22
Photo 11 : Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe Ag/Ac1/Ac2.....	23
Photo 12 : Contre-coloration.....	24
Photo 13 : Montage et l'observation microscopique.....	24
Photo 14 : Micrographies d'une coupe histologique d' un intestin grêle sains. Coloration HE (Gx10).....	31
Photo 15 : Coupe d'une tumeur neuroendocrine intestinal en HE.....	31
Photo 16 : Micrographies d'une Coupe histologique de l'appendice sain (HE).....	32
Photo 17 : Micrographies d'une Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié.....	33
Photo 18 : Micrographies d'une Coupe histologique du foie sain coloration en HE.....	34
Photo 19 : Micrographies d'une Coupe histologique d'une TNE du foie en HE.....	34
Photo 20 : Révélation immunohistochimique de synaptophysine et chromogranine A (Gx40)....	35
Photo 21 : Révélation immunohistochimique de Ki67 (Gx40).....	36
Photo 22 : Révélation immunohistochimique de synaptophysine et CD56 (Gx40).....	36

GLOSSAIRE

Acide 5-Hydroxy-Indol-Acétique ou 5 HIAA : est un métabolite de la sérotonine qui est produite presque exclusivement par les TNE intestinales ,que l'on dose le plus souvent dans les urines recueillies dans un bocal et contenant de faibles doses d'acide pour faciliter la conservation.

Anatomopathologie: analyse au microscope des tissus retirés lors de la chirurgie ou d'une biopsie.

Biopsie: prélèvement d'un fragment de tissu de l'organisme afin d'effectuer un examen des cellules au microscope

Carcinoïde: tumeur endocrine bien différenciée ou produisant de la sérotonine.

Crête neurale : population de cellules souches migratrices spécifiques aux vertébrés qui génère un ensemble remarquablement diversité de types et de structures cellulaires.

Cytoplasme basophile : réfère à un cytoplasme qui a été coloré avec un colorant basique (soit l'hématoxyline le plus souvent). Les colorants basiques mettent en valeur les structures acides de la cellule, soit le noyau et les ribosomes, qui contiennent des acides nucléiques.

Cellules polyédriques : correspond à un polyèdre à trois dimensions qui constitue la "surface tridimensionnelle" d'un polytope de dimension supérieure.

Différenciation morphologique : signifie le degré de ressemblance des cellules néoplasiques à leurs homologues non néoplasiques. Les TNE bien différenciées présentent un aspect morphologique similaire aux cellules normales au contraire des TNE peu différenciées.

Embole vasculaire : est une particule qui se déplace dans les vaisseaux sanguins, soit dans les veines, soit dans les artères. La plupart des embolies sont des caillots de cellules sanguines.

Espaces de Kiernann : est formé de tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on trouve des vaisseaux sanguins (branches de la veine porte et de l'artère hépatique), des vaisseaux lymphatiques , et un ou plusieurs canaux biliaires à lumière arrondie et épithélium cubique ou prismatique.

Entérochromaffine-like : est une cellule du tube digestif qui contient des monoamines (comme la sérotonine, par exemple). Ces cellules donnent des réactions positives argentaffines et chromaffines ainsi qu'une fluorescence jaune caractéristique.

facteurs angiogéniques : l'angiogénèse est un processus cellulaire induisant la formation de vaisseaux sanguins dans une tumeur, elle favorise le développement de métastase, certains facteurs induisent cette néoformation de vaisseaux comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Grade Tumorale : se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cyto-nucléaires ou l'extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur.

Hypergastrinémie : augmentation anormale de la production de gastrine « hormone digestive » par les cellules endocrines, elle associées avec les tumeurs neuroendocrines digestives.

Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie pour 100 000 habitants et pour une période donnée (généralement 1 an).

Indice de prolifération Ki67 : pourcentage de cellules marquées par l'anticorps sur 2 000 cellules dans les zones de plus haute densité cellulaire.

Indice mitotique : nombre de cellules en mitose dans un tissu donné, par rapport au nombre total de cellules.

Marqueurs (tumoraux) : substances secrétées dans le sang par les tumeurs. Ils font partie de la surveillance et du suivi de l'évolution de la tumeur.

Métastases : foyer secondaire constitué de cellules cancéreuses qui ont migré par voie sanguine ou par voie lymphatique à partir d'un foyer primitif.

Néoplasie : vient du grec « néo » pour nouveau et « plisie » pour formation, correspond à la prolifération anormale à un nouveau tissu dit néoplasme aussi appelé tumeur.

Néoplasie endocrines multiple 1 (NEM-1) : est une maladie rare, définie par l'atteinte tumorale, chez le même sujet, d'au moins deux glandes endocrines affectant l'antéhypophyse, les parathyroïdes et le tissu endocrine duodéno-pancréatique, cette pathologie héréditaire

autosomique dominante est liée à la mutation du gène NEM1 codant pour la ménine et situé sur le chromosome 11q13.

Neurofibromatose de type 1: également appelée maladie de Recklinghausen. Maladie génétique de présentation clinique variable, avec des lésions cutanées et/ou osseuses, des tumeurs de la glande surrénale, des TE duodénales ou pancréatiques.

Nécrose : correspond à la mort anormale et non programmée d'une cellule ou d'un tissu, elle s'oppose donc à l'apoptose et caractérise un état pathologique.

Noyaux hyperchromatique : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou un augmentation du nombre de chromosomes, avec augmentation du rapport nucléo_cytoplasmique due à l'augmentation de la taille du noyau.

Somatostatine : hormone de l'organisme régulant de nombreuses sécrétions hormonales.

Sclérose tubéreuse de Bourneville : maladie génétique pouvant se manifester par des crises d'épilepsie, des adénomes de la face et des manifestations viscérales multiples.

Stroma : est un tissu conjonctif néoformé, fourni par l'hôte, non tumoral, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales. Il représente une modification du tissu conjonctif de soutien normal de l'organe, qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal.

Tumeur bien différencie : se dit d'un tissu tumoral dont les cellules sont proches voire similaires à la structure des cellules normales.

Tumeur peu différencie : se dit d'un tissu ou de cellules ayant peu de caractère morphologiques permettant de reconnaître son origine.

Tumeur Fonctionnelle : une tumeur est dite fonctionnelle lorsque le patient perçoit des symptômes en rapport avec les sécrétions hormonales.

Von Hippel-Lindau : maladie génétique pouvant entraîner des tumeurs vasculaires, des tumeurs endocrines du pancréas, des lésions rénales et des phéochromocytomes.

Veine centrolobulaire : est une veine appartenant au foie. Comme son nom l'indique, elle se situe au centre d'un lobule hépatique et reçoit le sang appauvri en provenance des capillaires sinusoides irriguant le lobule.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent une variété des tumeurs rares et particulières, originaires des cellules neuroendocrines dispersées dans tout l'organisme. Ces tumeurs sont très hétérogènes sur le plan clinique et sur le plan biologique ; elles peuvent être peu ou bien différenciées et présentent différents degrés de prolifération cellulaire (**Matysiak, 2019**).

Les TNE sont caractérisées par une très grande variété de profils évolutifs. Un grand nombre de tumeurs présente un comportement bénin, sans envahissement des tissus voisins, ni métastases, ni récurrence après résection; tandis que d'autres se comportent comme d'authentiques tumeurs malignes avec risque de métastases et de rechute. Même si leur évolution est lente, certaines TNE peuvent former des masses considérables qui peuvent engager le pronostic vital (**Rindi et al., 2005**).

Les progrès des connaissances médicales ont conduit à modifier la classification des TNE et leur terminologie au fil du temps, ce qui a rendu difficiles l'interprétation des données épidémiologiques qui restent éparses (**Walter et al., 2013**). Cependant, Plusieurs études à l'échelle internationale mettent en évidence une augmentation de l'incidence des TNE durant cette dernière décennie (**Walter et al., 2013**). Cela peut être expliqué par l'application des techniques d'immunohistochimie (IHC) pour confirmer le diagnostic des TNE, ainsi que le développement des nouvelles techniques d'imagerie spécifiques.

En Algérie, les recherches concernant cette pathologie, malheureusement restent très modestes, car elles ne sont même pas enregistrées dans les registres nationaux des cancers. Il est à noter aussi que Novartis (groupe pharmaceutique suisse) a mis au point une étude internationale sur cette pathologie, qui a été entamée au cours de l'exercice 2010 incluant plusieurs centres algériens (Alger, Annaba et Oran) (**Site web 01**).

Selon notre recherche bibliographique, et depuis l'ouverture du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital de la wilaya de Bordj Bou Arreridj (BBA) en Septembre 2013; aucune étude sur les TNE n'a été réalisée. Pour cette raison, nous avons consacré ce travail à la recherche des TNE principalement dans notre wilaya et nous avons mis deux objectifs principaux qui sont :

- Une étude épidémiologique sur dossiers de malades traités au niveau du service d'anatomie pathologique de l'hôpital de la wilaya de Bordj Bou Arreridj entre (janvier 2015, et avril 2022).
- Une étude histologique complétée par une étude immuno-histochimique comparée afin de déterminer la fréquence, la prévalence des tumeurs neuroendocrines. L'étude a concerné 22 cas des TNE recensés durant cette période d'étude .

I. LE SYSTEME NEUROENDOCRINE

Il est utilisé actuellement pour définir des cellules par leurs propriétés sécrétoires et non par leur siège ou leur origine embryologique. Le système des cellules neuroendocrines (NE) regroupe, des neurones et des cellules endocrines ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux (les marqueurs neuroendocrines) comme la synaptophysine ; les chromogranines A, B, C, et d'autre sécrétion hormonale spécifiques (ACTH, de GH-RH ou de calcitonine) par les tumeurs. (Piette et al., 2002).

I.1. Structure : Le système neuroendocrinien est formé par deux systèmes :

A/Le système endocrinien : constitué de glandes endocrines, ou glandes à sécrétion interne, qui libèrent des hormones directement dans le sang ou dans la lymphe (Site web 02).

B/Le système neuroendocrinien diffus ou disséminé « SNED »: C'est un ensemble hétérogène de cellules spécialisées, ayant des origines embryologiques diverses, intégrant des structures fonctionnelles aussi variables que les glandes endocrines. Il se compose de cellules NE dispersées dans tout le corps, qui peuvent libérer leurs produits de sécrétion selon un mode constitutif ou régulé (Jean et al., 2020) (Tableau I).

Il existe une très grande variété de cellules NE. Or les sièges les plus reconnus et les plus explorés sont l'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal ; par exemple plus de 20 types cellulaires différents sont reconnus sur leurs propriétés sécrétoires (Lechago et al., 1997)

Tableau I : Sièges et principaux produits de sécrétion des cellules NE (Lopez, 2003).

Siège	Principale sécrétion
Antéhypophyse	PRL, GH, ACTH, FSH, LH, TSH
Thyroïde	Calcitonine, somatostatine, CGRP
Parathyroïde	Parathormone
Thymus	Calcitonine
Poumon	Bombésine, calcitonine, somatostatine, leuonképhaline
Pancréas	Insuline, PP, somatostatine
Tube digestif	Sérotonine, ACTH, enképhaline, gastrine, somatostantine, cholécystokinine, VIP, PP, motiline, entéroglucagon, neurotensine
Peau, prostate, ovaire, col utérin, autres sites	Somatostatine, ACTH, enképhaline, calcitonine, CGRP
Médullosurrénale	Amines vasopressives, somatostatine, enképhaline, calcitonine, NPY

I.2. Origine embryologique : Bien que certaines cellules dérivent effectivement de la crête neurale, il est actuellement démontré que les cellules NE proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales avoisinantes (**Thompson et al., 1990**). Ainsi, dans le pancréas par exemple, la même cellule souche est responsable du développement des cellules acinaires, canalaire, centro-acinaires et endocrines. La situation est plus complexe au niveau du tube digestif. L'intestin embryonnaire est subdivisé en 3 segments : intestin , antérieur, moyen et postérieur (**Schonhoff et al., 2004**) chacun possédant un pool de cellules souches d'où dérivera l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré. Les cellules endocrines digestives ne dérivent donc pas d'un précurseur unique mais d'un précurseur spécifique à chacun des trois segments digestifs. Toutefois, comme dans les autres organes périphériques, ce précurseur est commun aux cellules endocrines et aux différents types de cellules exocrines qui les entourent. La différenciation des cellules souches en cellules endocrines se fait sous l'effet de plusieurs facteurs différents en fonction de l'organe considéré (**Bollard, 2014**).

I.3. Localisations anatomiques : Les cellules NE sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme où elles forment (Figure 01) :

- ✚ **Des organes ou des parties d'organes :** c'est le cas de l'hypothalamus, de l'antéhypophyse, de la médullosurrénale, des parathyroïdes ou encore du thymus

- ✚ **Des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe :** c'est le cas du pancréas endocrine.

- ✚ **Un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe :** comme la thyroïde, le tube digestif, le poumon, l'arbre urinaire et l'appareil génital (**Saint André et al., 2003**).

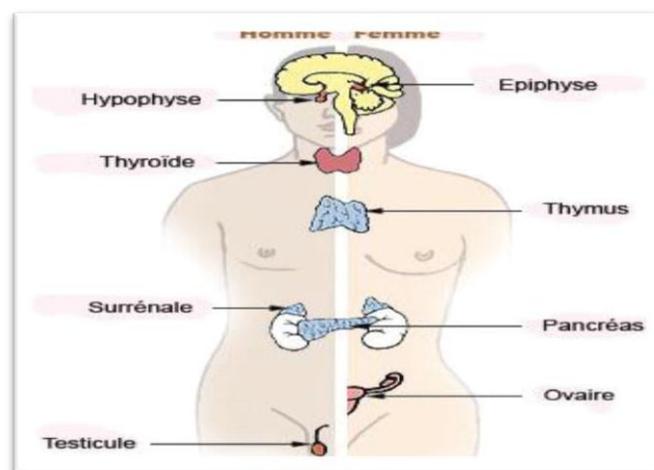


Figure 01 : Principaux sièges des cellules neuroendocrines (**Site web 03**).

I.4. Fonctions du système neuroendocrine : Le système neuroendocrinien est un réseau de cellules dispersées dans tout le corps. Ces cellules ont la capacité de synthétiser puis stocker et sécréter des neurohormones, des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs (**Mathonnet, 2007**). Ces produits biologiques agissent d'une manière sélective sur une cellule cible. Cette dernière exprime des récepteurs spécifiques qui, stimulés par la fixation de l'hormone, lui permettent de modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétro contrôle négatif sur la production de l'hormone. Il y'a ainsi un équilibre entre la synthèse/sécrétion des hormones (**Wiedenmann et al., 1989**).

I.5. Détection des cellules neuroendocrines : Les protéines composant les organites des cellules neuroendocrines (*marqueurs généraux*) ainsi que leurs produits de sécrétion (*marqueurs spécifiques*) servent comme marqueurs pour détecter ces cellules dans leur état normal mais aussi néoplasique (**Yoo et al., 2005**).

I.5.1. Les marqueurs généraux : Ils peuvent être regroupés en grandescatégories de spécificité variable (**Saint André et al., 2003**) :

- **Marqueurs cytosoliques :** Ils sont représentés essentiellement par la Neuron Specific Enolase (NSE), qui est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines.
- **Marqueurs associés aux petites vésicules :** La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire, qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines.
- **Marqueurs associés aux granules de sécrétion :** Les chromogranines A, B et C sont des protéines solubles faisant partie de la famille des Granines qui comportent les chromogranines et sécrétogranines. Ces protéines sont synthétisées et stockées dans les granules des cellules neuroendocrines dont elles font partie des constituants de la matrice cellulaire (**Feldman, 2003**). La chromogranine A est un déterminant essentiel de la formation des grains de sécrétion (**Day et al., 2003**); elle joue un rôle important dans le processus de fusion déclenchant l'exocytose et la libération du contenu des grains de sécrétion dans le milieu extracellulaire (**Kim et al., 2005**) .
- **Protéines membranaires :** La N-CAM (reconnue par les anticorps anti-CD 56) est une molécule d'adhérence, présente sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNE, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs d'où un manque important de spécificité (**Herbomez, 2009**).

I.5.2. Les marqueurs spécifiques de la sécrétion tumorale : La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules NE et par les TNE peuvent être détectés par IHC. Ces Anticorps (Ac) permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées de molécule précurseur (**Saint André et al., 2003**) .

- **Les marqueurs de prolifération tumorale :** L'évaluation de l'activité proliférative des cellules tumorales avec le Ki-67 est largement utilisée pour distinguer les TNE de comportement bénin et celles présentant un risque d'évolution maligne (**Ait Lhachmi., 2011**).

II. LES TUMEURS NEUROENDOCRINES

Les TNE sont des tumeurs hétérogènes qui dérivent des neurones peptidergiques et des cellules NE (**Oberg, 2010**). Ils apparaissent lorsque des cellules spécifiques dans l'organisme sont endommagées et commencent à se multiplier de manière anarchique. Ces masses de cellules malignes anormales se développent alors en tumeurs. Au fil du temps, les cellules malignes peuvent se propager à d'autres parties du corps par la circulation sanguine, le système lymphatique où elles envahissent d'autres organes ; un processus connu sous le nom de métastase (**Mathonnet, 2007**).

II.1. Développement et progression des TNE : Les deux processus se déroulent sur 3 étapes successives :

A. La phase d'initiation: Les mécanismes précoces qui régissent l'émergence d'un clone néoplasique sont pratiquement inconnus, sauf pour les tumeurs endocrines gastriques à cellules entérochromaffines-like (ECL) qui survient dans un contexte d'hypergastrinémie chronique (**Villanacci et al., 2009**).

B. La phase d'invasion locale : La tumeur se développe initialement au sein du tissu hôte en élaborant un stroma particulier qui se caractérise par une très riche vascularisation. Cette hypervascularisation est probablement due à la conservation par les cellules endocrines tumorales des propriétés pro-angiogéniques des cellules endocrines normales dont elles dérivent. Ces propriétés s'expriment, entre autres, par l'expression constitutive de facteurs angiogéniques comme le VEGF (**Góth et al., 2003**).

C. La dissémination métastatique : Elle représente la dernière étape d'évolution des TNE. Cette phase survient en général tardivement mais d'une manière inconstante. Le clone néoplasique va alors se propager aux organes du voisinage ou à distance vers d'autres organes (**Yao et al., 2008**).

II.2. Les différents types de tumeurs neuro-endocrines : Il existe une très grande variété de TNE qui peuvent être classée selon :

a) **Leur siège :** les plus fréquents sont le poumon, l'intestin grêle, l'appendice, l'estomac, le rectum, le pancréas. Mais on peut en trouver dans tous les organes : côlon, peau, reins, larynx, œsophage, ovaires, vessie.

b) **Les sécrétions hormonales qu'elles produisent :** les TNE peuvent entraîner une sécrétion excessive d'hormones, responsable de manifestations cliniques spécifiques, ressenties par le patient .On parle alors de tumeur "fonctionnelle".

c) **Les caractéristiques histopathologique :** lors de l'examen au microscope, on peut également classer les TNE selon les caractéristiques des cellules qui les composent, ce qui permet de connaître le type d'évolution et la différenciation tumorale (**Site web 04**).

Les principaux syndromes sécrétoires sont précisés dans le tableau ci-après.

Tableau II : Siège des principaux syndromes sécrétoires (**Kianmanesh et al., 2005**).

Principales sécrétions hormonales	Principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, Pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, Phéochromocytome
Somatostatine	Somatostatine	Pancréas, Duodénum, Bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, Thymus, Pancréas

Dans la partie suivante, nous allons focaliser notre étude spécifiquement sur les tumeurs neuroendocrines digestives et cela par rapport à nos résultats observés au sein du laboratoire.

II.2.1. Les tumeurs neuroendocrines « TNE » digestives : Les tumeurs neuroendocrines du tractus digestif, appelées aussi tumeurs endocrines digestives (TED) sont rares. Ces tumeurs peuvent survenir sur n'importe quel point du tube digestif (Fig 02) ; de l'œsophage à l'anus, sur le pancréas et exceptionnellement le foie et aussi la vésicule biliaire (**Mathonnet, 2007**). On distingue deux principaux types (**Kianmanesh et al., 2015**):

- ✚ Les TE gastro-intestinales qui sont les plus fréquentes
- ✚ Les TE duodéno-pancréatiques.

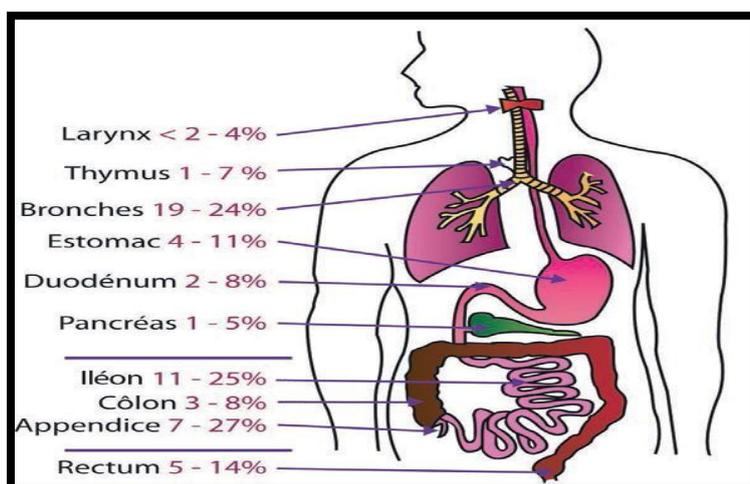


Figure 02 : Principaux sièges des TNE (Oukkal et al., 2013)

II.2.1.1. Epidémiologie :

Les TNE digestives sont rares ; elles représentent, environ, 1% de toutes les tumeurs digestives (Mathonnet, 2007). Les études s'accordent pour montrer une incidence en constante augmentation au cours des 20 dernières années. Par exemple, aux USA, l'incidence des TNE a été multipliée par 5 entre 1979 et 2004. La prévalence est estimée à 35 /100000 (Walter et al., 2013).

En Europe, l'incidence est estimée à 0.84 pour 100000 habitants, avec des disparités entre l'Europe de l'est (0.56/105) et du nord (2.2/105). Une nette prévalence masculine est retrouvée avec un sex-ratio de 2.14 (Oukkal, 2013).

En Algérie, entre 60 et 120 nouveaux cas de TNE sont enregistrés annuellement, selon le professeur Kamel Bouzid, président de la Société algérienne d'oncologie médicale (SAOM). La plupart des TNE sont bien différenciées ; les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés représentent moins de 20% des TNE digestives. Parmi les TNE bien différenciées, les localisations les plus fréquentes sont : l'intestin grêle et le pancréas. Les TNE fonctionnelles sont rares (< 20%) ; les plus fréquentes sont les tumeurs carcinoïdes, les insulinomes et les gastrinomes (Oukkal et al., 2013).

II.2.1.2. Etiopathogénie

Aucun facteur étiologique n'est directement incriminé dans la genèse des TNE (Scoazec, 2005). Cependant, lorsqu'on compare les différentes populations, l'incidence des TNE chez les Américains d'origine africaine est supérieure à celle des Caucasiens. Concernant les localisations, les Afro-Américains développent essentiellement des TNE rectales. Cette particularité se retrouve dans les populations africaines, mais aussi asiatiques et des îles du Pacifique (Walter et al., 2013).

II.2.1.2.1. Prédilection génétique

Bien que la plupart des TNE soient sporadiques, il existe des formes familiales impliquant presque exclusivement les TNE duodéno pancréatiques, qui s'intègrent dans des symptômes oncogénétiques (**Klöppel, 2007**). La survenue de TNE à localisation digestive et en particulier pancréatique, s'intègre dans un minimum de 4 syndromes génétiques (voir glossaire):

- les néoplasies endocrines multiples 1 (NEM-1)
- la maladie de Von Hippel-Lindau
- la neurofibromatose de type 1
- la sclérose tubéreuse de Bourneville (**Klöppel, 2007**).

II.2.1.2.2. Facteurs hormonaux

Il a été suggéré, que l'incidence des TED chez les femmes (surtout lors de l'activité génitale) est plus grande que chez les hommes. Ceci est dû probablement à l'intervention des facteurs hormonaux (**Klöppel, 2007**).

II.3. Classifications des tumeurs neuroendocrines

Le grade histologique est incontournable dans la classification et dans l'évaluation du pronostic et la décision thérapeutique. Il est déterminé par :

- ✚ L'indice de prolifération Ki67 qui représente le pourcentage des cellules marquées par l'anticorps MIB-1 sur 2 000 cellules dans les zones de plus haute densité cellulaire
- ✚ L'indice mitotique qui présente le nombre de mitoses sur 10 grands champs à fort grossissement.

La classification de l'OMS 2010 (Organisation Mondiale de la Santé) des TNE digestives comporte 4 catégories :

- les TNE bien différenciées de grade 1
- les TNE bien différenciées de grade 2
- les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (CNPD) de grade 3 qui peuvent être à petites ou à grandes cellules
- les tumeurs mixtes adéno-neuroendocrines, qui associent un contingent carcinomateux non neuroendocrine et un contingent neuroendocrine, généralement peu différencié (**Rindi et al., 2010**) (Tableau III).

Tableau III: Grade histologique des tumeurs neuroendocrines (Rindi et al., 2010)

Grade	Indice mitotique	Ki67
1	< 2	< 3%
2	2-20	3-20%
3	> 20	> 20%

Cette classification histopathologique est toutefois imparfaite et pourrait évoluer dans les prochaines années. En particulier, lorsque la quasi-totalité des CNPD sont de grade 3, toutes les tumeurs de grade 3 ne sont pas peu différenciées. Il existe en effet des TNE bien différenciées de grade 3, dont l'indice Ki67 est généralement compris entre 20 et 50 % (Sorbye et al., 2014).

Les TNE doivent également être classées selon le stade TNM, dont il existe actuellement une classification « officielle » par l'UICC/AJCC parue en 2010 (Sobin et al., 2010) et une autre proposée par la société européenne des TNE (ENETS) (Tableau IV).

Tableau IV : Classification TNM des TND proposée par l'European Neuroendocrine Tumor Society modifié d'après (Rindi et al., 2006).

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice
Tx	Tumeur non évaluable			
T0	Pas de tumeur identifiable			
Tis	T < 0.5 mm	NA	NA	NA
T1	Envahit la lamina propria ou la sous muqueuse et T ≤ 1cm	Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et T ≤ 1cm	Limitée au pancréas et T ≤ 2cm	Envahit la sous-muqueuse ou la musculature et T ≤ 1cm
T2	Envahit la musculature ou la sous-séreuse ou T > 1cm	Envahit la musculature ou T > 1cm	Limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	Envahit la sous-muqueuse, la musculature et/ou le méso-appendice sur ≤ 3mm et T ≤ 2cm
T3	Envahit la séreuse	Envahit le pancréas ou le rétropéritoine (ou la sous-séreuse pour le jéjunum distal et l'iléon)	Envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4cm	Envahit le méso-appendice sur > 3mm et/ou T > 2cm
T4	Envahit les organe adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents	Envahit les vaisseaux (axe cœliaque, artère mésentérique supérieure) ou les organes adjacents	Envahit le péritoine ou les organes adjacents
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable			
N0	Absence de métastase ganglionnaire		Stade 0-Tis N0 M0 (TNN gastrique uniquement)	
N1	Présence de métastases ganglionnaires		Stade I - T1 N0 M0 (1a et 1b pour les tumeurs coliques et rectales T1a et T1b)	
Mx	Statut métastatique non évaluable			
M0	Absence de métastase à distance		Stade IIa - T2 N0 M0	
M1	Présence de métastase à distance		Stade IIb - T3 N0 M0	
			Stade IIIa - T4 N0 M0	
			Stade IIIb - tout T N1 M0	
			Stade IV - tout T tout N M1	

Ces deux classifications sont comparables concernant les TNE iléales, coliques et rectales mais sont différentes pour les TNE pancréatiques et appendiculaires (Ellison et al., 2014).

II.4. Éléments du diagnostic des tumeurs neuroendocrines

II.4.1. Manifestations cliniques : Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Les symptômes liés à la tumeur primitive sont souvent aspécifiques comme des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées. Les TNE duodéno-pancréatiques peuvent causer un ictère, une intolérance alimentaire ou une pancréatite aiguë, et les TNE intestinales peuvent être responsables d'un syndrome occlusif ou de saignement digestif. Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses (**Jensen et al., 2012**)

II.4.2. Manifestations biologiques : Le principal marqueur biologique de TNE est la CgA. De plus, le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA) est utile pour les TNE intestinales. Enfin, le dosage des hormones spécifiques (gastrine, glucagon, insuline, VIP) est utile pour le diagnostic et le suivi des TNE duodéno pancréatiques associées à l'hypersécrétion de ces hormones (**Frilling et al., 2014**) (Tableau V).

Tableau V : Principaux syndromes hormonaux liés à l'hypersécrétion hormono-peptidique par les TNE modifié d'après (**Jensen et al., 2012**).

Syndromes hormonaux	Hormones / Peptides	Manifestations biologiques	Traitement
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines	Élévation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron α
Insulinome	Insuline	Hypoglycémie associée à des concentrations sanguines élevées d'insuline, de pro-insuline et de peptide C	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Hypergastrinémie à jeun, élévation début acide basal, test à la sécrétine	Inhibiteurs de la pompe à protons
VIPome (syndrome de Verner-Morrisson)	VIP	Élévation du VIP plasmatique, hypokaliémie, hypochlorhydrie acide métabolique	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Glucagon	Élévation du glucagon plasmatique, hyperglycémie, anémie	Analogues de la somatostatine

CHAPITRE 2

MATERIEL ET

METHODES

I. PRESENTATION DE SITE D'ETUDE

I.1. Description de la région

Bordj Bou Arreridj est une wilaya algérienne située dans les Hauts-Plateaux. La partie Nord de la wilaya fait partie de la Petite-Kabylie. Elle est divisée administrativement en 34 communes et 10 daïras. Elle s'étend sur 10982 Km². La population résidente est estimée à 997 600 habitants en 2021 selon le bureau des statistique de wilaya de Bordj Bou Arreridj et la direction de santé. Elle occupe une place stratégique au sein de l'Est algérien. En effet, elle se trouve à mi-parcours du trajet séparant Alger de Constantine (Figure 03). Elle est délimitée: à l'ouest par la wilaya de Bouira, au sud par la wilaya de M'sila, à l'est la wilaya de Sétif et au nord par la wilaya de Bejaia.



Figure 03 : Localisation géographique de la wilaya de Bordj Arreridj (Site web 05).

I.2. Présentation du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital

Notre étude est consacré pour des patients touché par les TNE, donc nous faisons une étude rétrospective et perspective au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique et de cytologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar (principale hôpital de la wilaya de Bordj

Bou Arreridj). Ce laboratoire a été créé en septembre 2013 et se localise dans le bloc administratif. Il contient :

- Le personnel qui se compose comme suit :
 - Une chef de service.
 - Dix médecins spécialistes en anatomie et cytologie pathologique.
 - Cinq techniciens.
 - Deux assistances médicales.
- Les locaux du laboratoire comportent :
 - Une salle de réception (secrétariat).
 - Une salle de médecins.
 - Une salle de macroscopie.
 - Deux salles de technique.
 - Une salle d'archivage et de réserve.
- Les techniques réalisées au sein du laboratoire sont :
 - Technique histologique.
 - Technique cytologie
 - Technique immunohistochimique.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Étude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective qui porte sur 22 patients atteints des TNE, et qui s'est étalée sur une période de 8 ans (Janvier 2015- Avril 2022) au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique et de cytologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar.

II.1.1. Recueil de données

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers archivés. Des fiches d'exploitation ont été remplies pour faciliter la collecte des différents paramètres étudiés et qui englobent :

- Des paramètres épidémiologiques (année, sexe, âge, siège...),
- Des paramètres cliniques (motifs de consultations, signes cliniques, exploration paraclinique, traitement et évolution...),
- Des paramètres histologiques (type histologique, grade, stade, localisation...), et enfin des paramètres immunohistochimiques (chromogranine A, Syn...).

II.1.2. Patients

- **Critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons inclus dans notre étude toutes les TNE diagnostiquées et confirmées histologiquement durant une période de 8 ans au niveau de service d'anatomie pathologique et de cytologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar. Nous avons exclu de notre étude les tumeurs suspectes d'être d'origine endocrine sans preuve histologique.

- **Diagnostic et prise en charge**

Le diagnostic a été retenu sur l'étude histologique des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires avec parfois étude immunohistochimique. Cependant, les tumeurs ont été classées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2010 pour les TNE.

II.2. Étude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique est menée au service d'anatomopathologie ; où on a effectué un stage pratique avec suivi des différentes étapes de l'étude histologique : dès l'arrivée de la pièce opératoire jusqu'à la confection et l'obtention des lames. Cependant, le diagnostic des TNE repose sur des arguments macroscopiques, histologiques, et immunohistochimiques qui permettent :

- Identifier les caractéristiques de ces tumeurs (localisation, taille, aspect solide ou kystique...)
- Déterminer les capacités prolifératives de la lésion
- Réaliser un immunomarquage pour confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur.
- Déterminer les facteurs histo-pronostiques : indice de prolifération Ki67 et l'index mitotique.
- Evaluer le stade évolutif.

A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte rendu qui donne des résultats qui confirment le diagnostic des TNE, et qui aident à préciser les indications thérapeutiques.

II.2.1. Étude histologique

II.2.1.1. La macroscopie: mensuration et description des pièces :

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire. Cette pièce sera examinée, mesurée (**Photo 1 A**), pesée, palpée puis disséquée (**Photo 1 B**) en utilisant : une règle en acier inoxydable, bistouri, scalpel, et une pince. Cet examen permet de donner des indications pour le pronostic de la maladie, et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse. Toutes ces étapes se déroulent sous une hotte pour garantir les conditions sanitaires appropriées.

Le médecin va réaliser des coupes de 1.5 mm d'épaisseur, et qui vont être déposées par la suite dans des cassettes portant le numéro de la pièce étudiée (**Photo 1 C**).

Il est important de noter qu'après avoir choisi le fragment d'intérêt, le reste de la pièce opératoire est conservé pendant quelques semaines afin de pouvoir en cas de nécessité effectuer des prélèvements complémentaires (**Photo 1 D**).

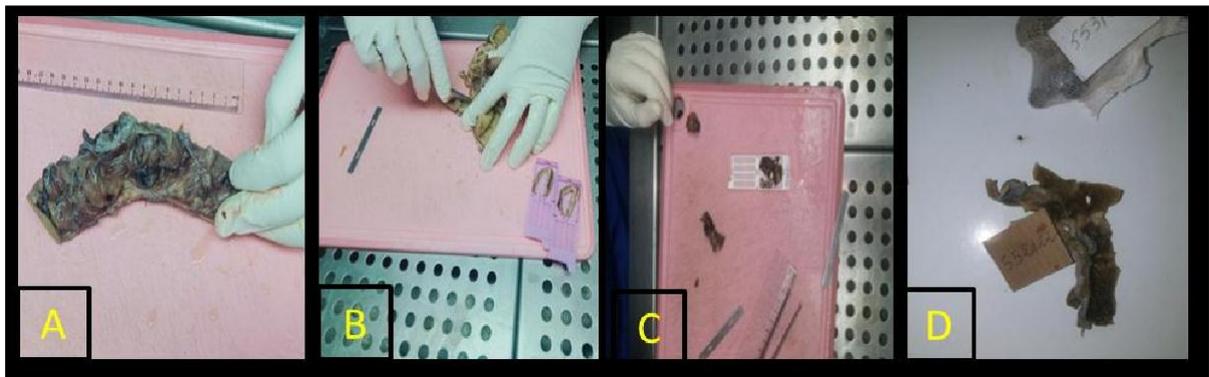


Photo 01: Étude macroscopique des pièces opératoires.

II.2.1.2. La microscopie : La technique de base comporte

plusieurs étapes : (La fixation, la circulation des tissus, l'inclusion en paraffine chauffée, la réalisation des coupes, la confection des lames, la coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE) et enfin le montage et l'étude microscopique.

Première étape : la fixation

Elle est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement. Le fixateur le plus commun en microscopie optique (MO) est le formaldéhyde à 4% ou le formol à 10%. En effet, le prélèvement des tissus provoque leur mort : les cellules déversent leurs enzymes, ce qui provoque une autodigestion du tissu. De plus, à l'air ambiant, les prélèvements peuvent être contaminés par des bactéries, ce qui entraîne une putréfaction des tissus.

Ainsi, les cassettes seront plongées dans des flacons contenant du formol dilué dans le but de s'opposer à la déshydratation des cellules et surtout à la putréfaction des tissus, et garantir la conservation des structures et le durcissement des pièces pour garder le prélèvement dans un état proche de l'état vivant. La fixation est effectuée en tenant compte de :

- La taille du récipient qui doit être suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses.
- Du volume du fixateur : environ 10 fois le volume de la pièce.
- De la température : le froid ralentit le processus de fixation.
- Du PH du formol tamponné : entre 6,8 et 7,2.
- De la durée de la fixation : qui dépend de la taille du prélèvement (au minimum 2 à 5 heures pour une biopsie et 48 heures pour une pièce opératoire).

 **Deuxième étape : la circulation des tissus** : Elle comporte trois étapes essentielles (**Photo 02**) :

***La déshydratation** : L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer le fixateur. Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposés dans des cassettes, puis elles seront mises dans un automate à inclusion. L'échantillon est progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrés : sept bacs de degrés croissants : (les trois premiers bacs à 50%, 70%, 90% (6h) et le reste éthanol pur 100% (8h), jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

***L'éclaircissement** : L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique de la paraffine dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool). Cependant, l'alcool est chassé par 03 bacs successives de xylène (pour : 1h, 1h30, puis 2h). Ce dernier va rendre le tissu transparent.

***L'imprégnation** : L'échantillon va être imprégné ou enrober dans la paraffine liquide ; (02 passages pendant 2h puis 3h successivement) jusqu'à l'obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire.



Photo 02 : Automate à inclusion Leica TP 1020.

✚ **Troisième étape : l'inclusion en paraffine chauffée** : Cette étape se fait à l'aide d'un automate d'enrobage et d'une plaque à congélation (**Photo 03**)

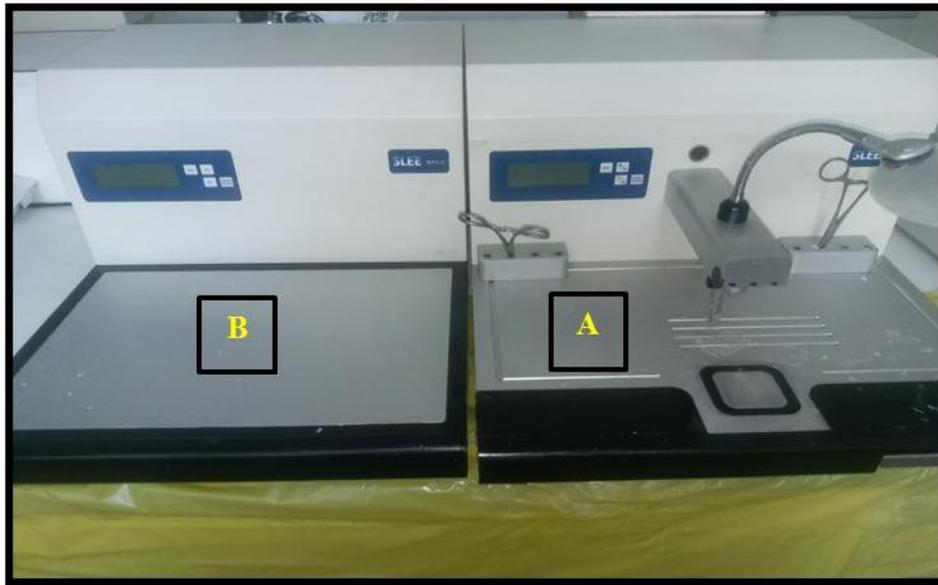


Photo 03 : (A) Appareil d'enrobage SLEE MPS/P et (B) Plaque à congélation SLEEMPS/C

- ✓ L'inclusion est une pratique manuelle, on réoriente convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (**Photo 4 A**).
- ✓ On le couvre avec une demi cassette (**Photo 4 B**).
- ✓ Une fois l'échantillon est bien immergé dans la paraffine, on le laisse refroidir dans une plaque à congélation (**Photo 4 C**).
- ✓ On enlève le moule métallique, et on dépose la demi-cassette dans un congélateur (**Photo 4 D**).
- ✓ On obtient un bloc de paraffine dur dans lequel la pièce prélevée est incluse.



Photo 04: Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides.

✚ **Quatrième étape : la réalisation des coupes** : La coupe est effectuée à l'aide d'un appareil appelé le microtome (**Photo 5 A**).

- ✓ On procède par le dégrossissement du bloc afin d'enlever l'excès de paraffine et d'obtenir un fragment visible.
- ✓ On règle le microtome à 5 μm dans le but d'obtenir des coupes de 2 à 5 μm d'épaisseur, en formant un ruban (**Photo 5 B**).
- ✓ A l'aide d'une aiguille, on dépose le ruban obtenu dans une lame de verre entièrement recouverte d'eau distillée pour éliminer ses plis et pour faciliter son dépôt sur la lame (**Photo 5 C**).
- ✓ On met la lame dans une plaque chauffante pour la sécher (**Photo 5 D**).
- ✓ On numérote les lames et on les regroupe dans un portoir (**Photo 5 E**).
- ✓ On termine par la mise des lames dans l'étuve à 60°C pendant 1h30 pour s'assurer de la fixation des coupes sur la lame et pour les déparaffiner.

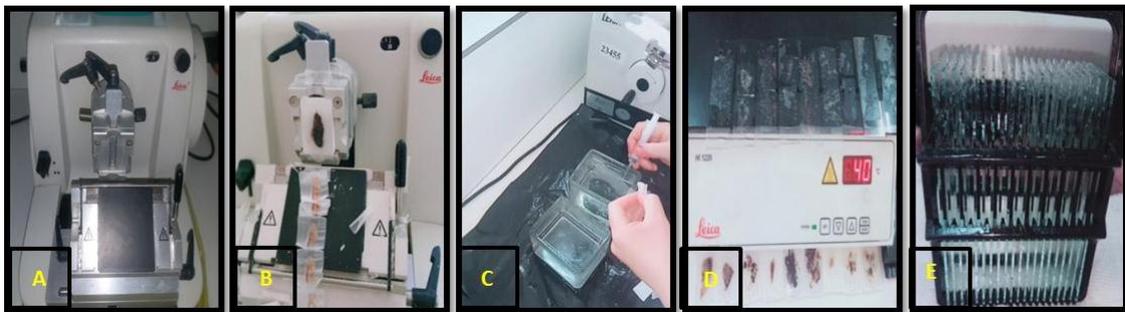


Photo 05 : Réalisation des coupes.

✚ **Cinquième étape : la coloration des coupes**

Principe : La coloration la plus utilisée en histologie est HE (Hématoxyline /Eosine) : c'est une coloration bichromatique qui se compose d'un colorant nucléaire, l'hématoxyline, et d'un colorant cytoplasmique, l'éosine. L'hématoxyline est un colorant basique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement (acides). Il colore notamment les noyaux en bleu/violet, en se fixant sur les acides nucléiques. L'éosine est un colorant acide, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés positivement (basiques). Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge plus ou moins vifs selon leur acidophile. Les différentes étapes de coloration ont été réalisées à l'aide de l'automate de coloration (**Photo 06**).

Protocole : Les lames sont traitées par une série de produits (xylène, alcool, hématoxyline et éosine) comme suit : (Annexe 01)



Photo 06 : Automate de coloration LEICA ST 4040.

✚ **Sixième étape : le montage et l'étude microscopique :** Après avoir subi une déshydratation , les coupes colorées sont montées entre lames et lamelles avec une résine synthétique (eukitt), dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre (**Photo 7 A**). Après le séchage des lames à l'air libre (**Photo 7 B**), ces dernières seront prêtes à l'observation microscopique (**Photo 7 C**).

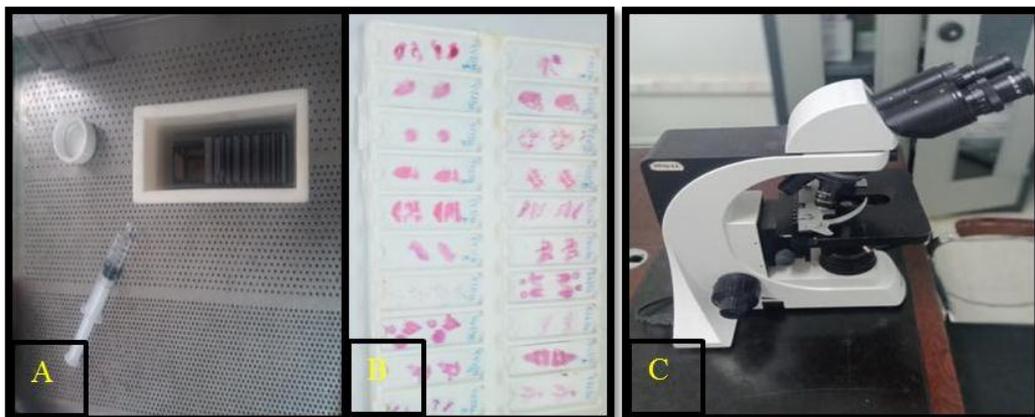


Photo 07 : (A) Montage des lames, (B) Obtention des lames colorées et (C) Observation microscopique.

II.2.2. L'étude immunohistochimique

Principe : L'IHC combine l'immunologie et l'histochimie, cette technique est basée sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique dirigé contre la molécule à étudier, puis celle d'un anticorps secondaire couplé à un polymère inerte qui porte des enzymes, en général l'enzyme est la peroxydase de raifort ou radis noir (HRP). Ce complexe est ensuite mis en évidence avec un révélateur le DAB (3,3' Diaminobenzidine) qui est le chromogène le plus utilisé comme substrat pour la HRP. L'hydrolyse du DAB produit un précipité de couleur marron (Figure 04).

Les structures ayant fixé l'anticorps primaire sont donc facilement repérables. Une contrecoloration à l'hématoxyline est effectuée, teintant les noyaux en bleu (**Kammerer et al., 2001**).

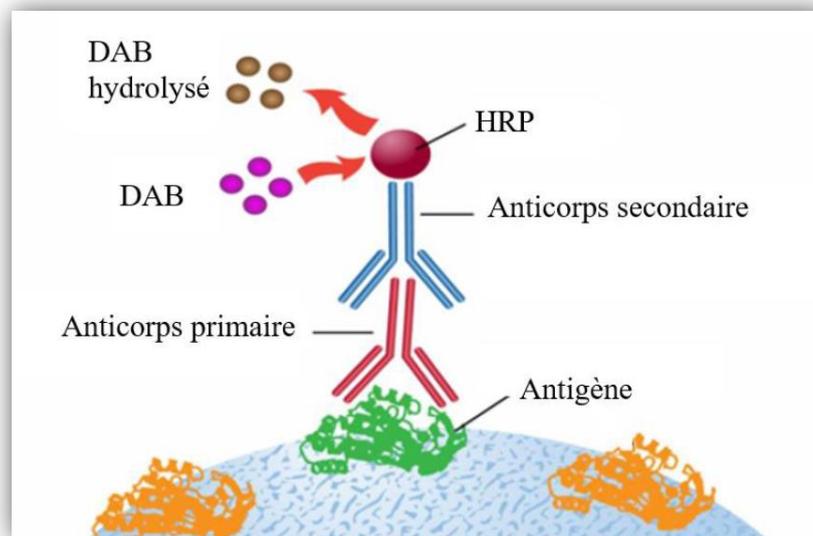


Figure 04 : Principe de l'immunohistochimie. (**Kammerer et al., 2001**).

Pour réaliser cette technique, on doit passer par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe (4 μ m) étalée sur une lame silanisée.

✚ Première étape : le déparaffinage

- ✓ On commence par mettre les lames dans deux bacs de xylène pendant 5 minutes pour chacun, afin d'éliminer l'excès de la paraffine.
- ✓ On les fait passer dans trois bacs d'alcool de degré décroissant (100%, 95%, 75%) pendant 5 minutes pour chacun, dans le but d'effectuer une réhydratation.
- ✓ On les rince dans deux bacs d'eau distillée pendant 5 minutes pour chacun.

✚ Deuxième étape : le démasquage

Principe : Le démasquage des sites antigéniques a révolutionné l'IHC en augmentant considérablement le nombre d'Ac utilisables sur coupes en paraffine. Le démasquage thermique est contrôlé par 4 paramètres (Annexe 02) :

- ✓ la température absolue à laquelle il est effectué.
- ✓ le pH de la solution de démasquage.
- ✓ la nature de la solution de démasquage.
- ✓ la durée du traitement.

Plus la température est élevée, plus le démasquage est rapide et efficace.

Pour la grande majorité des Ac. L'intensité du marquage est peu influencée par le pH (de 1 à 10) de la solution. L'utilisation de la solution de démasquage a pour but de restaurer l'Ag sur la surface cellulaire.

Protocole :

- ✓ On commence par mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C jusqu'à ébullition (**Photo 8 A**).
- ✓ On met les lames dans la solution de démasquage pendant 16 min (**Photo 8 B**).
- ✓ On fait sortir la solution de démasquage du bain marie, et on la laisse refroidir sur la paillasse pendant 20 min à température ambiante (**Photo 8 C**).
- ✓ On retire les lames de la solution de démasquage, et on les met dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 min pour chacun.



Photo 08 : Démasquage antigénique.

✚ Troisième étape : le blocage des peroxydases endogènes

✓ On laisse les lames se sécher à l'air libre, et on prépare une chambre humide à l'aide d'un plateau et une gaze imbibée avec l'eau et les couvrir par un autre plateau afin de conférer une incubation au noir (**Photo 9 A**).

- ✓ On dessine sur la lame un cercle autour de la zone fixée avec le crayon hydrophobe « Dako Pen ». (Ce dernier contient la paraffine qui limite l'étalement des réactifs sur la surface de la lame) (**Photo 9 B**).
- ✓ On applique la peroxydase H_2O_2 sur les lames (pendant 5 minutes) (**Photo 9 C**).
- ✓ On effectue un rinçage des lames dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 minutes pour chacun .

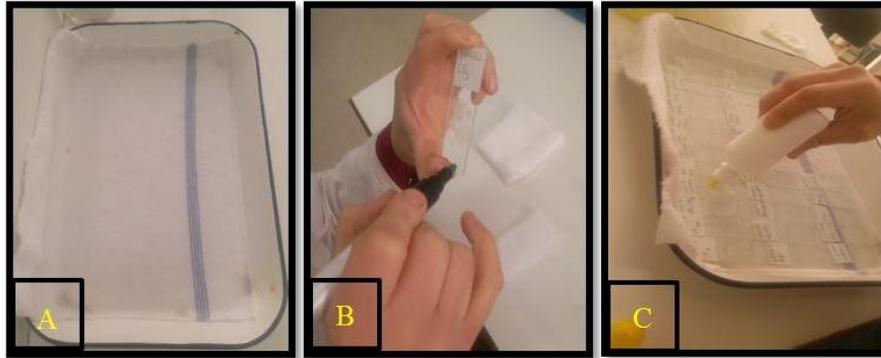


Photo 09 : Blocage des peroxydase endogènes.

✚ Quatrième étape : application de l'anticorps primaire

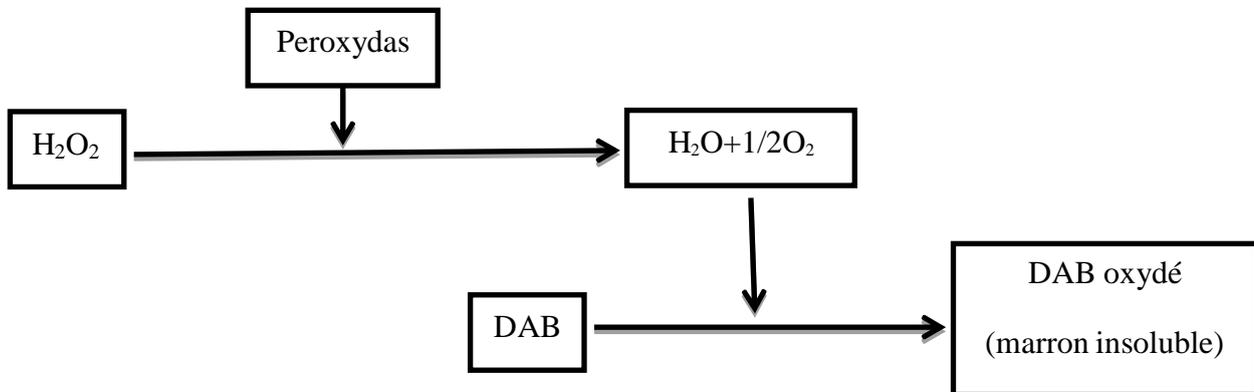
- ✓ Les anticorps primaires dilués, sont testés sur la totalité des lames pendant 30 minutes pour les marqueurs de prolifération et les marqueurs hormonaux dans une chambre humide à température inférieure à 25 °C (**Photo 10**).
- ✓ On effectue un rinçage des lames dans le PBS (Phosphate-Buffered Saline) pendant 5 minutes (pour effectuer un lavage) (Annexe 03).



Photo 10 : application de l'anticorps primaire.

✚ **Cinquième étape : application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe Ag/Ac1/Ac2**

Principe : L'Ac secondaire est couplé à une peroxydase, qui transforme la DAB (Diaminobenzidine) en un produit coloré avec la relation suivante :



- ✓ Tout d'abord, on incube l'AC secondaire (un révélateur) sur les lames pendant 30 min (**Photo 11 A**).
- ✓ Puis on les met dans deux bacs de PBS pendant 5 minutes pour chacun (**Photo 11B**).
- ✓ Entre temps, on prépare la solution DAB (Annexe 04).
- ✓ Par la suite, on ajoute le chromogène de la peroxydase (DAB) sur chaque lame pendant 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention du marquage « une couleur marron sur le fond des fragments » (**Photo 11 C**).
- ✓ La réaction est arrêtée par un rinçage au PBS pendant 5 minutes.
- ✓ finalement, on effectue un rinçage des lames avec l'eau distillée .

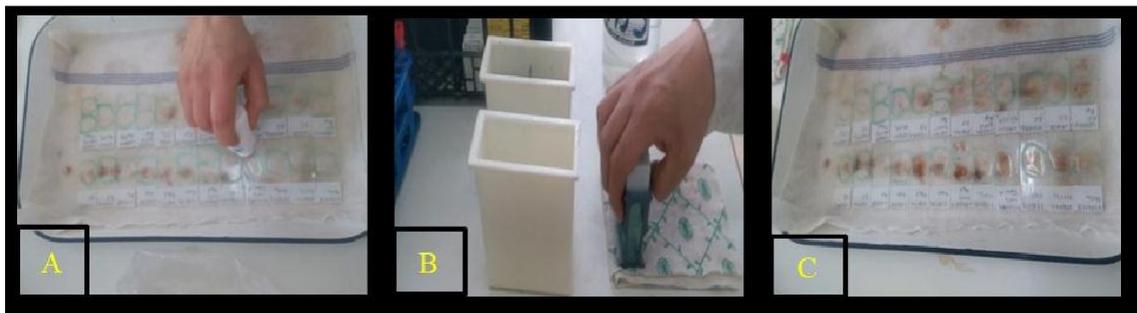


Photo 11 : Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe Ag/Ac1/Ac2.

✚ Sixième étape : la contre-coloration

- ✓ On immerge les lames dans un bac d'hématoxyline de Mayer pendant 2 à 5 min(Annexe 5), dans le but de colorer le cytoplasme (**Photo 12 A**).
- ✓ On fait un rinçage par l'eau de robinet(**Photo 12 B**).
- ✓ On pratique une déshydratation dans 2 bacs d'alcool pendant 5 min pour chacun (**Photo 12 C**).
- ✓ On les laisse sécher pendant 2minutes à l'air libre.
- ✓ On rince les lames dans 2 bacs de xylène pendant 5min pour chaque bac (**Photo12 C**).



Photo 12 : Contre-coloration.

✚ Septième étape : le montage et l'observation microscopique

- ✓ Montage: les coupes sont montées entre lame et lamelle par l'eukitt (**Photo 13 A**).
- ✓ Lecture: Observation au microscope optique (x10, x20, x40) (**Photo 13 B**).



Photo 13 : Montage et l'observation microscopique.

CHAPITRE 3
RESULTATS ET
DISCUSSION

I. RESULTATS RELATIFS A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Notre étude a concernée tous les cas des TNE diagnostiqués entre le mois de Janvier 2015 et Avril 2022 au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar wilaya de Bordj Bou Arreridj BBA.

I.1. Répartition des cas de TNE selon l'année

Selon nos résultats, la prévalence des TNE était plus importante dans l'année 2021, d'où on a enregistré un pourcentage de 40,91% représenté par 9 cas. Tandis que durant les années (2016, 2019, 2020) nous avons noté une prévalence de 18,18% avec 4 cas enregistrés, l'année 2017 présente 4,55% avec seulement un cas, et aucun cas n'a été enregistré durant les trois années (2015, 2018, 2022). Notons que parmi les 9 cas enregistrés durant l'année 2021, la plus part sont des cas des TNE appendiculaire avec 5 cas (Figure 05) et (Annexe 06).

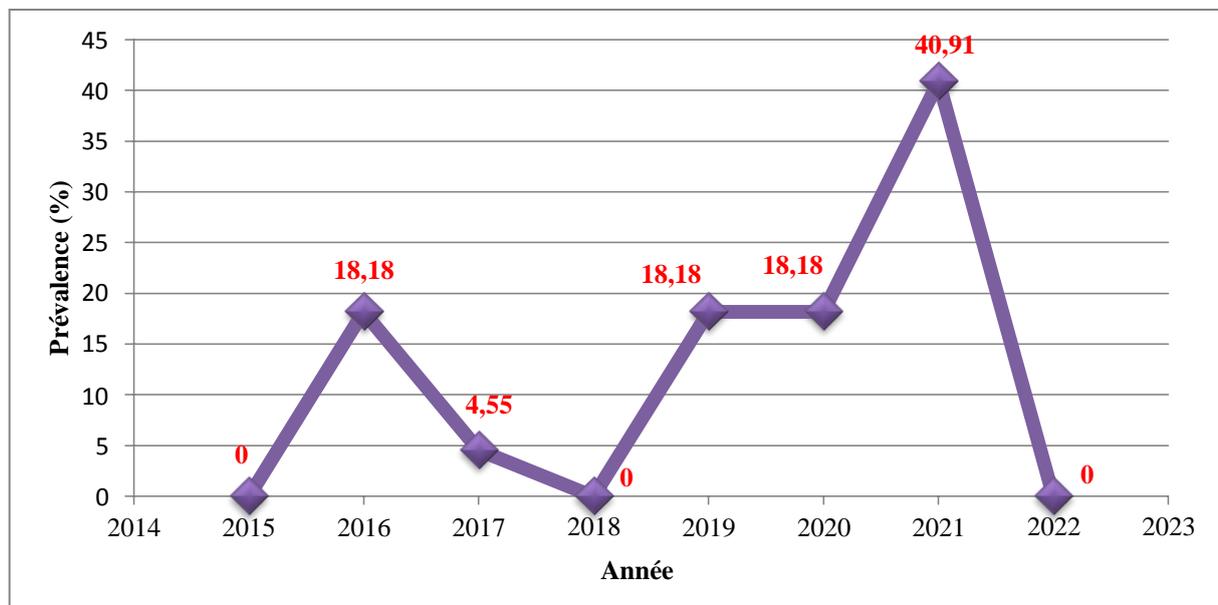


Figure 05:Répartition des cas de TNE selon l'année.

Nos résultats sont en accorde en partie avec les données épidémiologiques réalisées à Constantine entre 2010 et 2015 au service d'oncologie du CHUC, qui ne confirme pas que les TNE sont en constante augmentation, d'où ils ont marqué un pourcentage de 22%. Le nombre des nouveaux cas est diminué de façon remarquable en 2012 (6%). En 2013, la prévalence a augmenté (17%), puis elle a diminué (11%) en 2014. Et enfin, la prévalence a encore une fois augmenté (17%) en 2015 (**Mechehoud, 2017**).

D'autres études menés par **Kamel Bouzid**, président de la Société algérienne d'oncologie médicale (SAOM) montrent qu'entre 60 et 120 nouveaux cas de TNE sont enregistrés annuellement en Algérie. En parallèle, **salami (2011)** estime que l'indice d'augmentation varie entre 3 à 4/100.000 personnes. Cependant, ce dernier a été multiplié par 5 en 30 ans.

En France par exemple une étude épidémiologique a été réalisée par **Walter et al (2013)** estime que l'incidence des TNE augmente au cours du temps et dépasse probablement les 1000 nouveaux cas par an. Ainsi, l'incidence des TNE et spécialement digestives a connu une augmentation constante lors des dernières décennies, possiblement en rapport avec de meilleures méthodes diagnostiques, les nouvelles classifications de l'OMS et une meilleure connaissance de ces tumeurs (**Hallet et al., 2015**).

En fin, la variabilité dans l'incidence que nous avons observée semble être liée à la courte durée de notre étude qui ne peut pas être concluante et /ou l'orientation des malades vers d'autres laboratoires d'anatomie pathologique privés hors ou dans la wilaya de BBA.

I.2. Répartition des cas des TNE selon le sexe

Dans notre échantillon d'étude, nous avons observé qu'il y a une prédominance des TNE chez le sexeféminin (soit 59,10 %), contre seulement 40,90 % du sexe masculin. Les résultats de notre étude ont rapporté que le sexe ratio est égal à **1.4** (Femme/Homme) (Figure 06) et (Annexe 07).

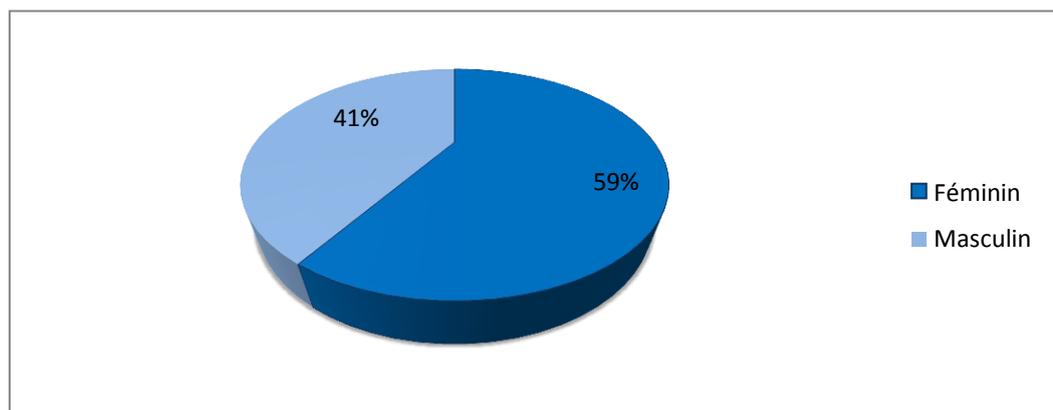


Figure 06 : Répartition des cas de TNE selon le sexe.

Contrairement à ce que nous avons conclu, une étude épidémiologique a été réalisée à Constantine démontre une prédominance des TNE du sexe masculin (soit 67 %) contre seulement 33 % de sexe féminin. Le sexe ratio dans cette étude est égal à 2 (**Mechehoud et**

al., 2017). Dans le même contexte, d'autres études menées en France ont montrés l'existence d'une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.5 (Walter et al., 2013).

I.3. Répartitions des cas des TNE selon l'âge

L'âge de la population étudiée se situe entre 9 à 75 ans avec une moyenne d'âge d'apparition de (34,1ans). Il est subdivisé selon des classes d'âge d'amplitude de 10 ans. Nos résultats montrent que le nombre des cas se varie d'une tranche d'âge à une autre, avec une prédominance nette des groupes de 25 à 35 ans (22.73%). Nos résultats sont représentés sur l'histogramme suivant (Figure 07) et (Annexe 08).

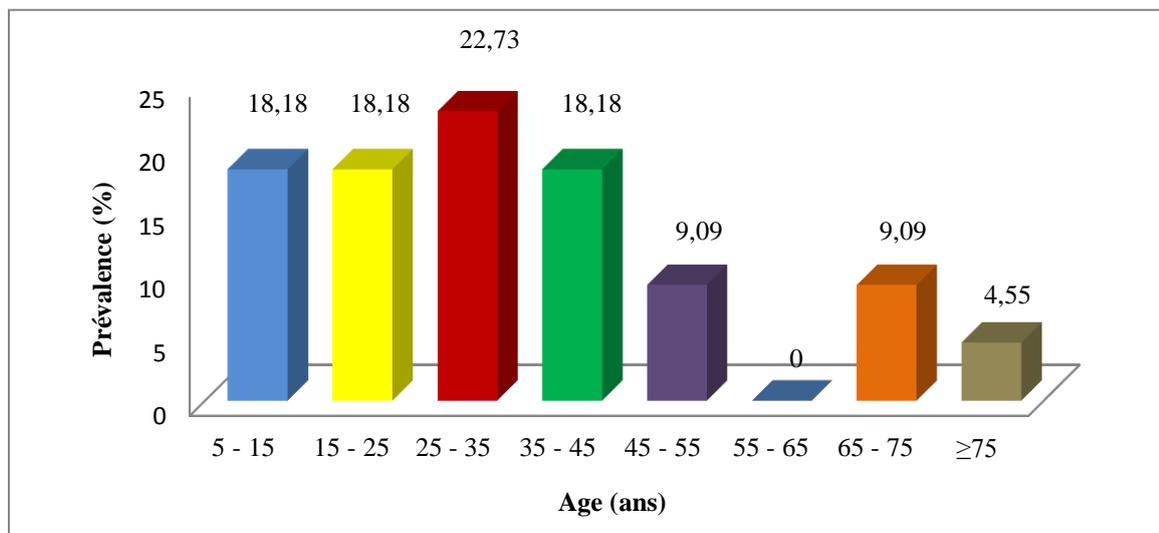


Figure 07 : Répartition des cas des TNE selon l'âge.

Contrairement à ce que nous avons observés dans notre recherche, dans la wilaya de Sidi Bel Abbes par exemple, les études menées par **Bereksi R (2019)** sur les TNE ont montrés que la tranche d'âge la plus touchée varie entre 40 et 60 ans. Ainsi, tandis que l'âge moyen dans notre étude est de 34.1 ans, les études réalisées dans la wilaya d'Alger sur 13 patients hospitalisés entre janvier 2007 et décembre 2018 ont estimés que l'âge moyen est de 57,9 ans (**Chikhi et al., 2019**).

On peut noter que le groupe pharmaceutique suisse (Novartis), a mis en place une étude internationale sur cette pathologie, incluant plusieurs centres algériens (**Alger, Annaba et Oran**), montre que l'âge moyen au quel le diagnostic est posé, concernant ces tumeurs, se situe autour de 60 ans (**salami, 2011**).

En France, l'âge moyen au diagnostic est autour de 67 ans chez l'homme et 65 chez la femme (**Lepage et al., 2004**). Selon les mêmes auteurs ; les TNE digestives malignes sont rares avant l'âge de 40 ans chez les deux sexes, leur incidence augmente par la suite plus

rapidement chez les hommes que les femmes. En plus, aux USA et au Royaume Uni, l'âge médian au diagnostic est de 63 ans (**Rindi et al., 2007**).

I.4. Répartition des TNE selon le siège

L'organe le plus touché par les TNE dans notre étude est l'appendice avec un pourcentage de (72,71%) des cas, suivis par le foie (9,09%). Les autres localisations sont l'intestin grêle, la peau, le parenchyme mammaire et l'estomac avec (4,55%) respectivement. Aucun cas par contre n'a été observé dans la vésicule biliaire et le pancréas (0,00%) (Figure 08) et (Annexe 09).

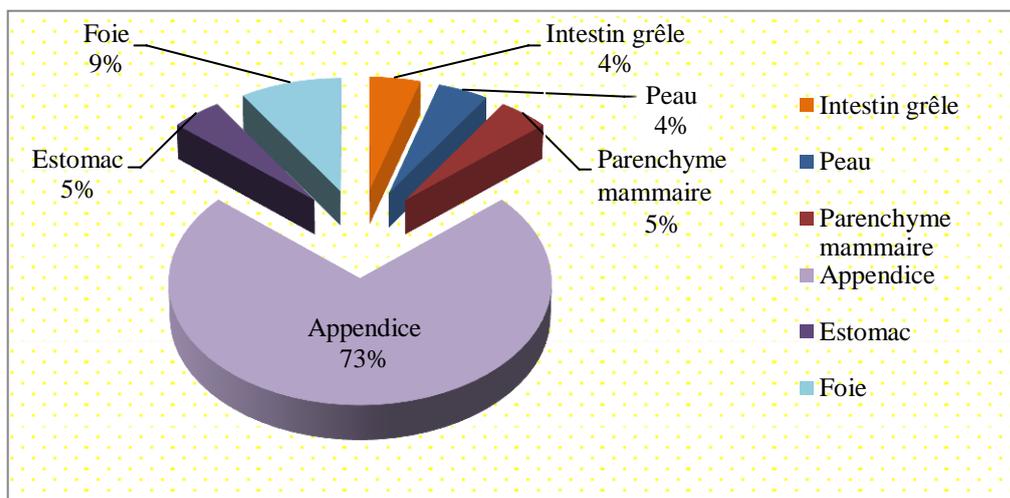


Figure 08 : Répartition des cas de TNE selon le Siège.

Nos résultats sont en accord en partie avec les données présentées par **Bereksi R, (2019)** dans la wilaya de Sidi Bel Abbas. Cet auteur a estimé que la plus part des TNE sont localisés dans le système digestif TND avec (60%) des cas.

Contrairement à nos résultats, l'étude menée par **Chikhi et al., (2019)** dans la wilaya d'Alger sur 13 cas des TNE, n'a enregistré aucun cas au niveau de l'appendice. Par contre, la même étude a démontré la dominance des TNE gastrique avec 5 cas suivi par les TNE pancréatique et grêlique avec 3 cas respectivement et enfin hépatique avec un seul cas. Des résultats plus récents réalisés par **Bouزيد et ses collaborateurs (2020)** dans la même wilaya ont montrés que les TNE sont présentes dans le tractus gastro-intestinal avec (55%), les poumons (30%), le pancréas (2%), l'appareil de reproduction et les voies biliaires avec (1%) et également dans la tête et le cou avec un pourcentage minime de (0.1%).

Selon **Deluzio et al.,(2017)**,ces tumeurs sont rares dans le foie avec 1%, qui présent le site le plus fréquent de métastases des TNE digestives alors que dans notre étude le foie présente le deuxième site avec 9%.

A l'échelle internationale, les registres français rapportent des distributions anatomiques des TNE différents. La principale étude française indique les incidences suivantes, par ordre d'importance et pour les principales localisations: les TNE jéjuno-iléales sont toujours les plus fréquentes avec (21-43 %), suivis par les TNE duodéno-pancréatiques (21-36 %),coliques et rectales avec (13-27 %),puis viennent les TNE gastriques (6-11 %), et enfin les TNE de l'appendice (5-8 %) (**Walter et al., 2013**).

En parallèle, dans une étude américaine portant sur 645 patients ; une atteinte colorectale chez 30.1% des patients a été noté, suivis par l'œsophage chez 22.2%, du pancréas chez 20.2%, hépatobiliaire chez 11.6% et enfin l'estomac chez 9.6% (**Yao et al.,2008**).

D'après les données les plus récentes du registre épidémiologique Nord-Américain (SEER), les NNE digestives les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum (taux d'incidence d'environ 1,2/100 000/an chacun), du pancréas (environ 0,8/100 000/an) et de l'estomac ou de l'appendice (environ 0,4/100 000/an chacun) (**Dasari et al., 2017**).Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles

La rareté et l'hétérogénéité des TNE rend leur prise en charge difficile et explique le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve associé. Par rapport à ces données, nous avons constaté que la localisation des TNE se varie d'une étude à une autre avec une dominance des TNE digestif.

I.5. Répartition des cas des TNE selon le type histologique (OMS 2010)

Parmi les 22 cas des TNE étudiés, 68,18 % étaient des tumeurs de Grade 1(G1), suivi par 22,73%des tumeurs de Grade 2(G2) et enfin 9,09% étaient des tumeurs de Grade 3(G3).Dans notre étude, nous avons constaté que les TNE de grade G1 (décrites comme TNE peu différenciée) sont les plus fréquentes où la majorité de ces cas sont localisées dans l'appendice (Figure 09) et (Annexe 10).

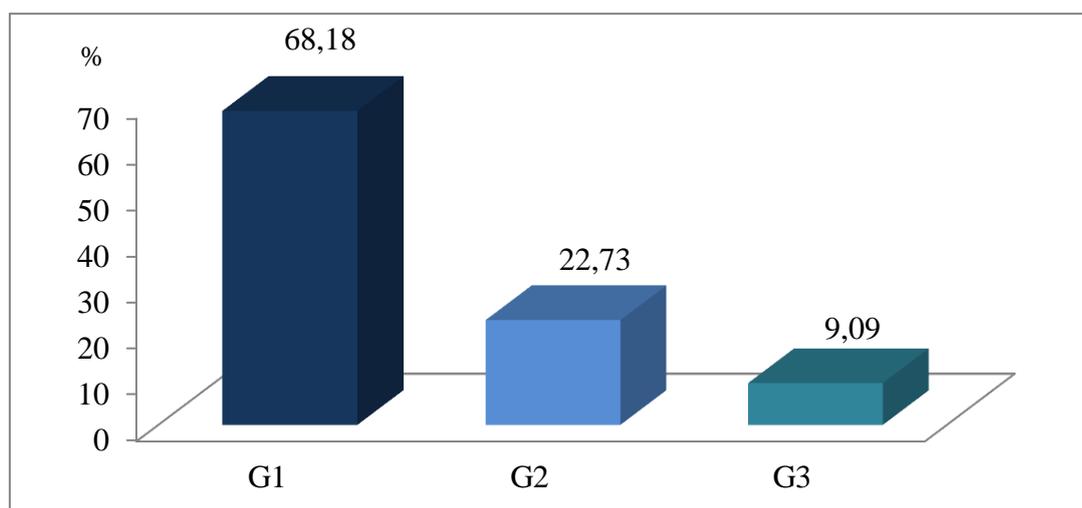


Figure 09: Répartition des TNE selon le type histologique.

A Alger, les études réalisées par **Chikhi et al., (2019)** sur 13 cas des TNE ; ont estimés que 7 tumeurs étaient classées grade 1 ou 2 représentant (50%) des cas étudiés, 2 tumeurs étaient de grade 3 avec (1,4%) et enfin 5 cas de différenciation imprécise avec un taux de (35,7%).

En France ; 54% des TNE étudiées étaient de grade G1, 28% étaient de grade G2 et 13,5% de grade G3 ; dans 4% cas, le grade était non indiqué ou non évaluable (**Walter et al.,2013**).

Selon ces résultats, on peut déduire que le grade 1 des TNE est le plus fréquent.

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Au cours de notre stage, on a effectué une étude macroscopique de 3 pièces opératoires (selon la disponibilité des lames ainsi que leur état) qui sont :

- Carcinome neuroendocrine (CNE) intestinal.
- CNE Appendiculaire.
- CNE du foie.

II.1. Étude histologique

Au cours de notre stage, l'étude microscopique a été pratiquée sur 06 coupes :

- Coupe d'un intestin grêle sain/ Coupe d'une tumeur neuroendocrine intestinal.
- Coupe d'un appendice sain/ Coupe d'une tumeur neuroendocrine Appendiculaire.
- Coupe d'un foie sain/ Coupe d'une tumeur neuroendocrine de foie.

II.1.1. Étude histologique des coupes de l'intestin grêle

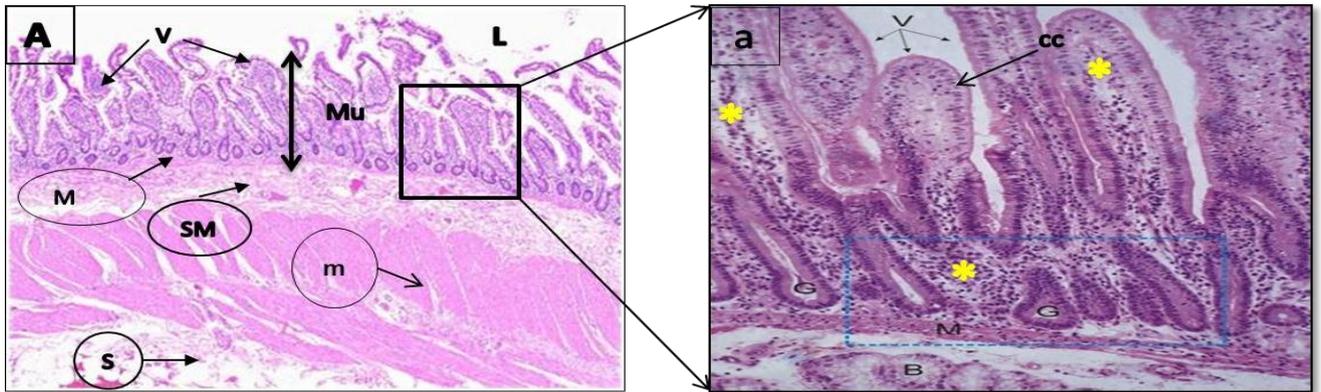


Photo 14 : Micrographies d'une coupe histologique d' un intestin grêle sain.

Coloration HE (Gx10)

(A): Coupe histologique en HE d'un intestin sain (Gx10).

(a): Coupe histologique en HE d'un intestin sain (Gx40).

L: lumière. **V:** villosités. **Mu:** muqueuse. **M:** muqueuse musculaire. **SM:** sous-muqueuse. **m:** musculieuse. **S:** séreuse. **Etoile jaune:** Chorion des villosité. **CC:** cellules calciformes. **G:** Glande de Lieberkuhn. **B:** Glande de Brunner.

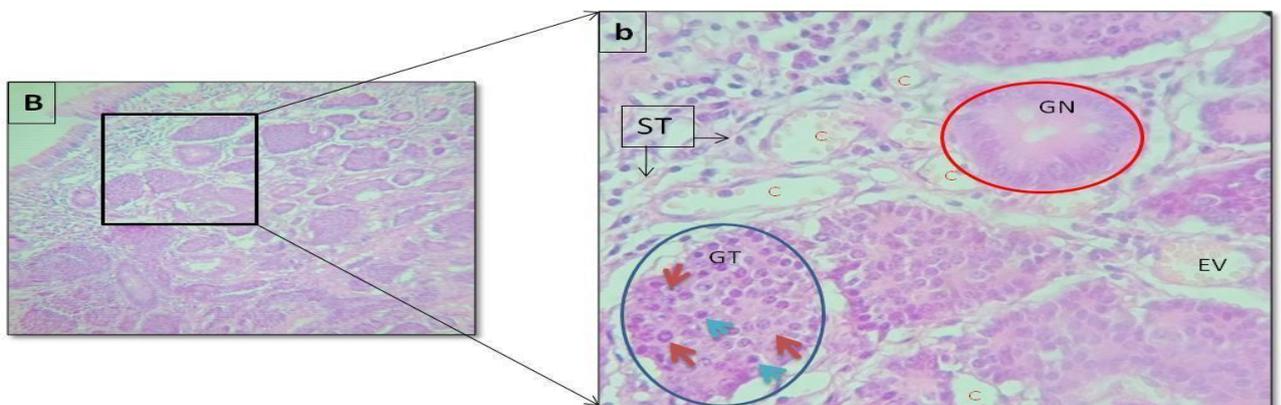


Photo 15 : Coupe d'une tumeur neuroendocrine intestinale en HE.

(B): Coupe histologique d'un TNE intestinal bien différencié G1 (Gx10).

(b): Coupe histologique d'un TNE intestinale bien différencié G1 (Gx40).

ST: Stroma tumorale. **GN:** Glande normale. **GT:** Glande tumorale. **C:** Capillaire sanguin. **EV:** embolie vasculaires. **Flèche rouge:** cellules tumorales. **Tete de flèche bleu:** métose.

L'examen microscopique des multiples prélèvements effectués a montré une paroi grélique siège d'une prolifération néoplasique d'architecture neuro-endocrine organisée en nodule de taille variable (GT) séparé par un stroma (ST) richement vasculaire (présence de plusieurs capillaires sanguins) avec présence des embolus vasculaires (EV). Les cellules tumorales (flèche rouge) sont monomorphes à noyaux en poivre et sel avec index mitotique (méiose dans la tumeur démontré par tête de flèche bleu) de 1 mitose par 10 champs au forte grossissement.

II.1.2. Étude histologique des coupes de l'appendice

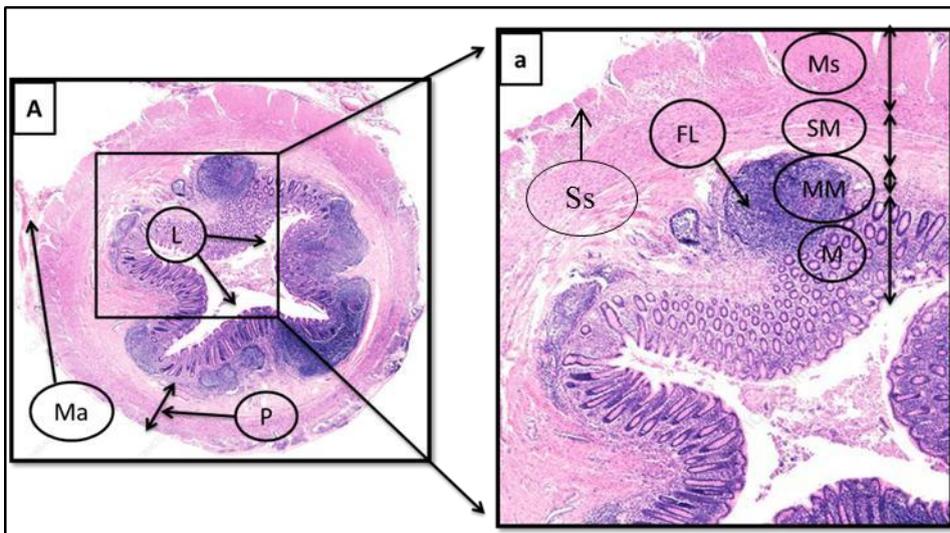


Photo 16 : Micrographies d'une Coupe histologique de l'appendice sain (HE).

(A) : Coupe histologique en HE d'un appendice sain (Gx10).

(a) : Coupe histologique en HE d'un appendice sain (Gx40).

L: lumière. **P:** paroi de l'appendice. **Ma:** Mésentère appendiculaire. **FL:** Follicule lymphoïde. **M:** Muqueuse. **MM:** Muqueuse Musculeuse. **SM:** Sous Muqueuse. **Ms:** Musculeuse. **Ss:** sous séreuse.

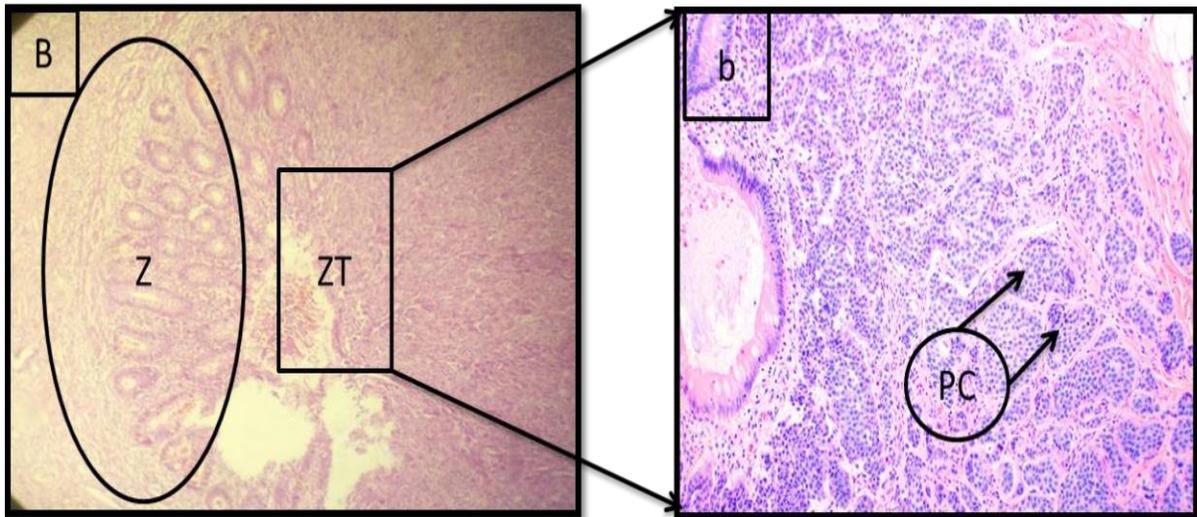


Photo 17 : Micrographies d'une Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié.

(B): Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié G1 (Gx10).

(b): Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié G1 (Gx40).

Z: zone non tumorale. **ZT:** zone de prolifération tumorale. **PC:** prolifération cellulaire tumorale organisé en petit massif.

L'étude microscopique des prélèvements effectués montre une paroi appendiculaire siège d'une prolifération tumorale (**ZT**) de nature neuroendocrine. Celle-ci prend naissance au niveau de la muqueuse (**M**) et infiltre la paroi pour atteindre la sous séreuse sans la dépasser. Elle s'agence essentiellement en nids ou ilots, parfois en petits cordons. Les cellules tumorales sont assez monomorphes, au cytoplasme granuleux et aux noyaux arrondis à chromatine fine donnant un aspect en poivre et sel. Le stroma est grêle réduit à sa composants vasculaire réalisant un aspect endocrinoïde. Notons aussi l'absence d'emboles vasculaires.

II.1.3. Étude histologique des coupes du foie

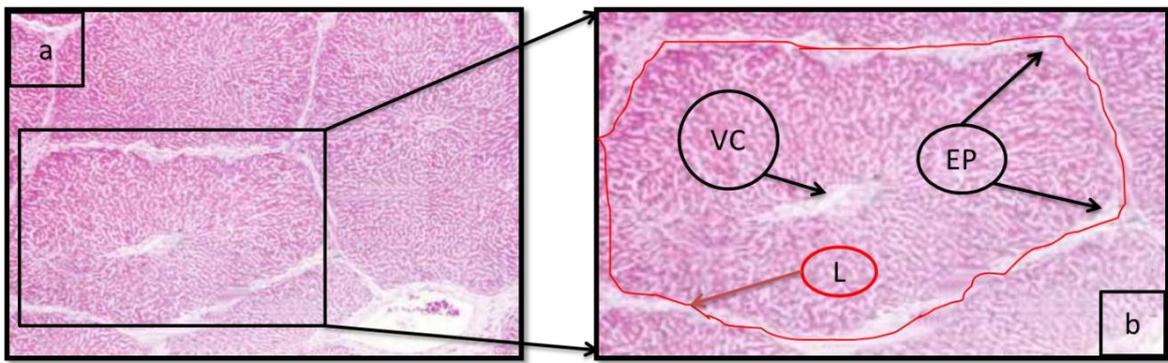


Photo 18 : Micrographies d'une Coupe histologique du foie sain coloration en HE.

(a) : Coupe histologique d'un foie sain en HE (Gx10).

(b) : Coupe histologique en HE d'un foie sain (Gx40).

L: Lobule hépatique. **EP**: Espaces portes (ou espaces de Kiernann). **VC**: Veine centrolobulaire.

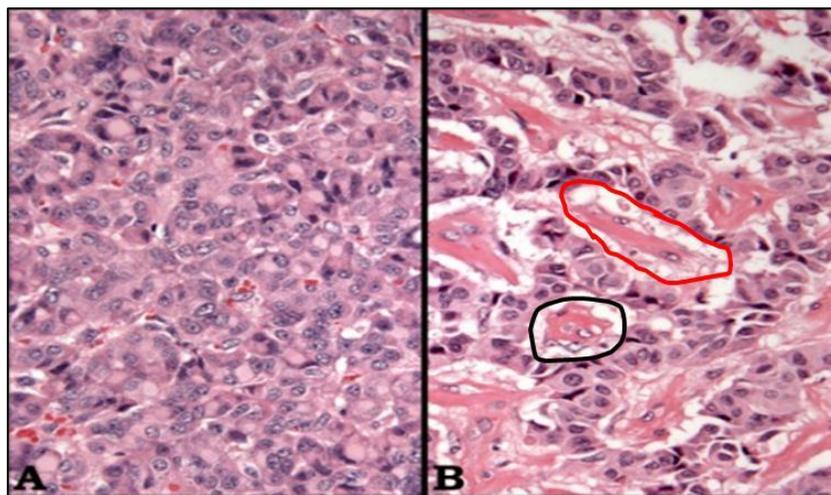


Photo 19 : Micrographies d'une Coupe histologique d'une TNE du foie en HE.

(A) : Coupe histologique d'une TNE bien différencié G1 du foie (Gx10).

(B) : Coupe histologique d'une TNE bien différencié G1 du foie (Gx40).

cercle noire : amas de cellule tumorales. **cercle rouge** : structures tubuleuses

Les échantillons présentés sont sièges d'une prolifération tumorale épithéliale maligne fait de deux composants :

*la première composante se composait de nids organoïdes de cellules polyédriques uniformes de taille intermédiaire. Elle est prédominante faite de l'amas de cellule

tumorales (**cercle noire**) assez monomorphe à cytoplasme basophile et à noyaux hyperchromatique, l'index mitotique est faible 3 mitose/10 champs au fort grossissement. La prolifération tumorale est diffuse avec un stroma grêle vasculaire

*La deuxième composante est faite de structures tubuleuses et de travées (**cercle rouge**). Le stroma ici est fibreux.

III. Étude immunohistochimique

III.1. Étude immunohistochimique des coupes de l'intestin grêle

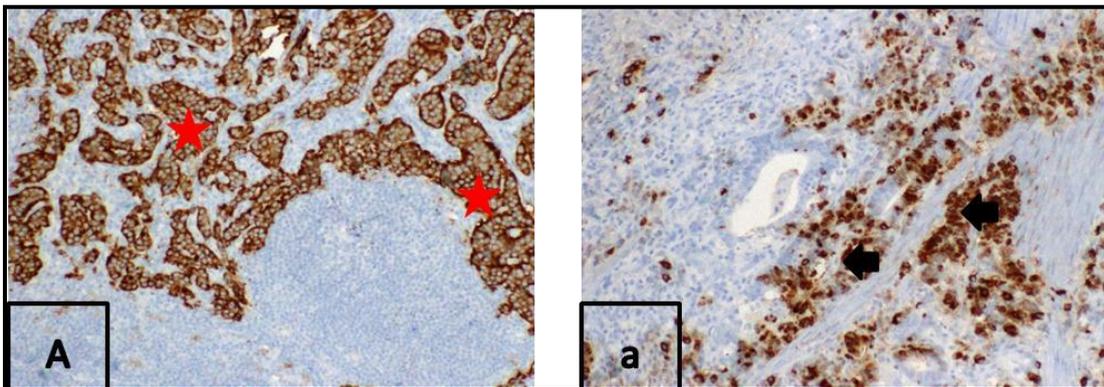


Photo 20 : Micrographies d'une révélation immunohistochimique de synaptophysine et chromogranine A, au niveau d'une coupe de l'intestin grêle (GX40) .

(A): immunomarquage positif par l'anticorps anti synaptophysine (étoile rouge).

(a): immunomarquage positif par l'anticorps anti chromogranine A (flèche noire).

Sur la micrographie (A) l'anticorps anti-synaptophysine permet d'identifier les cellules neuroendocrine saines et les néoplasmes neuroendocrines, une coloration cytoplasmique diffuse et finement granulaire est observée, probablement corrélée à la répartition de l'antigène dans les vésicules neurosécrétoires.

Sur la micrographie (a) les cellules tumorales ont été marquées par un anticorps anti-chromogranine, protéine que l'on trouve dans les granules sécrétoires

III.2. Étude immunohistochimique des coupes de l'appendice

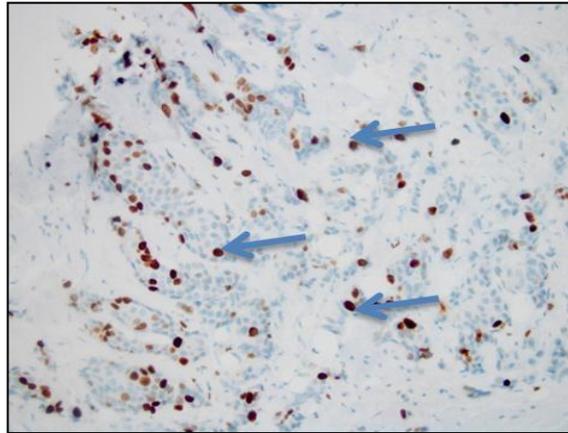


Photo 21 :Micrographie d'une coupe de l'appendice immunomarquée à la Ki67 (Gx40).

flèche bleu : Cellules tumorales immunoréactives à l'anticorps Ki67.

la population de cellules tumorales en prolifération ont été marquées par l'anticorps Ki67, protéine nucléaire présente dans les cellules en prolifération.

III.3. Étude immunohistochimique des coupes du foie

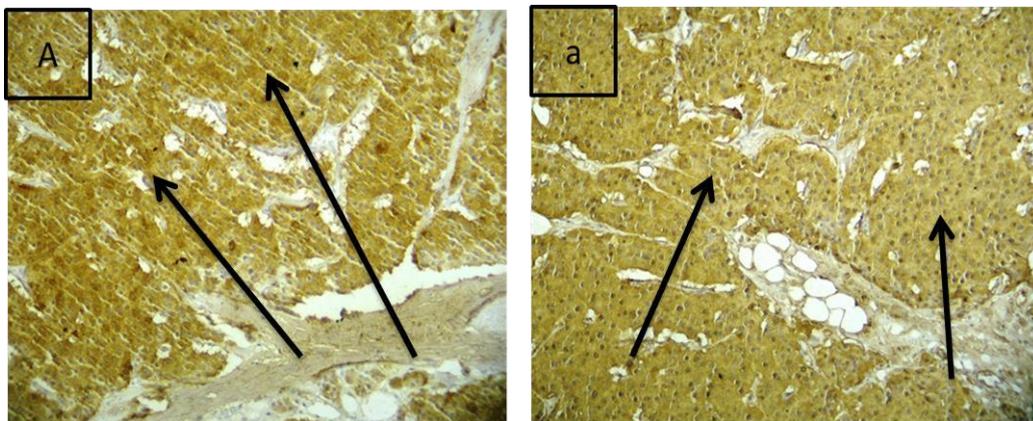


Photo 22 : Micrographie d'une coupe dans le immunomarquée avec la synaptophysine et le CD56 (Gx40) .

(A) :immunomarquage positif par l'anticorps anti synaptophysine.

(a) :Cellules tumorales immunoréactives à l'anticorps CD56.

L'immunomarquage de la synaptophysine et de l'anticorps CD56 montre une localisation cytoplasmique positive.

CHAPITRE 4
CONCLUSION

Dans presque tous les pays du monde, une augmentation inquiétante des taux d'incidence des TNE a été observée ces dernières années. A l'heure actuelle, cette augmentation reste encore inexpliquée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer. Notre étude rétrospective descriptive a été réalisée au niveau du laboratoire de l'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital bouzidi lakhdar dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj pendant une période de 8 ans (du Janvier 2015 au Avril 2022).

Le profil épidémiologique et anatomopathologique de 22 patients atteints des tumeurs neuroendocrines a été décrit. Notre travail reste un travail fondamental et modeste, dont on a regroupé des paramètres épidémiologiques (année, sexe, âge, siège...), anatomo-histopathologiques (type histologique, grade, stade, localisation...), et enfin des paramètres immunohistochimiques (immunomarquage par les principaux Ac spécifique à chaque type). A l'issue de ce travail, nos résultats montrent que :

- * L'âge des patients varié de 09 à 75 ans.
- * La moyenne d'âge dans notre population est de 31,1 ans avec une prédominance féminine de 59,10 %.
- * 68,18 % des cas ont des tumeurs de grade G1 (selon la classification OMS 2010).
- * L'organe le plus touché par les TNE dans notre étude est l'appendice avec un pourcentage de (72,71%).
- * Nous avons observé que la prévalence des TNE était plus importante dans l'année 2021, d'où on a enregistré un pourcentage de 40,91% représenté par 9 cas.

Les différences dans nos résultats par rapport aux différents résultats de la littérature, semble être liée à la courte durée de notre étude qui ne peut pas être concluante et /ou l'orientation des malades vers d'autres laboratoires d'anatomie pathologique privés hors ou dans la wilaya de BBA. Autres études épidémiologiques complémentaires dans les différents laboratoires privés de la wilaya seront nécessaires pour compléter notre étude épidémiologique. Ainsi, Il sera intéressant d'établir un questionnaire aux malades afin de rechercher un lien entre les différents types des tumeurs, les antécédents familiales, les prises des médicaments hormonales, l'obésité, les habitudes alimentaires ainsi que la localisation de l'habitat par rapport aux zones d'activités.

Enfin, il est temps de s'intéresser à cette pathologie dans notre pays, et d'essayer de l'apprendre en considération dans les différents registres nationaux des cancers.

Ait Lhachmi, N.(2011). Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse 37.

Bereksi, R. (2020). Tumeurs neuroendocrines. In: Journal of Nanosciences Research end reports.12 Janvier2020.(Vol. 2, No.1, pp.1).

Bouزيد ., Iaiche, A., Chibane., Kheloufi., Boudiaf , H., Cherchar , Ait Kaci , Chabi ,Bentabak. (2020).Tumeurs neuroendocrines primitives du foie à propos de 05 cas. In : Annales Algériennes de Chirurgie. Décembre 2020.(Vol. 8, No .2, pp.1-8.

Bollard, J. (2014).Tumeurs neuroendocrines gastroentéro pancréatiques : recherche de nouveaux mécanismes de progression tumorale et de nouvelles cibles thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Diplôme de doctorat, Biologie Moléculaire, Intégrative et Cellulaire, Université Claude Bernard Lyon I. 95p.

Chikhi, Otmani, Cheraitia, Lounes, Ouldgougam, Zemmouchi, Kouihal, Benamouache, Z., Amir, M. Lahcene. (2019).Tumeurs neuroendocrines digestives, à propos de 13 cas. In : congrès nationale de la médecine interne, Zénith Ahmed Bey, Constantine,20 à 22 juin 2019.Constantine : société algérienne de médecine interne,2019.

Day, R., Gorr, SU.(2003). Secretory granule biogenesis and chromogranin A: master gene, on/off switch or assembly factor, Trends Endocrinal Métab TEM.

Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., Shih, T., Yao, JC.(2017).Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncology. 3: 1335–1342.

Deluzio M. R, Barbieri A. L.et al., 2017. Two cases of primary hepatic neuroendocrine tumors and a review of the current literature. Ann Hepatol. Jul-Aug 2017; 16(4):621-629 p.

Ellison, TA., Wolfgang, CL., Shi, C., Cameron, JL., Murakami, P., Mun, LJ.(2014). A single institution's 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendo-crine Tumors: a validation of current staging systems and a new prognostic nomogram. Ann Surg, ,259,P, 204-12.

Feldman, SA., Eiden, LE. (2003).The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. Endocr Pathol.

Frilling, A., Modlin, IM., Kidd; M., Russell, C., Breitenstein, S., Salem, R.(2014).Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.Lancet Oncol.(Vol. 15, p.8–21).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Góth, ML., Hubina, E., Raptis, S. (2003).** Physiological and pathological angiogenesis in the endocrine system. *Microsc Res Tech.*
- Hallet, J., Law, CHL., Cukier, M., Saskin, R., Liu, N., Singh, S. (2015).** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes: *Neuroendocrine Tumor Epidemiology. Cancer* 121 589–597.
- Jensen, RT., Cadiot, G., Brandi, ML., Herder, WW., Kaltsas, G., Komminoth, P. (2012).** ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumors syndromes. *Neuroendocrinology.* 95:98–119.
- Kim T, Zhang C, Sun Z, Wu H, Loh YP J.(2005).** Chromogranin A deficiency in transgenic mice leads to aberrant chromaffin granule biogenesis. *Neurosci.*
- Kianmanesh R ; O’Toole D ; Sauvanet A.(2005).** Traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines gastro-enter pancréatique. *Revue de la littérature* :142 ; 3p.
- Klöppel G. Oberndorfer and his successors.(2007).** From carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol*; 18(3): 141-4.
- Korse CM, Taal BG, van Velthuisen M-LF, Visser O.(2013).** Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer.* 2013; 49(8):1975-83.
- Lechago J, Gould VE. (1997).** Bloodworth’s endocrine pathology, 3d. edition. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J.(2004).** Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut.* 2004.
- Lopez, S. (2003).** Tumeur neuroendocrine du pancréas (étude de 33 cas) : Université de Limoge, faculté de médecine. *Revue de littérature.*
- Mathonnet M.(2007).** Tumeurs endocrines digestives. stratégie diagnostique. *J Chir (Paris).*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Mechehoud , Arioua.(2017).Etude rétrospective sur les tumeurs neuroendocrines digestives dans la région de Constantine : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques .mémoire de master en immunologie et Oncologie. Constantine : Université des Frères Mentouri ,118 p. **Oberg, K. (2010).** Neuroendocrine tumors (NETs): Historical overview and epidemiology. *Tumori*,96: 97-801.

Oukkal , M. (2013, février).Tumeurs neuroendocrines digestives. *Santé-MAG* 15.

Oukkal,M.,Bouزيد,K.(2013, février). Tumeurs neuroendocrines digestives.*Santé_MAG* 15.

Piette ., Caroline., Polus ., Marc ., Louis ., Edouard. Implications pathologiques du système neuroendocrinien digestif :In *Revue Médicale de Liège*,2002, 57 (8), p. 509-18
Peerreviewed.

Rindi, G., Klimstra, DS., Arnold, R., Kloppel,G., Bosman, FT., Komminoth, P.(2010).Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC. P.13-4.

Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., Herder, WW.(2006).TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*.449:395–401.

Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A .(2007).TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch Int J Pathol*. 451(4):757-62.

Saint André, JP., Valo, S. (2003). Anatomie pathologique de tumeur neuroendocrine. e.mémoires de l'académie nationale de chirurgie , 2(3), p.47-52.

Schonhoff, SE., Giel-Moloney,M., Leiter, AB.(2004).Development and differentiation of gut endocrine cells: Mini review *Endocrinology*.

Scoazec, JY . (2005). Tumeur endocrine (biologie et physiopathologie). *Annal de pathol*. 25,p.447-61.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Tamara Matysiak-Budnik.(2019). Les révolutions thérapeutiques en cancérologie Tumeurs neuroendocrines .In : Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, France, 2019.

Villanacci,V, Ubiali, A. (2000). Biological and molecular aspects of gastroenteropancreaticneuroendocrine tumors. Digestion. 2000. 14. Wang S, Jensen JN.

Walter, T., Scoazec, JY., Lepage, C. (2013).Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives en France. Hépatogastro et oncologie digestive.20 : 160-166.

Wiedenmann, B., Huttner, WB.(1989).Synaptophysin and chromogranin/secretogranin: widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. Virchowsarch; 58(2):95-121.

Yao, JC., Hassan, M., Phan, A . (2008). One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiologyof and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the UnitedStates. J Clin Oncol.

Yoo, SH., You, SH., Huh, YH. (2005).Presence of syntax in 1A in secretory granules ofchromaffincells and interaction with chromogranins A and B .FEBS Lett.

Site web 01 : **DJazairess** rencontre internationale sur les TNE. file:///C:/Users/NASOFT/Desktop/Site%20internet/Djazairess%20_%20Rencontre%20internationale%20sur%20les%20tumeurs%20neuroendocrines%20digestives.html.

Site web 02 : Société canadienne du cancer. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-2020

Site web 03 : Le grand changement, 2014. Les fonctions des glandes endocrines.<http://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/articles/9540-systeme-endocrinien.htm>.

Site web 04 : Gustave Roussy. Tumeurs neuroendocrines. Cancer campus info- patient www.gustaveroussy.fr.

Site web 05 : <https://Radio Algerienne.dz/news/fr/reportage/20553.html>.

ANNEXES

Annexe 01: La coloration manuelles à l'Héματοxyline éosine (HE).

Colorant	Durée	But
Bac de xylène (8)	2 minute pour chacun	Pour éliminer la paraffine
Alcool 100%	2 minute	Pour effectuer une réhydratation
Alcool 90%	2 minute	
Alcool 70%	2 minute	
Alcool 50%	2 minutes	
Rinçage à l'eau courant	2 minutes	Lavage
Héματοxyline	2 minute	Afin de colorer le noyau
Rinçage à l'eau courant	2 minutes	Lavage
Éosine	30 secondes à 1 minute	Afin de colorer le cytoplasme
Rinçage à l'eau courant	2 minutes	Lavage
Alcool 70%	2 minute	Pour éliminer l'excès des colorants
Alcool 90%	2 minute	
Alcool 100%	2 minute	
Xylène	2 minute	Pour l'éclaircissement des lames

Annexe 02: Préparation de la solution de démasquage.

200 ml d'eau distillée + 4 ml de la solution de démasquage.

Annexe 03: Préparation de la solution PBS (Phosphate-Buffered Saline).

950 ml d'eau distillée + 50 ml de wash Buffer (PBS).

Annexe 04: Préparation de la solution (Diaminobenzidine).

le DAB dilué (50µl de DAB chromogène + 1ml de DAB buffer)

Annexe 05: Contre Coloration à L'héματοxyline

-Coloration des lames avec l'héματοxyline de pendant 5 minutes, puis élimination du colorant.

-Rinçage à l'eau courant (5minutes).

-Plonger les lames dans des bains d'alcool à degrés décroissant (de l'alcool à 100% jusqu'à l'alcool à 70%) pendant 2 min chacun.

-Un passage dans 4 bains de xylène pendant 2 min chacun.

-Séchage des lames.

Annexe 06 : Répartition des cas de TNE selon l'année.

Année	Nombre de cas	Prévalence (%)
2015	0	0,00
2016	4	18,18
2017	1	4,55
2018	0	0,00
2019	4	18,18
2020	4	18,18
2021	9	40,91
2022	0	0,00
Totale	22	100

Annexe 07 : Répartition des cas de TNE selon le sexe.

Sexe	Nombre de cas	Prévalence (%)
Féminin	13	59.10
Masculin	9	40.90
Totale	22	100

Annexe 08 : Répartitions des cas de TNE selon l'âge.

Age (ans)	Nombre de cas	Prévalence (%)
[5-15[4	18.18
[15-25[4	18.18
[25-35[5	22.73
[35-45[4	18.18
[45-55[2	9.09
[55-65[0	0.00
[65-75[2	9.09
≥75	1	4.55
Totale	22	100

Annexe 09 : Répartitions des cas de TNE selon le siège.

Organe	Nombre de cas	Prévalence (%)
Intestin grêle	1	4.55
Peau	1	4.55
Parenchyme mammaire	1	4.55
Appendice	16	72.71
Estomac	1	4.55
Vésicule biliaire	0	0.00
Foie	2	9.09
pancréas	0	0.00
Totale	22	100

Annexe 10 : Répartition des cas de TNE selon le type histologique.

Grade	Nombre de cas	Prévalence (%)
G1	15	68.18
G2	5	22.73
G3	2	9.09
Totale	22	100

Annexe 11 : Les comptes rendu de certains patients diagnostiqués.

Nom et prénom : [REDACTED]	Service demandeur : EXT.
Age : 65 ans.	Date de réception : 11/01/2021.
Nature du prélèvement :	Date de remise : 21/01/2021.

COMPTE RENDU

Renseignements Cliniques :
Nous avons reçu 03 flacons:

Flacon 01 : pièce de résection grélique de (45x2) cm avec méso de (45x01) cm. À l'ouverture présence d'un processus tumorale de 05 cm de diamètre d'aspect plein blanc jaunâtre.

L'examen microscopique des multiples des prélèvements effectués montre une paroi grélique siège d'une prolifération néoplasique d'architecture neuro-endocrine organisée en nodule de taille variable séparé par un stroma richement vascularisé.

Les cellules tumorales sont monomorphes à noyaux en poivre et sel avec index mitotique de : 1 mitose par 10 champs au fort grossissement.

- présence des embolies vasculaires.
- Absence d'évidence de nécrose.
- le curage ganglionnaire retrouve 02 ganglions infiltrés (2+/2n).

Flacon 02 : Appendice : appendice filiforme de 06 cm montrant à l'examen microscopique une paroi appendiculaire infiltrée de la couche séreuse jusqu'à la musculieuse par le même processus tumoral sus décrit.

Flacon 03 : épiploon : un fragment adipeux de (10x2) cm montrant à l'examen microscopique un tissu fibro-adipeux infiltré par le même processus tumorale sus décrit.

L'étude immunohistochimique montre :

- Synaptophysine et Chromogranine : marquage cytoplasmique intense et diffus.
- Ki67 : < 2% (1.7 %).

Conclusion :
Aspect histopathologique et profil immunohistochimique d'une **tumeur neuroendocrine** bien différencié G1 d'intestin grêle (avec localisation appendiculaire et épiploïque)

Nom et prénom : [REDACTED]	Service demandeur : CH-F.
Age : 42 ans.	Date de réception : 17/06/2021.
Nature du prélèvement : biopsie gastrique.	Date de remise : 28/06/2021.

COMPTE RENDU

Renseignements Cliniques :

Examen macroscopique :

Nous avons reçu 03 fragments de 0.2 cm chacun.

Examen microscopique :
L'examen microscopique montre une muqueuse fundique siège d'une prolifération néoplasique d'architecture neuro-endocrine organisée en nodule de taille variable séparé par un stroma richement vascularisé.

Les cellules sont monomorphe aux limites imprécises avec des noyaux peu atypiques à chromatine fine.

- Absence de figures mitotiques
- Absence des embolies vasculaires.
- Absence d'évidence de nécrose.

L'étude immunohistochimie faite selon le protocole d'ENVISION de DAKO montre:

Chromogranine : marquage cytoplasmique de l'ensemble des cellules tumorales.

Synaptophysine : marquage cytoplasmique de l'ensemble des cellules tumorales.

Ki67 : = 3 2.

Conclusion :
Tumeur neuroendocrine gastrique bien différencié grade I.

N° du prélèvement : [REDACTED]	Médecin prescripteur : [REDACTED]
Nom et prénom : [REDACTED]	Service demandeur : CH-F.
Age : 28 ANS.	Date de réception : 18/02/2021.
Nature du prélèvement : appendice	Date de remise : 28/02/2021.

COMPTE RENDU

Examen macroscopique :
Il nous a été adressé une pièce d'appendicectomie mesurant (8.5x0.6) cm, siège d'un foyer jaunâtre de **0.8 cm** au niveau du fond.

Examen microscopique :
L'étude microscopique des prélèvements effectués montre une paroi appendiculaire siège au niveau du fond d'une prolifération tumorale de nature neuro-endocrine. Celle-ci prend naissance au niveau de la muqueuse et infiltre la paroi pour atteindre focalement la sous séreuse (3mm) sans la dépasser.

Elle s'agence essentiellement en nids ou îlots, parfois en petits cordons.

Les cellules tumorales sont assez monomorphes, au cytoplasme granuleux de moyenne abondance et aux noyaux arrondis à chromatine fine donnant un aspect en poivre et sel.

Le stroma est grêle réduit à sa composante vasculaire réalisant un aspect endocrinoloïde.

- Absence d'embolies vasculaires et d'engainements péri-nerveux.
- Par ailleurs, on note l'aspect d'une appendicite catarrhale.

L'étude immunohistochimique réalisée a montré :

- Chromogranine : marquage cytoplasmique granulaire des cellules tumorales.
- Synaptophysine : positivité cytoplasmique des cellules tumorales.
- Ki67 : indice de prolifération estimé à 1%.

CONCLUSION :
Tumeur neuro-endocrine appendiculaire bien différenciée de grade 1 de L'OMS 2017, classée pT2 Nx Mx selon pTNM 2017.

Résumé : Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des maladies rares qui se forment à partir d'un développement anarchique de cellules du système endocrine et du système nerveux. Notre étude vise à décrire le profil épidémiologique, histopathologique et immunohistochimique des TNE diagnostiqués au niveau du laboratoire de l'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital de bouzidi lakhder de Bordj Bou Arreridj. Les études rétrospectives que nous avons menées basant sur les rapports histopathologique, ont montré que parmi les 22 cas des TNE qui ont été enregistrés dans la période d'étude, les âges touchés variaient de 25 à 35 ans, avec une dominance de sexe féminin (59,10 %) par rapport u sexe masculin (40,90 %), avec un sex-ratio de 1.4. Les TNE appendiculaires sont classé le premier avec le taux le plus élevé par rapport aux autres types des TNE avec une prévalence de (72.71%) suivi par le foie (9.09 %). l'autre localisation sont l'intestin grêle, la peau, le parenchyme mammaire et l'estomac avec (4.55%) respectivement. Il est temps de s'intéresser à cette pathologie dans notre pays, et d'essayer de laprendre en considération dans les différents registres nationaux des cancers.

Mots clés : Les tumeurs neuroendocrines, épidémiologie, prévalence, histochimie, histopathologie, l'anatomie.

المخلص : أورام الغدد الصماء العصبية هي أمراض نادرة تتشكل من التطور الفوضوي لخلايا جهاز الغدد الصماء والجهاز العصبي. تهدف دراستنا إلى وصف المظهر الوبائي والتشريح المرضي والكيميائي المناعي لأورام الغدد الصماء العصبية التي تم تشخيصها على مستوى مخبر التشريح وعلم الخلايا المرضية في مستشفى بوزيدي لخضر ببرج بوعريريج. أظهرت الدراسات بأثر رجعي التي أجريناها بناء على تقارير التشريح المرضي أنه من بين 22 حالة التي تم تسجيلها في فترة الدراسة ، تراوحت الأعمار المصابة من 25 إلى 35 عامًا ، مع هيمنة الإناث (59.10 %) مقارنة بجنس الذكور (40.90 %) نسبة الجنس 1.4 . تحتل أورام الزائدة الدودية المرتبة الأولى مع أعلى معدل مقارنة مع أنواع الأورام الأخرى بنسبة (72.71 %) يليه الكبد (9.09 %) . الموقع الآخر هو الأمعاء الدقيقة والجلد و الثدي والمعدة بنسبة (4.55 %) على التوالي. حان الوقت للاهتمام بهذه الحالة المرضية في بلدنا، ومحاولة أخذها في الاعتبار في مختلف سجلات السرطان الوطنية.

الكلمات المفتاحية : أورام الغدد الصماء، علم الأوبئة، انتشارها، كيمياء الأنسجة، أمراض الأنسجة، علم التشريح.

Abstract : Neuroendocrine tumors (NETs) are rare diseases that form from an anarchic development of cells of the endocrine system and the nervous system. Our study aims to describe the epidemiological, histopathological and immunohistochemical profile of NETs diagnosed at the level of the laboratory of anatomy and pathological cytology of the hospital of bouzidi lakhder of Bordj Bou Arreridj. The retrospective studies that we conducted based on histopathological reports, showed that among the 22 cases of NETs that were recorded in the study period, the affected ages ranged from 25 to 35 years, with a female dominance (59 .10%) compared to the male gender (40.90 %), with a sex ratio of 1.4. Appendicular NETs are ranked first with the highest rate compared to other types of NETs with a prevalence of (72.71%) followed by the liver (9.09%), the other locations are the small intestine, the skin, breast parenchyma and stomach With (4.55%) respectively. It is time to take an interest in this pathology in our country, and to try to take it into consideration in the various national cancer registries.

Keywords : Neuroendocrine tumors, epidemiology, prevalence, histochemistry, histopathology, anatomy.