



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 Ibrahimy 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 :

Les tumeurs neuroendocrines digestives dans la wilaya de
Bordj Bou Arreridj : aspects épidémiologiques,
histopathologiques et immuno- histochimiques.

Présenté par:

GHANEM Fatima Zohra ,HAMMICHE Aya & HERRICHE Fatma

Soutenu le 25/ 06 / 2023, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	M. BELLIK.Y	Pr.	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	Mme. ROUAIGUIA.N	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Co-Encadrant	Mme. TAIBI.S	Dr	Hôpital Bouzidi Lakhder
Examineur :	Mme. SLIMANI.O	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

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

Nous remercions toute l'équipe pédagogique de l'université de Mohamed El Bachir El Ibrahimy - BBA pour avoir assuré la bonne et adéquate formation pour des générations de cadres pour notre cher pays.

Nos remerciements les plus respectueux aux membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail. Nos vifs sincères remerciements à Monsieur BELLIK Yuva pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider ce jury.

Nos vifs sincères remerciement à Madame SLIMANI Ouardia 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 remerciements 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

Au nom d'Allah, le Tout-Miséricordieux, le Très-Miséricordieux,

En ce moment solennel de la conclusion de mon mémoire de fin d'étude, je désire exprimer ma profonde reconnaissance envers Allah, le guide et le protecteur de ma vie.

C'est par Sa grâce infinie que j'ai pu mener à bien cette recherche, et je Lui suis extrêmement reconnaissante.

Que Sa lumière continue d'éclairer mon chemin et de guider mes pas vers la réussite.

En Lui, je trouve la force et l'inspiration pour chaque étape de ma vie.

À mes parents, je vous suis infiniment reconnaissante pour votre dévouement et votre investissement sans faille dans mon éducation. Votre soutien financier, moral et émotionnel m'a permis de me concentrer sur mes études et d'atteindre mes objectifs.

Votre confiance en moi, votre sagesse et vos conseils éclairés ont été une source d'inspiration inépuisable. Vous avez été mes premiers enseignants, mes guides bienveillants, et grâce à vous, j'ai pu grandir en tant qu'étudiante et en tant qu'individu.

À mes chers frères et sœurs,

Votre présence tout au long de mon parcours d'études a été précieuse et je tiens à vous remercier sincèrement pour votre soutien inébranlable.

À mes chers proches, amis et collègues,

En ce moment important de la conclusion de mon mémoire de fin d'étude, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers vous. Votre soutien, votre encouragement et votre collaboration ont joué un rôle essentiel dans mon parcours académique

"À tous les patients atteints de tumeurs endocrines du tube digestif, que la guérison divine d'Allah vous soit accordée rapidement et complètement."

Fatma

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier ALLAH de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail :

A l'homme de ma vie, mon exemple, mon soutien moral et source de joie et du bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

Mon père

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur ma vie et mon bonheur.

Ma mère

A mes frères Fares Djallel, et mes chère soeurs Saida, Samiha, Zoulikha et Solaf

A mes neveu Nizar, Islam et mes nièces.

A tous mes amies.

À tous nos collègues de la promotion biochimie 2023.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Fatima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma perle, ma très chère mère, SAIDA.

A ma force, mon plus cher papa, MOHAMMED.

A mes parents biologiques, FATIHA et AKLI.

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, merci infiniment

A ceux qui m'ont toujours tout donné sans rien compter Que dieu les protèges et les gardes pour moi.

A mes chères sœurs SELMA et MARWA, A mon frère MARWAN, A mes tantes maternelle SIHEM, IMEN, NAWEL, NAIMA, A mes oncles, RACHIDE, LAKHDER, ZINDINNE, AMMAR , A ma grande mère.

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

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

AYA

TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des photos	
Glossaire	
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
I- LE SYSTEME NEUROENDOCRINE.....	2
I-1-Structure du SNE	2
I-2-Fonction du SNE.....	3
I-3-Localisation du SNE.....	3
II-LE SYSTEME DIGESTIF	4
II-1-Définition.....	4
II-2-Physiologie du système digestif	5
III-TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIFS.....	5
III -1-Définition	5
III-2-Classifications des TNED	5
III-2-1-Classification OMS 2010.....	5
III-2-2-Classification TNM	6
III-3-Épidémiologie	7
III-4-Tumorigenèse	7
III-5-Diagnostic.....	8
III-5-1-Les marqueurs tumoraux	8
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	
I- PRESENTATION DU SITE D'ETUDE.....	10
I-1-Description de la région	10
I-2-Présentation du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital.....	10
II-MATERIEL ET METHODES.....	11
II-1- Matériel biologique.....	11
II-2- Etude anatomopathologique.....	11
II-2-1-Etude histologique.....	11
II-2-1-1- Macroscopie (mensuration et descriptions des pièces postopératoires)	11

II-2-1-2-Microscopie	12
II-2-2 L'étude immuno-histochimique	16
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	
I-RESULTATS RELATIFS A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	21
I-1- Répartition des TNE par rapport aux tumeurs générale.....	21
I-2-Répartition des TNED par rapport aux autres TNE.....	21
I-3.-Répartition des cas de TNED selon l'année.....	22
I-4- Répartitions des cas des TNED selon l'âge	23
I-5-Répartition des cas des TNED selon le sexe	25
I-6-Répartition des cas de TNED selon le type histologique	27
I-7-Répartitions des cas des TNE selon le siège	28
II.-ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	30
II-1- Étude histologique.....	30
II-1-1-Étude histologique des coupes de l'appendice.....	30
III-ÉTUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	32
III-1-Étude immunohistochimique des coupes de l'appendice	32
CHAPITRE IV : CONCLUSION.....	34
Références Bibliographiques.....	35
Annexes	
Résumés (Français, Arabe et Anglais)	

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotropic Hormone (Hormone Adrénocorticotrope).

Ac: Anticorp.

Ag : Antigène.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien.

CE: Cellule Endocrine

Cg A : Chromogranine A.

CgB : Chromogranine B.

CgC : Chromogranine C.

CSF: facteurs stimulant les colonies

DAB : 3,3'Diaminobenzidine

ECL: cellules entérochromaffines

G1 : Grade1

G2: Grade2

G3: Grade3

GH-RH: Growth Hormone Releasing Hormone.(hormone de libération de l'hormone de croissance)

GX : Grossissement

HE : Hématoxyline-Eosine.

Hp : Helicobacter pylori

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

Ki67 : Indice de prolifération

IHC : Immunohistochimie

LOH : Loss of heterozygosity (la perte d'hétérozygotie)

MM : Muqueuse musculaire

NET : Niches et Epigénétique des Tumeurs

NE : Neuroendocrine

NSE : Enolase spécifique des neurones

N-CAM : Neural cell adhesion molécul (protéines d'adhésion cellulaire)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PBS : Phosphate-Buffered Saline (Tampon phosphate salin)

P53 : Protéine 53

PHLDA3 : Pleckstrin Homology Like Domain Family A Member 3

PIP : Phosphates de phosphatidylinositol

PH : Potentiel hydrogène

PanNETs : Pancreatic neuroendocrine tumors (tumeurs neuroendocrine du pancréas)

PGP9.5 : Protein gene product 9.5 (gène qui produit la protéine 9.5)

SE : Système Endocrine

SN : Système Nerveux

SNED : Système neuroendocrinien diffus

Syn : Synaptophysine

SNE : Système Neuroendocrine

SAA : Amyloïde A Sérique

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TNE : Tumeurs Neuroendocrine.

TED : Tumeur Endocrine Digestive.

TNED : Tumeur Neuroendocrine Digestive

TNM : Tumor Node Metastas. (T :tumeur N :ganglion M : métastases)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Classification OMS (2010) des tumeurs neuroendocrines digestives.....	6
.	
Tableau 02 : Classification TNM des TNED	6

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Structure du système endocrinien.....	2
Figure 02: Mode d'action des neurones sur le système endocrinien.....	3
Figure 03: Localisation des CE.....	4
Figure 04: Système digestif.....	4
Figure 05: Modèle de tumorigenèse NET résultant de la perte fonctionnelle de PHLDA3.....	8
Figure 06: Localisation subcellulaire des principaux marqueurs endocrines et neuro-endocrines.....	9
Figure 07: Répartition des tumeurs générales par rapport aux TNE.....	21
Figure 08: Répartition des TNED par rapport aux autres TNE.....	22
Figure 09: Répartition des cas de TNED selon l'année.....	22
Figure 10: Répartition des cas des TNED selon l'âge.....	23
Figure 11: Répartition des cas de TNED selon le sexe.....	25
Figure 12: Répartition des TNED selon le type histologique.....	27
Figure 13: Répartition des cas de TNED selon le siège.....	28

LISTE DES PHOTOS

Photo 01 : Etapes d'étude macroscopique des pièces postopératoires.....	12
Photo 02 : Automate à inclusion Leica TP 1020.....	13
Photo 03 : Appareil d'enrobage SLEE MPS/P et Plaque à congélation SLEEMPS/C.....	13
Photo 04 : Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides.....	14
Photo 05 : Réalisation des coupes.....	15
Photo 06 : Automate de coloration LEICA ST4040.....	16
Photo 07 : (A) Montage des lame (B) Obtention des lames colorées et (C) observation microscopique.....	16
Photo 08 : Démasquage antigénique.....	17
Photo 09 : Blocage des peroxydases endogènes.....	18
Photo 10 : Application de l'anticorps primaire.....	18
Photo 11 : Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe secondaire Ag /Ac1/Ac2.....	19
Photo 12 : Contre –coloration.....	20
Photo 13 : Micrographie d'un appendice sain colorée par le HE (Gx40)(original).....	30
Photo 14 : Micrographies d'une TNE Appendiculaire bien différencié colorées au HE (original).....	31
Photo 15 : Micrographies d'une révélation immunohistochimique de chromogranine A contre coloré par hématoxyline au niveau d'une coupe de l'appendice (original).....	32
Photo 16 : Micrographie d'une coupe de l'appendice immunomarquée à la Ki67 (Gx10) (original).....	33

GLOSSAIRE

Adéno-neuroendocrine : Désigne un type de tumeur ou de cellule présentant des caractéristiques mixtes, à la fois glandulaires (adénocarcinome) et neuroendocrines, ce qui signifie qu'elles ont la capacité de produire des hormones et des neurotransmetteurs.

Adipocytes : Sont des cellules spécialisées dans le tissu adipeux (graisse) qui stockent et libèrent les lipides (graisses) dans le corps.

Adipocytokines : Les adipocytokines sont des hormones principalement produites par le tissu adipeux blanc, un organe endocrine impliqué dans l'homéostasie énergétique.

Akt : Egalement connue sous le nom de protéine kinase B (PKB), est une enzyme kinase impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires tels que la survie cellulaire, la croissance, la prolifération et le métabolisme.

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

Capillaires congestifs : L'état de congestion des capillaires sanguins, caractérisé par un flux sanguin accru et une dilatation des vaisseaux.

Carcinogènes : Qui peut provoquer un cancer.

Cellules C de la thyroïde : Sont des cellules spécialisées qui produisent la calcitonine, une hormone impliquée dans la régulation du métabolisme osseux et du calcium sanguin.

Collagène : Est une protéine fibreuse structurelle présente dans les tissus conjonctifs, qui confère résistance, élasticité et soutien aux tissus du corps.

Cytoplasme éosinophile : Le cytoplasme des éosinophiles est une partie des cellules sanguines granulocytaires qui contient des granules colorés en rose grâce à l'éosine.

Granines : Sont un groupe de protéines présentes dans les cellules neuroendocrines, qui sont impliquées dans la régulation et le stockage des hormones et des neuropeptides.

Ilots de nids : Groupes compacts de cellules qui présentent une disposition caractéristique dans un tissu, formant des amas distincts entourés par d'autres types cellulaires.

Îlot pancréatique : Est un agrégat de cellules pancréatiques regroupant les cellules productrices d'insuline et d'autres hormones endocrines.

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.

La muqueuse musculaire : La musculature muqueuse est une couche de muscle lisse située directement sous l'épithélium des muqueuses, assurant le mouvement et la régulation des fonctions dans les tissus muqueux .

Le carcinome neuroendocrine de Merkel : Le carcinome à cellules de Merkel est un type rare de cancer de la peau autre que le mélanome. Il apparaît dans les cellules de Merkel, présentes dans la partie la plus profonde de la couche supérieure, ou externe, de la peau appelée épiderme, et dans les follicules pileux (petits sacs où les poils prennent naissance).

Locus 1q31 : Est une région spécifique du chromosome 1 humain située à la position 31.

MIB-1 : Est un marqueur utilisé en pathologie pour évaluer la prolifération cellulaire en identifiant la présence de la protéine Ki-67 dans les cellules en division active.

Micronutriment : Sont des nutriments essentiels nécessaires en petites quantités pour le fonctionnement optimal de l'organisme, tels que les vitamines et les minéraux.

Motté : En histologie se réfère à la présence de taches ou de marbrures dans un échantillon tissulaire observé au microscope, généralement causées par une distribution irrégulière ou inégale de certains composants cellulaires ou tissulaires.

Phase G0 : Est une phase de repos du cycle cellulaire où les cellules ne se divisent pas activement.

P53 : Est une protéine qui agit comme un régulateur essentiel de la croissance

Pro-carcinogènes : Sont des substances chimiques ou agents biologiques qui peuvent être métabolisés dans l'organisme en composés cancérigènes, augmentant ainsi le risque de développer un cancer.

cellulaire et de la prévention de la formation de cellules cancéreuses.

Rétroagulation : Est un processus par lequel un système régule et ajuste automatiquement son activité en fonction des signaux de rétroaction qu'il reçoit.

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.

Syndrome de Zollinger-Ellison : Est une affection rare caractérisée par la production excessive d'acide gastrique par des tumeurs appelées gastrinomes, qui se développent principalement dans le pancréas ou le duodénum.

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

Tumeur peu différenciée : Se dit d'un tissu ou de cellules ayant peu de caractère morphologique permettant de reconnaître son origine.

Villosité : État d'une surface velue ; ensemble des poils qui recouvrent cette surface.

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent un groupe hétérogène de tumeurs qui peuvent apparaître sur différents organes, il s'agit d'une pathologie rare (**Pearse, 1969**). Ces tumeurs comportent les cellules neuroendocrines (NE) des surrénales, des parathyroïdes, des îlots pancréatiques, de l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées dans le corps entier (**Baudin et Ducreux, 2008**). Les TNE atteignent préférentiellement les organes digestifs (intestin grêle, pancréas, appendice, rectum, côlon) constituant ainsi les tumeurs neuroendocrines digestives TNED (**Dior et al., 2017**).

Les TNED ont des caractéristiques communes d'évolution cytologique, histologique, immunohistochimique, ultrastructurale et clinique (**Chatal et al., 2000**). Une grande proportion de ces tumeurs est non fonctionnelle et diagnostiquée fortuitement lors d'une procédure médicale pour autres causes.

Notre étude est une continuité des travaux d'une étude réalisée par **Bahi et Chellakh, (2022)** sur les TNE. L'étude statistique de cette dernière a été basée seulement sur les données qui ont été fournies par le service anatomopathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhder de la wilaya de Bordj Bou Arreridj(BBA) ; montrant ainsi que le taux des TNED représente une proportion importante des TNE. En continuité à ces travaux ; nous avons mené notre recherche complémentaire au sein de deux services du même hôpital de BBA (service d'épidémiologie et service d'anatomopathologie) afin de confirmer les résultats obtenus précédemment. Pour atteindre notre objectif, nous avons adopté un séquençement bi-phasique dirigeant notre travail:

✚ Dans la première phase, nous allons présenter une description du système neuroendocrine et le système digestif ainsi que les principales formes des TNED et leur histopathologie.

✚ Dans la deuxième phase ; nous décrivons le profil épidémiologique en se basant sur une analyse statistique des données fournies par le service épidémiologique et par la suite, l'observation et la synthèse de nos résultats où nous caractérisons quelques aspects immuno-histopathologiques des TNED observés au niveau du laboratoire durant notre stage pratique.

Les résultats de notre étude devraient contribuer à une meilleure compréhension de la fréquence et de la prévalence des TNED dans notre région, ainsi qu'à l'amélioration des stratégies de diagnostic et de traitement.

CHAPITRE I

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Une régulation minutieuse de la production et de la libération d'hormones dans le corps est en étroite interaction entre le système nerveux (SN) et le système endocrinien (SE). Cette relation a engendré l'apparition du système neuroendocrinien (SNE) (Rodet, 2022) qu'on va le détailler ci dessous.

I-Le système neuroendocrine

Pour mieux comprendre ce système on va d'abord détailler sa structure.

I-1-Structure du SNE : il est divisé en deux groupes

- **Le premier groupe** : est le SE qui se compose des types cellulaires formant des glandes. Il comprend l'adénohypophyse, les glandes parathyroïdes, les paraganglions et la glande médullosurrénale (Klöppel, 2023) (Figure 01).

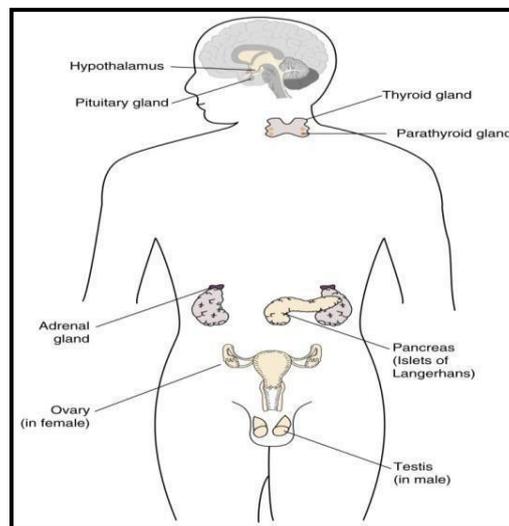


Figure 01 : Structure du système endocrinien (Hiller-Sturmhöfel et Bartke, 1998)

- **Le deuxième groupe** : est le système neuroendocrinien diffus (SNED). Selon Capella et al (1995) c'est un réseau de cellules nerveuses et endocrines de phénotype commun. Il est caractérisé par l'expression simultanée de marqueurs protéiques généraux des cellules neuroendocrines et de produits hormonaux particuliers à chaque type cellulaire. Ce système est distribué de manière diffuse, il est présent dans la peau, la glande thyroïde, les poumons, le thymus, le pancréas, le tube digestif, les voies biliaires et les voies urinaires (Klöppel, 2023). Bien que ces cellules aient été longtemps considérées comme ayant une origine embryologique commune dans la crête neurale, beaucoup d'entre elles proviennent de l'endoderme, en particulier dans les voies digestives et respiratoires (Capella et al., 1995).

Il est important de s'intéresser à la fonction du SNE afin de se concentrer sur leur rôle en tant qu'interface entre le système nerveux et endocrinien.

I-2-Fonction du SNE : Les cellules endocrines (CE) constituant le SNE ont des mécanismes pour stocker et concentrer les hormones et les neurotransmetteurs dans des vésicules appelées granules sécrétoires. La libération du contenu de ces granules par exocytose sous l'action de divers stimuli permet aux cellules de répondre de manière appropriée aux besoins de l'organisme (**Anouar *et al.*, 2001**).

Ces produits biologiques agissent sélectivement sur les cellules cibles. Ces dernières peuvent exprimer des récepteurs spécifiques qui sont stimulés par la liaison hormonale, induisant une rétrorégulation négative de la production hormonale. Par conséquent, la synthèse et la sécrétion d'hormones sont maintenues en équilibre (**Wiedenmann *et Huttner*, 1989**). (**Figure 02**)

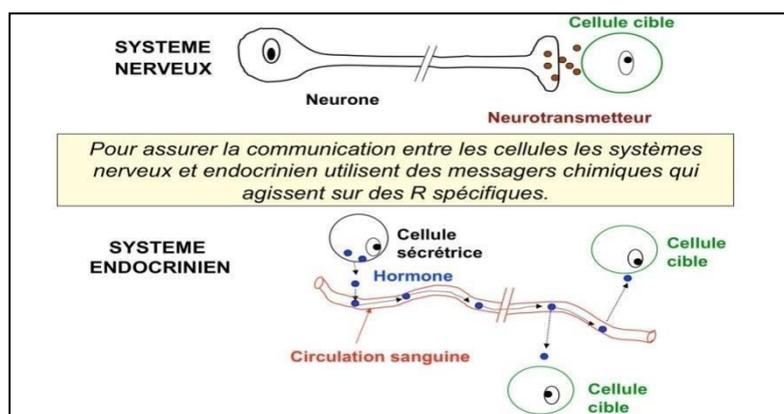


Figure 02 : Mode d'action des neurones sur le système endocrinien (**site web01**).

Les CE contrôlent la plupart des processus physiologiques. Elles interviennent dans la régulation de la croissance et de la différenciation des tissus, de la fonction reproductrice et du développement sexuel, de l'homéostasie, de la tension artérielle, du métabolisme énergétique ou des situations stressantes (stress, soif, faim, etc.) (**Rodet, 2022**).

En poursuivant notre exploration, nous allons maintenant passer à l'étude des fonctions du SNE à la localisation des CE dans le corps humain, afin de mieux comprendre comment leur répartition contribue à la régulation des processus neuroendocriniens.

I-3-Localisation : Les CE sont réparties à travers tout le corps, occupant des emplacements stratégiques dans divers organes et tissus, ce qui leur permet d'exercer leurs fonctions régulatrices de manière étendue et coordonnée (**Lechago *et Gould*, 1997**). (**Figure 03**)

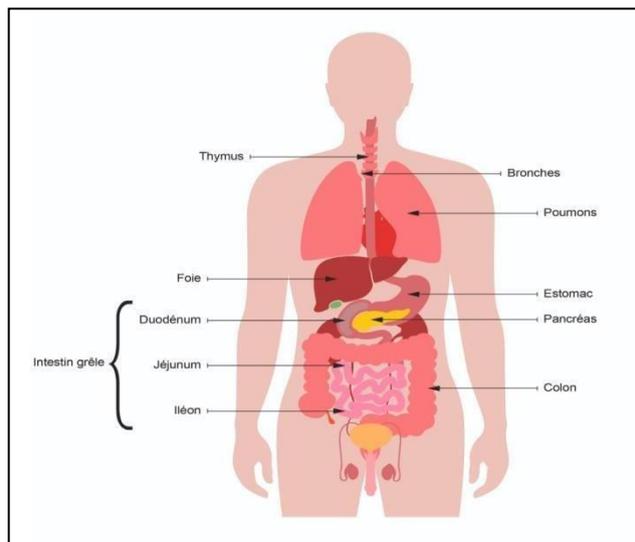


Figure 03 : Localisation des cellules endocrines (Site web 02).

Les CE se localisent préférentiellement dans le tube digestif. Cela nous a orienté à se focaliser brièvement sur l'exploitation du système digestif.

II- Le système digestif

II-1-Définition : Le tube digestif est un tube musculaire très long, qui s'étend de la cavité buccale à l'anus. Son rôle principal est de digérer, d'extraire les nutriments contenus dans le bol alimentaire et d'éliminer ou transformer les produits non assimilables (Dilmi et Benaili, 2021). Au niveau embryologique, le tube digestif est issu de l'assemblage de structures endodermiques à l'origine de l'épithélium et mésodermiques formant les parties musculaires lisses, séreuses et le tissu conjonctif (Ducarouge, 2012). On distingue successivement la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin et l'anus (Ghrichi, 2022). (Figure 04)

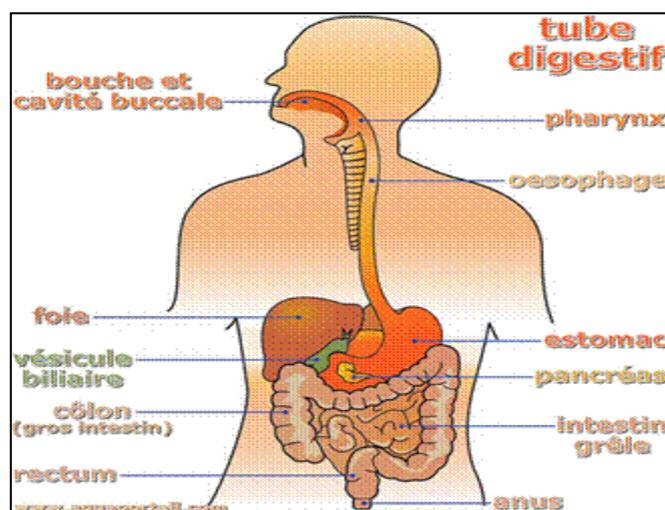


Figure 04 : Le système digestif (Site web 03).

Après avoir parlé des différentes grandes parties du système digestif, nous allons maintenant plonger dans la complexité de sa physiologie pour mieux comprendre les processus dynamiques.

II-2-Physiologie du système digestif : Le tube digestif est divisé en quatre parties :

- Zones de transit représentées par la bouche, le pharynx et l'œsophage.
- Estomacs où prédominent les phénomènes mécaniques.
- Long tube spiralé ; l'intestin grêle est le lieu des principales transformations chimiques et de l'absorption des nutriments.
- Enfin, le tube large et relativement court, le gros intestin, excrète, digère et concentre les résidus alimentaires (**Ducarouge, 2012; Meftouh, 2019**).

Ce système digestif est le siège de différentes pathologies. Parmi ces pathologies on cite les tumeurs digestives. Dans le prochain paragraphe on va se concentrer sur les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED).

III- Tumeurs neuroendocrines digestives

Les TNED sont des tumeurs bénignes ou malignes (cancéreuses) qui proviennent des cellules glandulaires et neuronales du système digestif (**Site web 04**).

III-1-Définition : Les TNED représentent un groupe hétérogène de tumeurs, et cette hétérogénéité se reflète non seulement dans les différentes localisations de ces tumeurs, mais aussi dans leur diversité clinique et biologique. Ils occupent donc une place de plus en plus importante en oncologie gastro-intestinale (**Mathonnet, 2007**).

III-2-Classifications des TNED : L'hétérogénéité de ces tumeurs pose des difficultés de classification, ce qui motive la communauté scientifique à mettre à jour de nouvelles classifications afin de mener des études cliniques et épidémiologiques comparables au niveau international (**Walter et al., 2013**).

III-2-1-classification OMS 2010 : L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé en 2010 une classification des TNED basée sur leur potentiel de malignité (**Lechago et Gould, 1997**). Ci dessous un tableau qui résume ce rang.

Tableau 2 : Classification OMS (2010) des tumeurs neuroendocrines digestives (**Le Douarin et al., 1990**).

TNED	Index de prolifération	Index Ki67
TNED bien différencié G1	< 2%	≤ 2%
TNED bien différencié G2	2% -20%	3% - 20%
Carcinome neuroendocrine peu différencié G3	> 20%	>20%

Il existe aussi des tumeurs mixtes actuellement appelées « adéno-neuroendocrines »

(Le Douarin *et al.*, 1990).

III-2-2-Classification TNM : La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

Tableau 03 : Classification TNM des TNED (Sobin *et Wittekind*, 2002).

TNM			
T-tumeur primitive	Bas de jéjunum et l'iléon	Appendice	Colon et rectum
Tx	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée
T0	Aucune preuve de tumeur primaire	Aucune preuve de tumeur primaire	Aucune preuve de tumeur primaire
T1	Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et taille ≤ 1 cm	Tumeur ≤ 1 cm envahissant la sous-muqueuse et la musculature propria	La tumeur envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse, Taille T1a, Taille T1b 1-2 cm
T2	Tumeur envahissant la musculature propria ou taille > 1 cm	Tumeur ≤ 2 cm envahissant la sous-muqueuse, la musculature propria et/ou envahissant de manière minimale (jusqu'à 3 mm) la sous-séreuse/mésoappendice	Tumeur envahissant la musculature propria ou taille > 2 cm
T3	La tumeur envahit la sous-séreuse	Tumeur > 2 cm et/ou envahissement étendu (plus de 3 mm) de la sous-séreuse/mésoappendice	La tumeur envahit la graisse sous-séreuse/péricolique/pérectale
T4	La tumeur envahit le péritoine/d'autres organes	La tumeur envahit le péritoine/d'autres organes	La tumeur envahit directement d'autres organes/structures et/ou perfore le péritoine viscéral
Ganglions lymphatiques N-régionaux		Stade	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués		
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	Stade I - T1 N0 M0	
N1	Métastases ganglionnaires régionales	Stade IIa - T2 N0 M0	
M	métastase à distance	Stade IIb - T3 N0 M0	
MX	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées	Stade IIIa - T4 N0 M0	
M0	Pas de métastases à distance	Stade IIIb - tout T N1 M0	
M1a	métastase à distance	Stade IV - tout T tout N M1	

Dans la partie suivante nous allons présenter quelques études épidémiologiques sur l'incidence et la prévalence de ces tumeurs.

III-3-Épidémiologie : En Algérie, par exemple entre 60 et 120 nouveaux cas de TNE sont enregistrés annuellement (**Oukkal, 2013**). L'âge d'apparition est plus couramment entre 40 et 60 ans (**Bereksi, 2020**).

Après avoir exposé l'épidémiologie, nous passons maintenant au processus de pathogénie des TNED, c'est-à-dire la tumorigenèse.

III-4-Tumorigenèse : Le gène PHLDA3 (Pleckstrin Homology Like Domain Family A Member 3) fonctionne comme un suppresseur de PanNETs (TNE pancréatique) via la répression de l'activité Akt qui en aval régule les processus biologiques (**Ohki et al., 2014**). L'Akt appartient à la famille des protéines kinases. Elle est impliqué dans la voie de signalisation de la survie cellulaire, en inhibant l'apoptose (**Testa et Bellacosa, 2001**). Le gène PHLDA3 qui code pour une protéine composée de 127 acides aminés. Cette protéine contient principalement un domaine PH qui se lie à différents phosphates de phosphatidylinositol (PIP) et se localise sur la membrane cellulaire. Lorsque PHLDA3 est surexprimé, il active la caspase-3 et entraîne une augmentation de la mort cellulaire, ce qui suggère que PHLDA3 peut provoquer l'apoptose (**Kawase et al., 2009**).

Akt est un oncogène bien connu qui est anormalement activé dans de nombreuses tumeurs en réponse à divers signaux extracellulaires tels que des facteurs de croissance et des hormones (**Luo et al., 2003 ; Bellacosa et al., 2005**). Akt possède également un domaine PH, et PHLDA3 inhibe l'activation d'Akt en compétition avec sa liaison aux PIP. Étant donné que PHLDA3 agit comme un répresseur d'Akt, les chercheurs suppose que la perte de la fonction de PHLDA3 peut contribuer à la formation de tumeurs (**Kawase et al., 2009**)(Figure 05).

Il a été observé que la perte d'hétérozygotie (LOH) est fréquemment présente dans le locus 1q31 des TNE du pancréas (**Chen et al., 2003 ; Yang et al., 2005**). Étant donné que le gène PHLDA3 est situé dans cette région (1q31) et que la LOH du gène PHLDA3 est souvent observée dans les tumeurs neuroendocrines pulmonaires, les chercheurs ont suggérés l'hypothèse que le gène PHLDA3 pourrait également subir une LOH dans les PanNET (**Chen et Ohki, 2020**).

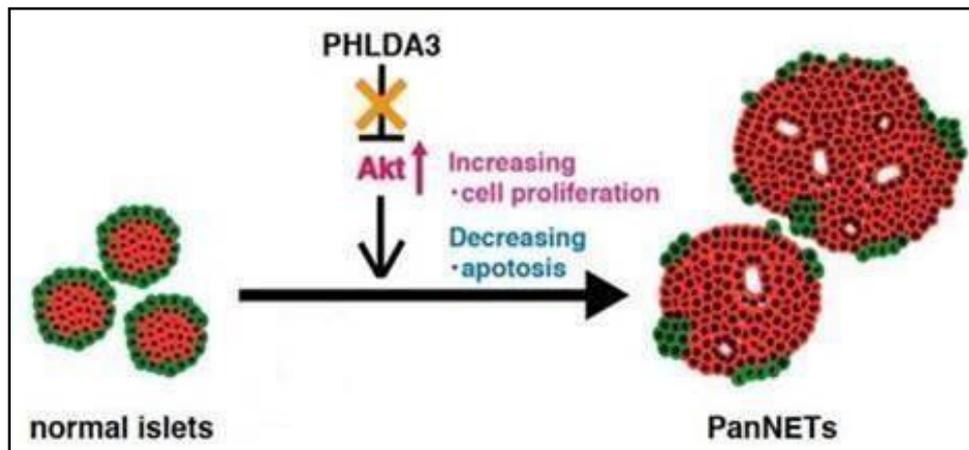


Figure 05 : Modèle de tumorigenèse de TNE résultant de la perte fonctionnelle de PHLDA3 (Chen *et* Ohki,2020).

Après avoir exploré le processus de la tumorigenèse, nous allons maintenant nous pencher sur les marqueurs tumoraux spécifiques associés à ces tumeurs utilisées pour le diagnostic des TNED.

III-7-Diagnostic : Un diagnostic positif de TNED est multidisciplinaire. Il repose sur les critères de présentation clinique, d'examen hormonal, d'endoscopie, d'imagerie radiographique et nucléaire, et enfin d'examen histologique. L'évaluation biologique initiale des TNE devrait inclure au moins la dose de chromogranine A circulante et d'autres marqueurs spécifiques pour évaluer leur fonction (Modlin *et al.*, 2003).

III-7-1-Les marqueurs tumoraux

➤ Les marqueurs généraux

- **les marqueurs vésiculaires:** ils sont associés aux vésicules neurosécrétoires, équivalents endocrines des vésicules pré-synaptiques des neurones ; la synaptophysine est l'exemple le mieux connu et le plus utilisé en pratique (Wiedenmann *et* Huttner, 1988).

- **les marqueurs cytosoliques:** ils correspondent à des protéines cytoplasmiques, libres au sein du cytosol cellulaire ; c'est le cas de l'énolase spécifique des neurones, ou NSE, qui, contrairement à ce que laisse supposer son nom, est exprimée dans de très nombreuses lignées cellulaires. En plus, la protéine PGP9.5, qui est moins connue mais beaucoup plus spécifique, son expression étant effectivement limitée aux cellules nerveuses et aux cellules endocrines (Bordiet *al.*, 1988).

- **les marqueurs membranaires:** la protéine membranaire « neuro-endocrine » la

mieux connue est sans conteste N-CAM (neural cell adhesion molecule) ; il s'agit d'une protéine d'adhésion intercellulaire, qui joue à l'état normal un rôle important dans la régulation des interactions entre cellules endocrines (**Figarella-Branger et al., 1990**).

- **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**).(Figure 06)

➤ **Les marqueurs spécifiques**

- **Les marqueurs de prolifération tumorale** : L'examen du taux de prolifération cellulaire tumorale en utilisant le marqueur Ki-67 est couramment employé pour différencier les tumeurs neuroendocrines (TNE) de comportement bénin et celles présentant un risque élevé d'évolution maligne (**Ait Lhachmi, 2011**). Cet anticorps (AC) est capable de reconnaître des protéines nucléaires et détectable dans les cellules en train de proliférer en cycle, hors phase G0 (**Gerdes et al., 1983**). Des études antérieures ont révélé une corrélation inverse entre l'indice de prolifération Ki-67 et la survie des patients (**Canavese et al., 2001 ; Pelosi et al., 1996**). L'index Ki-67 est calculé en identifiant la proportion de cellules cancéreuses qui présentent un marquage nucléaire positive pour l'Ac Ki-67 (ou pour un autre Ac équivalent, tel que l'anticorps MIB-1)(**Rindi et al., 2006**). Il est effectivement indiqué que le taux d'expression de l'indice Ki-67 pour le grade G1 doit être inférieur ou égal à 2%, tandis que pour le grade G2, il doit être supérieur ou égal à 3% (**Klöppel et al., 2017**).

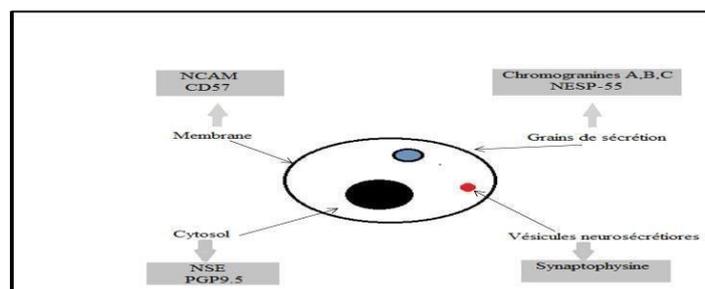


Figure 06 : Localisation subcellulaire des principaux marqueurs endocrines et neuroendocrines (modifié d'après (Scoazec, 2005)).

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

I-Présentation du site d'étude

I-1-Description de la région

Bordj-Bou-Argeridj est une région située à l'est de l'Algérie (Laatamna *et al.*, 2020). Elle est située à 240 km à l'est d'Alger et à 72 km à l'ouest de Sétif, dans la plaine de la Medjana, délimitée par les monts Bibans au nord et les monts Hodna au sud. Ville moyenne de 628 475 habitants, elle est traversée par le principal axe de transport reliant l'est et le centre de l'Algérie, et elle possède un secteur industriel dynamique. Elle est composée de 34 communes et 10 daïras.

Notre étude est consacrée aux patients atteints des TNE. Nous avons mené des études rétrospectives et prospectives aux laboratoires d'anatomie pathologique et cytologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar. Notons ainsi que nous avons obtenu toutes les informations et les statistiques reliées à l'étude épidémiologique au près du service d'épidémiologie.

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

Le laboratoire d'anatomie pathologique a été créé en 2013 et il est situé dans le bloc administratif. Il est composé de :

✚ Le personnel :

- Une chef de service.
- Cinq médecin.
- Trois techniciens
- Deux assistantes médicales.
- Un agent

✚ Locaux de laboratoire :

- Une salle de secrétariat.
- Une salle médecins.
- Une salle de macroscopie.
- Deux salles de technique.
- Une salle d'archivage et de réserve.

✚ Les techniques utilisées dans le laboratoire sont :

- Technique histologique.
- Technique cytologique.
- Technique immuno-histochimique.

II- Matériel et méthodes

II-1-Matériel biologique

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 33 cas des TNE digestives recensés. Les données sont colligées avec l'autorisation du service d'anatomo-pathologie au niveau du service d'épidémiologie, entre Janvier 2014 et Décembre 2020. 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.

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...)
- ✓ Des paramètres immunohistochimiques (chromogranine A, ki67).

Notons aussi que nous avons inclus dans notre étude toutes les TNE Digestives diagnostiquées et confirmées durant la période d'étude au niveau de service d'anatomopathologie 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.

II-2-Etude anatomopathologique

II-2-1-Etude histologique

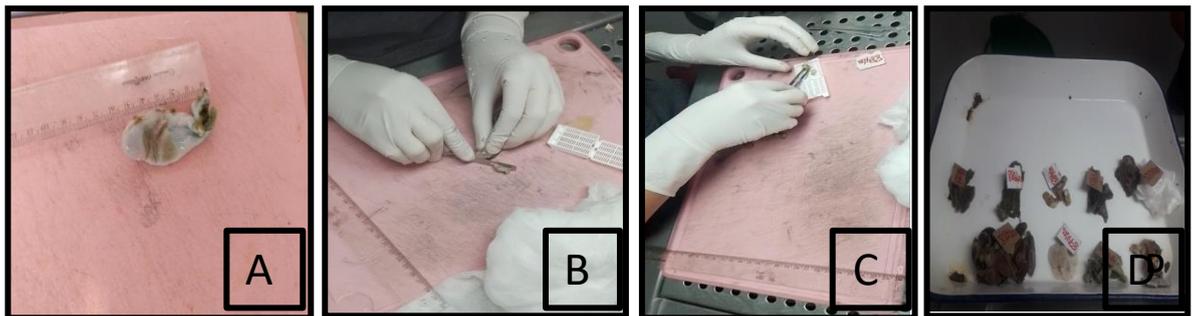
II-2-1-1-Macrosopie (mensuration et description des pièces postopératoires)

Un examen macroscopique est un examen qui permet de mesurer et de décrire le site chirurgical. Ces zones seront mesurées, pesées, palpées puis disséquées. A partir de cette inspection, il est possible de sélectionner les parties à examiner au microscope : parties endommagées, parties saines et étendue de la résection.

Ces étapes se déroulent toutes en coulisses dans la salle d'opération.

- L'eau courante élimine le formaldéhyde.
- Mesures des pièces opératoires : longueur, circonférence, taille et description de l'aspect de la tumeur (**Photo 01 A**).
- Prélevez des fragments de la masse tumorale et des bordures de résection chirurgicale.

- Trancher les morceaux (**Photo 01 B**) et les placer dans des cassettes numérotées (**Photo 01 C**).
- Conserver les cassettes dans du formol à 10 %.
- Pour les biopsies, de petits fragments sont enroulés autour de l'extrémité d'une éponge fine et placés dans une boîte en plastique.
- Le reste des prélèvements chirurgicaux doit être conservé en cas d'autre analyse nécessaire. (**Photo 01 D**).



A-Mensuration et description de l'échantillon ;**B-**Coupe ;**C-**Placer dans une cassette numéroté

D-Conservation du reste des échantillons.

Photo01: Etapes d'étude macroscopique des pièces postopératoires.

II-2-1-2-Microscopie

La technique de base comporte plusieurs étapes : (la fixation, Circulation des tissus, inclusion, réalisation des coupes, coloration des coupes, montage et étude microscopique).

❖ Etape 1 : La fixation

Le fixateur le plus connu est le formol à 10 %, la fixation est utilisée pour la conservation de morphologie cellulaire et doit être immédiate et rapide après le prélèvement.

En effet, les tissus prélevés vont subir une autodigestion en plus l'air ambiante peut contaminer le prélèvement par les bactéries.

On met les cassettes dans des flacons qui contiennent du formol dilué (à 10 %) pour empêcher la déshydratation des cellules et les garder dans un état proche du vivant ces flacons doivent être grands pour éviter la déformation des échantillons.

❖ Etape 2 : La circulation des tissus

Elle contient trois étapes essentielles :

a. La déshydratation

Cette étape permet d'éliminer le formol d'échantillon.

-Les cassettes sont mis dans un automate à inclusion qui contient sept bacs de solution alcoolique de degré croissant progressivement (**les trois premiers bacs à 50% ,70%, 90% pendant 6h et le reste éthanol pur 100% pendant 8h**).

b. L'éclaircissement

Pour rendre les tissus transparents et pour éliminer l'alcool on les met dans trois bacs de xylène (pendant : 1h, 1h30, puis 2h successivement).

c. L'imprégnation

L'échantillon va être imprégner 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.

❖ Etape 03 : Inclusion

En utilisant un automate d'enrobage et d'une plaque à congélation (**Photo 03**).

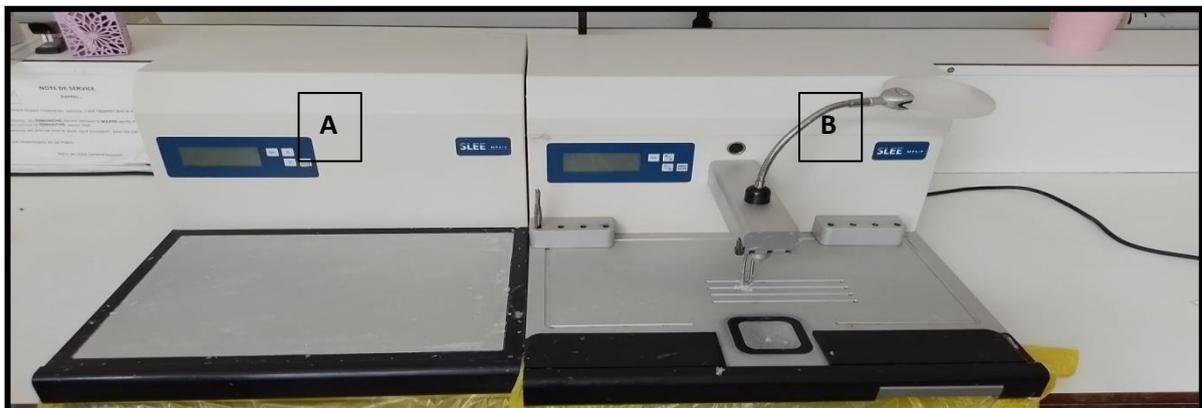


Photo03 : Appareil d'enrobage SLEE MPS/P et Plaque à congélation SLEEMPS/C.

Cette étape consiste à rigidifier l'échantillon avec la paraffine, en utilisant un automate d'enrobage et d'une plaque à congélation.

- On enlève les échantillons de cassettes.

- Puis les échantillons sont plongés dans des moules qui contiennent la paraffine (**Photo 04 A**).
- Ensuite on couvre les moules par des demi-cassettes (**Photo 04 B**).
- On laisse les échantillons refroidir sur la plaque à congélation.
- On retire les demi-cassettes de moule et on les conserve dans un congélateur (**Photo 04 C**).
- On obtient à la fin des blocs de paraffines solides (**Photo 04 D**).

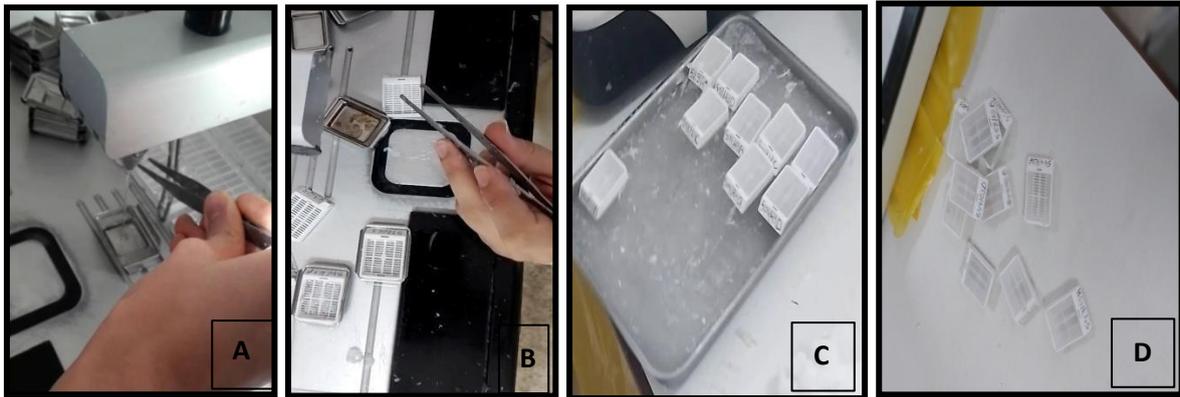


Photo04 : Inclusion dans la paraffine et obtention des blocs solides.

❖ Etape 04 : Réalisation des coupes

La coupe est effectuée à l'aide d'un appareil appelé le microtome (**Photo 05A**)

Cette étape permet de réaliser des coupes par le microtome pour l'observation d'échantillon en microscopie.

- La première chose à faire c'est le grossissement des blocs pour enlever l'excès de paraffine et obtenir un fragment visible.
- Les blocs sont coupés par microtome à des fines couches en formant un ruban (**Photo 05 A**).
- On prépare deux solutions d'eau froide et d'autre chaude.
- On recouvre les lames en verre par l'eau.
- On place les rubans sur les lames à l'aide d'une aiguille (**Photo 05 B**).
- Les lames sont ensuite placées sur une plaque chauffante pour bien les sécher à température ambiante (**Photo 05 C**).
- On numérote les lames et on les met dans un portoir (**Photo 05 D**).
- Enfin, on met les lames dans l'étuve pendant 1h.

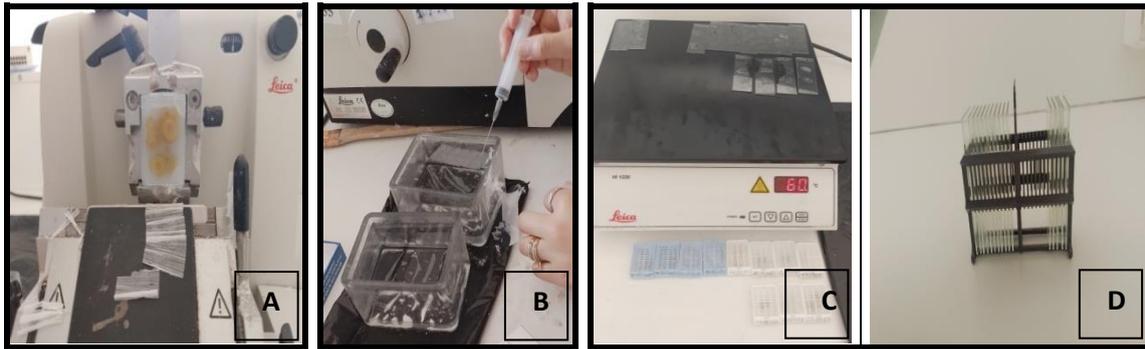


Photo05 : Réalisation des coupes.

❖ **Etape 05 : Coloration des coupes**

Principe

La coloration se fait par deux colorants essentiels : l'hématoxyline et l'éosine (coloration HE). L'hématoxyline est un colorant topographique de base qui colore les composants acides du tissu (noyau) en bleu/violet. L'éosine est un colorant acide qui colore les composants tissulaires de base (cytoplasme) en rose.

Il est important de déparaffiner et réhydrater les échantillons en premier pour l'imprégnation des tissus.

La coloration est effectuée dans un automate de coloration (**Photo 06**), comme suit :

- On met les lames dans le xylène et on les laisse pendant 20min.
- On dépose les lames encore dans 8 bacs de xylène, et on les laisse dans chaque bac pendant 2min, afin d'éliminer toute la paraffine restant sur les lames.
- Ensuite, on met les lames dans un l'alcool pendant 2min.
- Quand les 2min se terminent, on lave les lames avec l'eau distillé et on les plonge dans un bac qui contient l'hématoxyline pendant 3min.
- On fait le lavage des lames avec l'eau et on les met dans l'éosine pendant 2min.
- On lave les lames, et on les dépose dans 4 bacs de l'alcool, 2min pour chacun.
- Quand on termine, on met les lames dans le xylène pendant une demi-heure (**Annexe 01**).



Photo06 : Automate de coloration LEICA ST4040.

❖ **Etape 06 : Montage et étude microscopique**

Après avoir subi une déshydratation le montage se fait par une résine synthétique qui s'appelle l'EUKITT. Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle par l'eukitt (**Photo 07 A**). On met les lames sécher à l'air libre (**Photo 07 B**). Après avoir sécher les lames, le médecin fait l'observation avec un microscope (**Photo 07 C**).



Photo07 : (A) Montage des lame (B) Obtention des lames colorées et (C) observation microscopique.

II-2-2 Etude immunohistochimique

Principe

Le principe repose sur la reconnaissance antigénique d'un marqueur d'intérêt par un anticorps spécifique couplé à une enzyme transformant un substrat en une molécule chromogène.

Elle permet à la fois une caractérisation des sous-populations cellulaires tissulaires ainsi qu'une étude des interactions spatiales de celles-ci.

❖ **Etape 01 : Déparaffinage**

- Nous plaçons d'abord les lames dans deux bacs de xylène pendant 5 minutes pour éliminer l'excès de paraffine.
- Les lames traversent ensuite trois cuves d'alcool de degré décroissant (100%, 95%, 75%) pendant 5 minutes chacun, le but est de mettre en œuvre une réhydratation.
- Rincer avec deux bacs d'eau distillée pendant 5 minutes chacun.

❖ Etape 02 : Démasquage

Principe

L'exposition de sites antigéniques a révolutionné l'IHC en augmentant la quantité d'anticorps disponible pour la coupe à la paraffine. Ce démasquage thermique est contrôlé par 4 paramètres : (Température maximale à laquelle elle est effectuée, Le pH de la solution de démasquage, la nature de la solution de démasquage, durée du traitement) (**Annexe 02**).

Plus la température est élevée, plus la libération est rapide et efficace pour la grande majorité des AC. L'intensité du marquage est peu affectée par le Ph (De 1 à 10) de la solution. La solution de démasquage restaure l'Ag sur la surface cellulaire.

Protocol

- Nous mettons d'abord la solution de démasquage dans le bain-marie 93°C jusqu'à ébullition (**Photo 08 A**).
- Placer les lames dans la solution d'exposition pendant 16 minutes (**Photo 08 B**).
- Retirer le liquide de masquage du bain-marie et laisser refroidir
- Laisser reposer sur la paillasse à température ambiante pendant 20 minutes (**Photo 08 C**).
- Prendre les lames de la solution de démasquage et les mettre dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 minutes chacune.

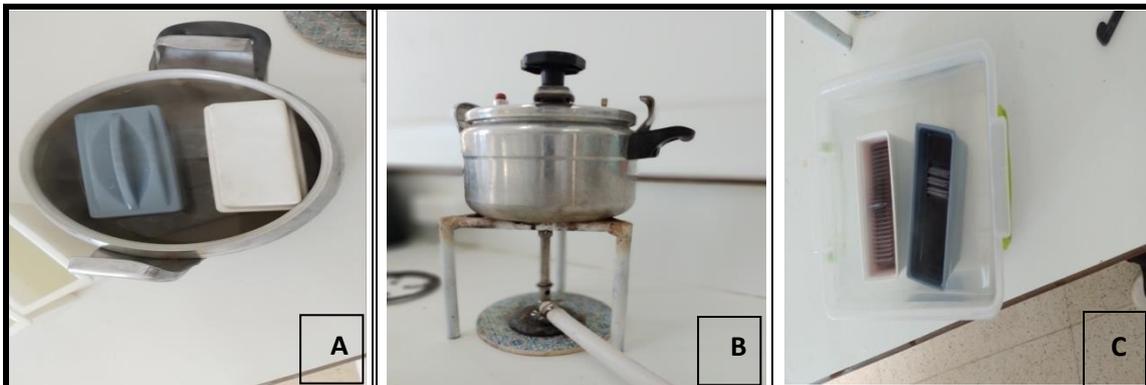


Photo08 : Démasquage antigénique.

❖ **Etape 3 : Blocage des peroxydases endogènes**

- Laisser les lames sécher à l'air et préparer une chambre humide en utilisant un plateau et une gaze imbibé d'eau, puis on recouvre avec un autre plateau pour leur fournir une incubation en noir (**Photo 09 A**).
- On utilise un crayon pour dessiner un cercle sur la lame autour de la zone fixe avec un "Dako Pen" hydrophobe (**Photo 09 B**). Ce dernier contient de la paraffine qui limite la diffusion du réactif sur la surface de la lame).
- Appliquer de la peroxydase sur la lame (5 min) (**Photo 09 C**).
- Rincer les lames dans 2 bacs d'eau distillée pendant 5 minutes chacune.

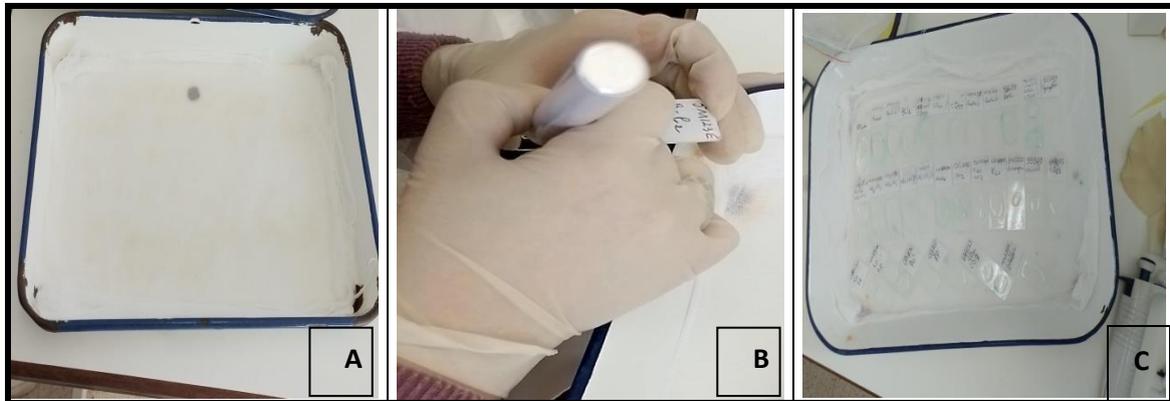


Photo09 : Blocage des peroxydases endogènes.

❖ **Etape 4 : Application de l'anticorps primaire**

Les marqueurs de prolifération et marqueurs hormonaux sont testés sur toutes les lames avec un anticorps primaire dilué pendant 30 min dans une chambre humide en dessous de 25°C (**Photo 10**).

- On rince les lames dans du PBS pendant 5 minutes (pour laver) (**Annexe 03**).

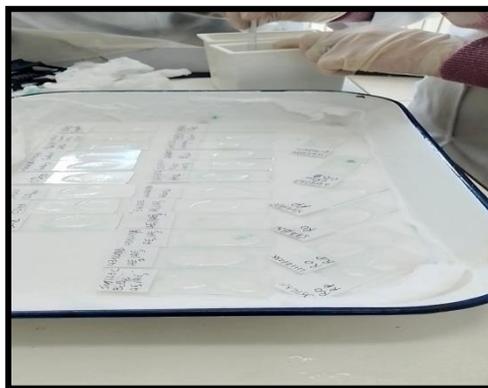


Photo10 : Application de l'anticorps primaire.

❖ **Etape 5 : Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe secondaire Ag /Ac1/Ac2**

- Les anticorps secondaire (révélateur) sont incubés sur les lames pendant 30 minutes (**Photo 11 A**).
- On les place dans deux bacs de PBS pendant 5 min chacun (**Photo 11 B**).
- Pendant ce temps, préparez la solution DAB (**Annexe 04**).
- On ajoute la chromogène peroxydase (DAB) sur chaque lame de 5 à 10 minutes, jusqu'à ce qu'il soit marqué d'une couleur marron sur le fond des fragments (**Photo 11 C**).
- On arrête la réaction par un rinçage avec du PBS pendant 5 minutes.
- Rincer les lames avec de l'eau distillée.

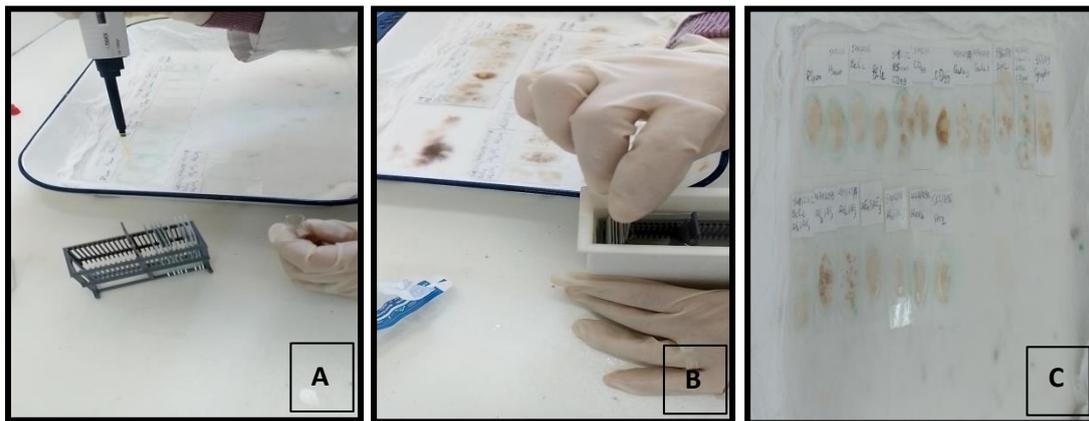


Photo11 : Application de l'anticorps secondaire et révélation du complexe secondaire Ag /Ac1/Ac2.

❖ **Étape6: la contre-coloration**

- On trempe la lame dans le bac d'Hématoxyline de Meyer pendant 2 à 5 minutes (**Annexe 05**), pour colorer le cytoplasme (**Photo 12 A**).
- On rince à l'eau du robinet (**Photo 12 B**).
- On déshydrate dans 2 bacs d'alcool pendant 5 minutes 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 : Contre -coloration.

- ❖ **Etape 7** : Le montage et l'observation microscopique (même étape que l'étude histologique).

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

I-RESULTATS RELATIFS A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Notre étude a concerné tous les cas des tumeurs neuroendocrines digestives diagnostiquées entre le mois de Janvier 2014 et Décembre 2020 au niveau de la wilaya de Bordj Bou Arreridj (BBA). Nous avons pu avoir les données épidémiologiques concernant notre région d'étude à partir des registres des données fournis par le service d'épidémiologie entre la période de 2014 à 2020. La partie immunohistologique a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique du même hôpital. Toutes les présentations graphiques relatives aux résultats épidémiologiques recueillis seront présentés dans ce qui suit, en plus d'une description des coupes immunohistologiques obtenus et observés durant notre période de stage. Les tableaux des valeurs individuelles sont placés en annexe. Les valeurs moyennes sont incluses dans le texte avec les figures correspondantes. Toutes les analyses et les graphes ont été réalisés à l'aide de l'Excel (2007).

I-1-Répartition des TNE par rapport aux tumeurs générales :

Parmi les 6483 cas de tumeurs recensés au service épidémiologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar durant notre période d'étude ; 63 étaient des TNE ce qui représente presque 1% de la totalité des tumeurs (**Figure 07**) (**Annexe 06**).

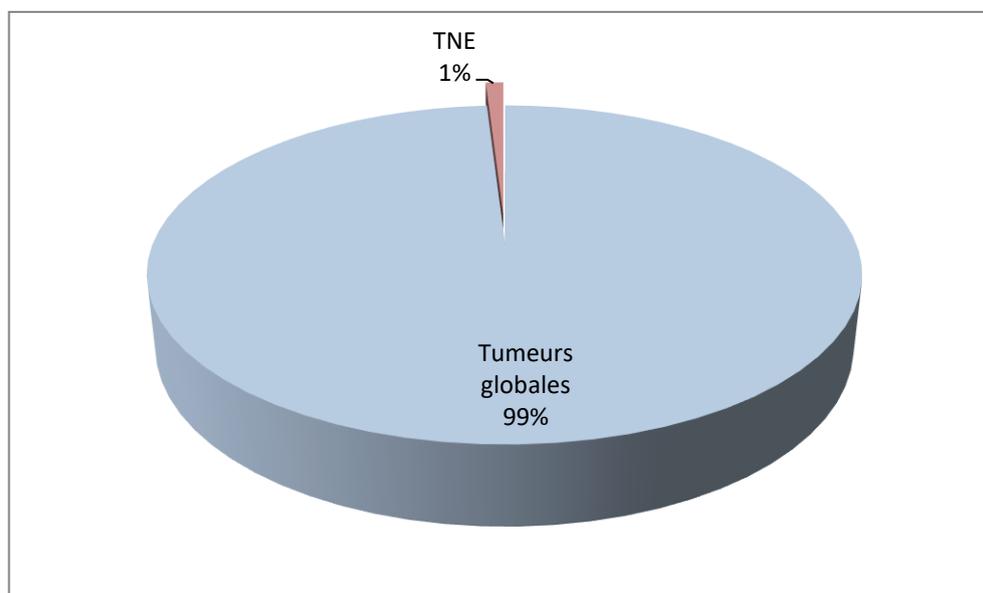


Figure 07 : Répartition des TNE par rapport aux tumeurs générales.

Maintenant que nous avons présenté un aperçu sur le taux des TNE, on passe aux estimations des TNED par rapport aux autres TNE.

I-2-Répartition des TNED par rapport aux autres TNE

Parmi les 63 cas de TNE recensés auparavant ; 33 cas étaient des TNED représentant 52,40%, ce qui explique le taux élevé de ce type dans l'appareil digestif par rapport aux autres localisations (**Figure 08**) (**Annexe 07**).

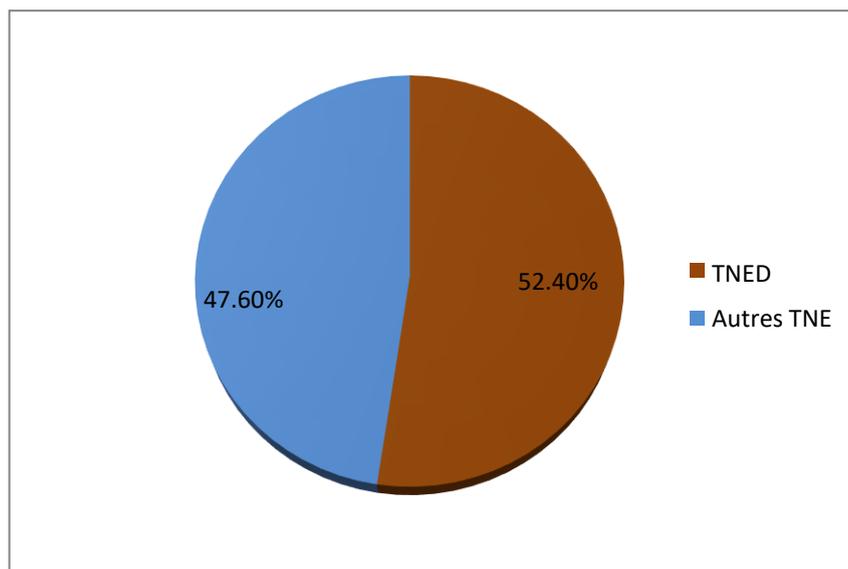


Figure 08 : Répartition des TNED par rapport aux autres TNE.

Nos résultats sont en accord partiellement avec les données présentées par **Bereksi, (2020)** dans la Wilaya de Sidi Bel-Abbes ; où 60 % des TNE étaient des TNED gastro-intestinaux. Bien que notre étude et cette dernière ont utilisées des échantillons de taille différente et ont été menées dans des régions différentes, les résultats suggèrent que les TNED peuvent être relativement fréquentes en Algérie. En parallèle, une analyse effectuée en France en 2011 sur 1350 cas de TNE a également révélé que la plupart des TNE étaient des TNED représentant une prédominance de 72% (**Walter et al., 2013**).

Cette prévalence des TNED est peut-être due à l'existence d'une très grande variété de cellules glandulaires et nerveuses de ce système. Par exemple dans le tractus gastro-intestinal ; plus de 20 types cellulaires différents sont reconnues par leurs propriétés sécrétrices (**Lechago et Gould , 1997**), ce qui explique le nombre des cas des tumeurs neuroendocrines élevés dans ces organes. En plus, la stimulation excessive et prolongée par une hypergastrinémie secondaire des cellules dites enterochromaffin-like (ECL) c'est-à-dire les -cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et qui sont localisées au niveau de la muqueuse fundique, à la partie profonde des glandes (**Delle Fave et al., 2005 ; Ruzniewski et al., 2006**) provoque des tumeurs (**Rindi et al., 1996**). Il s'agit d'une hypergastrinémie primaire, due à la sécrétion inappropriée de gastrine par un gastrinome, duodénal ou pancréatique, dans le cadre d'un syndrome de Zollinger-Ellison (**Solcia et al., 1995**).

I-3- Répartition des cas de TNED selon l'année

Selon les résultats, la prévalence des TNED était plus importante pendant l'année 2019 avec un pourcentage de 42,42% suivie de 36,36% en 2020. En revanche nous

avons enregistré un pourcentage de 12,12% en 2018, alors que durant l'année 2017 on a enregistré un pourcentage de 6,06%, l'année 2015 représente 3,03%, et aucun cas n'a été enregistré durant les deux années 2014 et 2016 (**Figure 09**) (Voir l'annexe 08 pour avoir le nombre des cas).

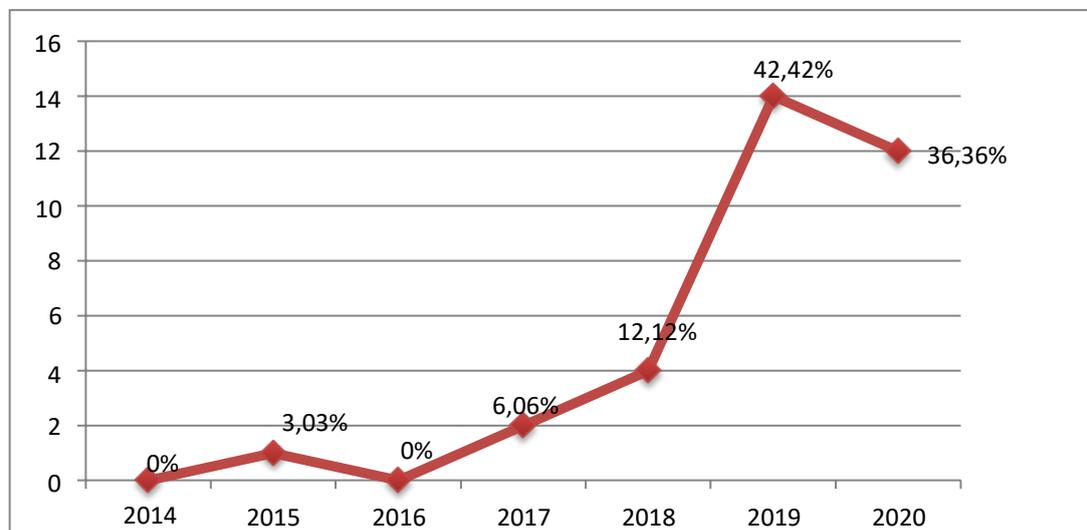


Figure 09 : Répartition des cas de TNED selon l'année.

En similitude avec des études menées à Constantine par **Mechehoud**, (2017) la prévalence en 2015 est élevée par rapport à 2014 (17% vs 11%).

Concernant la hausse observée en 2019, elle est peut être due à l'apparition de la maladie du COVID19. Cette pathologie a poussé les gens à faire différents types d'exams, ce qui facilite le diagnostic de plusieurs autres maladies en parallèle.

Selon des études, un tiers des décès liés aux tumeurs et compris les TNED est associé à une alimentation inappropriée et déséquilibrée (**Doll et Peto, 1981**). Au cours de ces dernières années, il y a une modification du mode de vie des algériens et plus particulièrement des schémas de leur consommation alimentaire (**Chikhi et Padilla, 2014**). L'alimentation traditionnelle est progressivement substituée par une alimentation déséquilibrée qui comprend davantage de produits d'origine animale, riche en produits gras et sucrés, et en produits de type industriel (conserves alimentaires, produits surgelés etc...)(**Houti et Chougrani, 2009**).

En effets, certains composés nitrosés provenant de sources alimentaires comme les viandes fumées ont été classés en cancérogènes (**Loiseau et al., 2009**).

I-4- Répartitions des cas des TNED selon l'âge

L'âge de la population étudiée se situe entre 18 et 84 ans. Les classes sont subdivisées selon des tranches d'âge d'amplitude de 10 ans selon des études ultérieures (**Sari et al., 2022** ; **Keita, 2022**) (**Figure 10**) (**Annexe 09**).

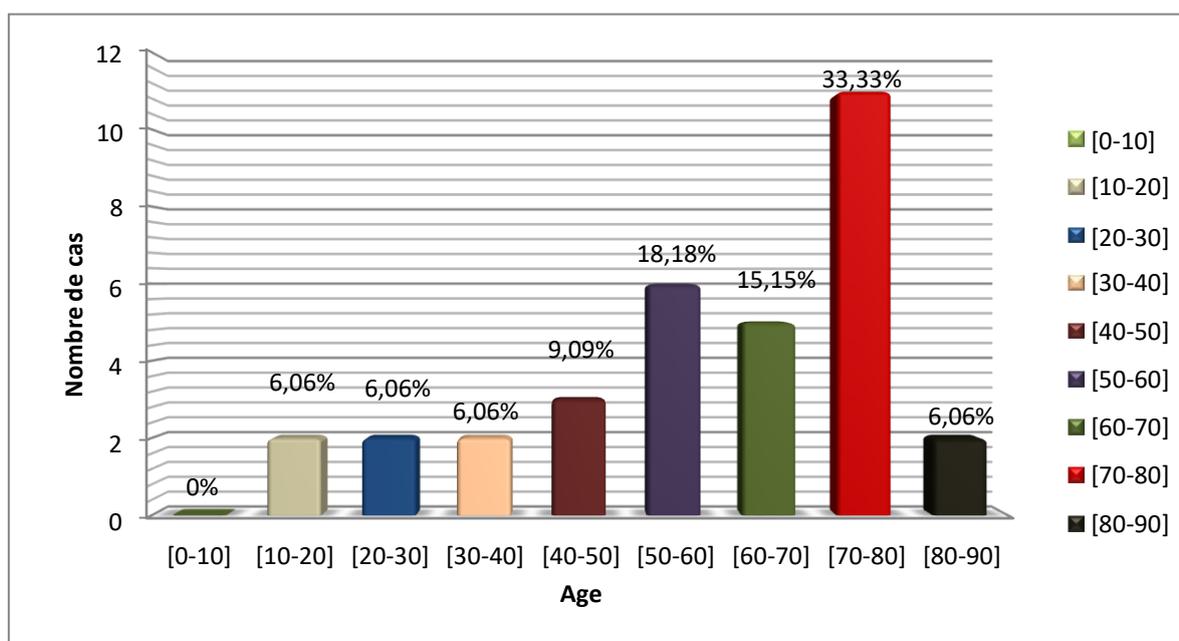


Figure 10 : Répartition des cas des TNED selon l'âge.

Les résultats de l'étude montrent que l'âge moyen de la population étudiée est de 58,63 ans, avec une répartition variable des cas selon les tranches d'âge. Nous avons observé aussi une prédominance nette des groupes d'âge de [70 à 80] ans avec un pourcentage de 33,33%.

En comparant nos résultats avec l'étude réalisée par **Bereksi, (2020)** sur les TNE dans la région de Sidi Bel Abbes, nous constatons que la tranche d'âge la plus touchée varie entre 40 et 60 ans, ce qui met en évidence une différence significative dans la répartition des cas par tranche d'âge par rapport à notre étude. De même, l'étude menée dans la région d'Alger par **Chikhi et al. (2019)** a estimé que l'âge moyen des patients est de 57,9 ans, ce qui est inférieur à l'âge moyen dans notre étude.

En parallèle, l'étude menée par **AitLhachmi et Krati, (2011)** au Maroc a également trouvé un âge moyen de 48,5 ans, avec une variation importante des âges extrêmes allant de 36 à 75 ans. Selon **El Haid (2019)** ; la tranche d'âge la plus touchée des femmes et des hommes était de 40 à 60 ans avec un pourcentage de 43,75 et 42,84 respectivement.

En comparant avec ces études ; nous avons constaté que les sujets les plus touchés par les TNED sont des personnes âgées entre 60 et 80 ans. Cela est peut-être due au vieillissement qui peut présenter un facteur important de survenu des TNED.

Chez l'homme, tout comme chez les autres mammifères, l'incidence du cancer augmente de façon très importante avec l'âge (**Nicholson, 2000**). Des études ultérieures ont montré que le carcinome neuroendocrine de Markel est une tumeur rare dont l'incidence est en augmentation avec le vieillissement de population (**Nardin et al., 2015**). Il est à noter aussi

que la plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres (Sohal *et al.*, 2002). En plus, des recherches médicales réalisent que l'accroissement du stress oxydatif chez une personne peut être à l'origine de diverses pathologies telles que les tumeurs (Pincemail *et al.*, 2007).

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire (Berger, 2006). La production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui augmente avec l'âge (Lasset *al.*, 1998) est associée à une production accrue d'ERO, à une diminution des systèmes antioxydants et/ou à une efficacité diminuée des systèmes de réparation et de dégradation des constituants oxydés (Delattre *et al.*, 2005). Schématiquement, les ERO peuvent être des radicaux libres, porteurs d'un électron célibataire et donc très réactifs (par exemple, radicaux superoxydes et surtout hydroxyles), ou des espèces oxydantes non radicalaires (peroxyde d'hydrogène, acide hypochloreux, peroxyde nitrite) (Gardès-Albert *et al.*, 2003).

En effets, les carence en micronutriments antioxydants et les perturbations de l'état nutritionnel chez les individus âgés est connu ; en outre, chez ces personnes, ces problèmes pourraient augmenter le stress oxydant (Harman, 1995). Ces phénomènes combinés créent un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants (Wei *et al.*, 2001). En plus, ces radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant ainsi des lésions d'ADN qui amplifient à leur tours les signaux de prolifération et inhibant des gènes supresseurs de tumeur comme la p53 (Montagnier *et al.*, 1998).

I-5- Répartition des cas des TNED selon le sexe

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin (54,54% vs 45,45%). Les résultats de notre étude ont rapporté que le sexe ratio est égal à 1.2 (Femme/Homme) (Figure 11) (Annexe 10).

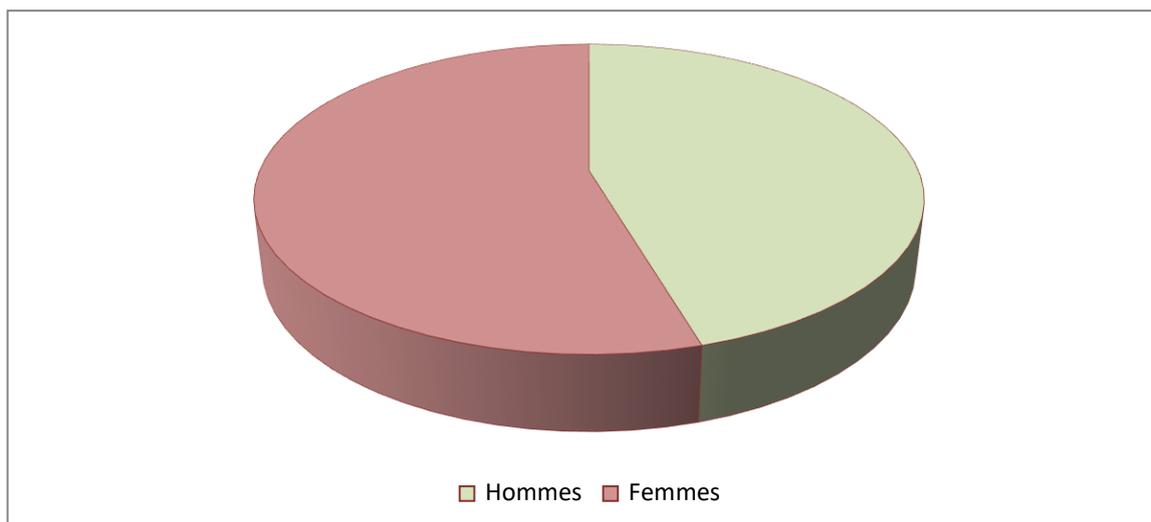


Figure11 : Répartition des cas de TNED selon le sexe.

Contrairement à nos résultats, les travaux réalisés à Constantine montrent une prédominance masculine de 67% (**Mechehoud et al., 2017**). En France, l'incidence des TNED est plus élevée chez l'homme par rapport à la femme (**Lepage, 2017**).

Il est à noter que l'incidence des tumeurs est plus élevée chez la femme lors de la prise d'une contraception orale (**Cotte et al., 2004**). Plusieurs éléments sont en faveur de la participation de facteurs hormonaux comme favorisant la survenue d'une tumeur, notamment par stimulation œstrogénique (**Mignot, 2002**) ce qui explique peut-être la prédominance féminine observée. Ainsi, une recherche ultérieure a identifié la présence des récepteurs aux œstrogènes dans des cellules tumorales (**Fayçal et al., 2005**). Selon les mêmes auteurs, en présence d'œstrogènes ces cellules se sont multipliées et ont produit du collagène alors que leur croissance a été inhibée par des anti-œstrogène.

Autres facteurs influençant sur les prédominances notées sont liés peut-être à l'obésité et le surpoids. Ces deux facteurs de risque sont indépendants de certains cancers (**Schlienger et al., 2009**). De plus, une étude récente à BBA a montré que les femmes âgées entre 25 et 46 ans présentent 38,66% de surpoids et 7,91% d'obésité (**Chettouh et Derouaz, 2022**). Les chercheurs estiment que cela peut résulter d'un style de vie plus sédentaire (**Rawla et al., 2019**). De plus, la physiopathologie du tissu adipeux viscéral se traduit par une sécrétion élevée des cytokines pro-inflammatoires et de certaines adipocytokines. Ces derniers jouent un rôle majeur dans l'apparition de désordres métaboliques et l'augmentation du risque de cancer (**Hillon, 2013**).

Des études montrent que les adipocytes peuvent exprimer les molécules de l'inflammation tels que le TNF α (**Fain et al., 2004**). Au cours du développement et de l'aggravation de

l'obésité, il existe une hypertrophie des adipocytes (augmentation de la taille) qui représente un élément important de la production des adipokines comme la leptine et la protéine amyloïde A sérique(SAA)(**Jernas *et al.*, 2006**), ou pour des molécules comme l'IL6, l'IL8, ou G-colonystimulating factor (CSF) sécrétées par les adipocytes les plus hypertrophiques (**Skurk *et al.*, 2007**).

I-6-Répartition des cas de TNED selon le type histologique

Parmi les 42 cas des TNED recensés, 14 cas seulement ont des descriptions précises de leur grade. Nous n'avons pas pu avoir accès à tous les grades par manque des informations normalement fournis au service d'épidémiologie par les autres établissements externes, pour cela nous allons présenter le reste des cas avec grade non indiqué comme grade indéfini.

Nos résultats montrent que 26,2% des cas étaient des tumeurs de Grade 1, suivi de 7,1% de grade 2. Dans notre étude, nous avons constaté que la majorité de ces cas sont localisées dans l'appendice avec un grade 1. Les cas indéfinis présentent 66,7% (**Figure 12**) (**Annexe 11**).

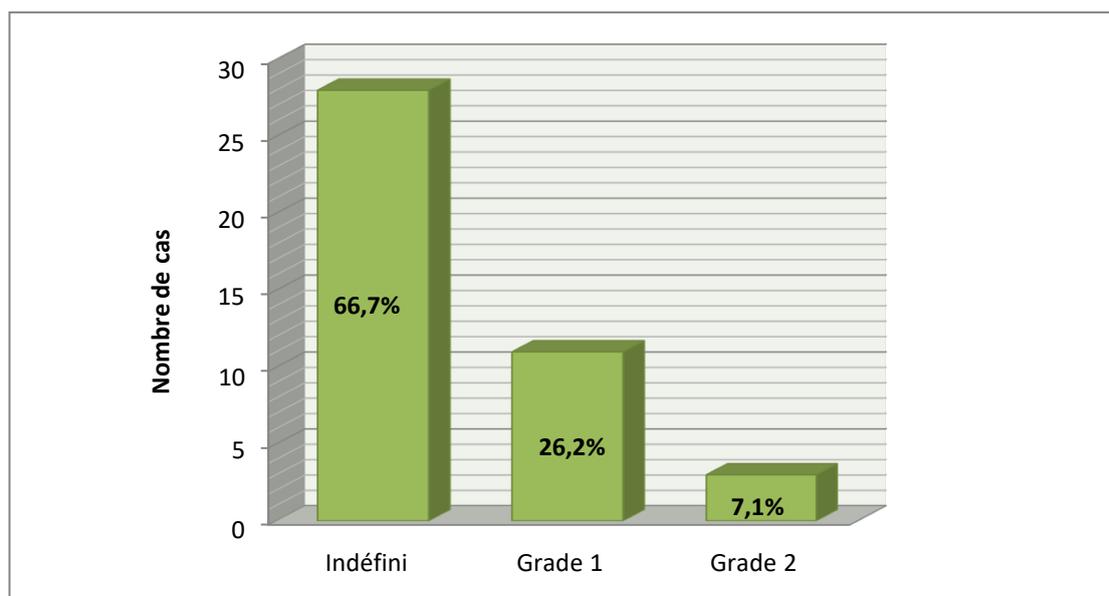


Figure 12 : Répartition des TNED selon le type histologique.

En comparant notre recherche avec celle effectuée par Chikhi et al. (2019) à Alger ; 50% des cas analysés étaient de grades 1 ou 2, tandis que seulement 1,4% des cas étaient de grade 3. Néanmoins, leur recherche a rapporté un pourcentage élevé de 35,7% de différenciation imprécise.

Contrairement à nos résultats, l'étude menée à Constantine montre que 17% des TNED étaient de Grade 3 et 11% étaient de Grade 1 suivi par Grade 2 avec 4%. Notons que 28% étaient de grade non précis (**Mechehoud , 2017**). En France, la recherche de **Walter *et al.* (2013)** a révélé que 54% des TNE étudiées étaient de Grade 1, suivi par 28% de Grade 2 et 13,5% de Grade 3, avec un pourcentage de 4% de cas où le niveau n'était pas spécifié ou non

évaluable.

La majorité des cas sont localisées dans l'appendice avec un grade 1 car la découverte de la tumeur d'appendice précoce est due à l'inflammation de cette dernière ce qui nécessite une intervention d'urgence. Les TNED sont souvent diagnostiquées lors d'examen d'imagerie, d'endoscopie ou de chirurgie abdominale ; ils peuvent également se présenter sous forme de symptômes des douleurs abdominales (**Modlin et al., 2005**).

Au cours des dernières années, une nette hausse du nombre de cas de TNED a été observée (**Siebenhünera et al., 2019**). Selon ces auteurs, cela peut être attribué en partie à l'augmentation du nombre de découvertes fortuites résultant de l'amélioration des techniques d'analyse. Les progrès rapides de la technologie de diagnostic fonctionnel permettent désormais une représentation plus précise du profil des TNE, avec une plus grande spécificité et sensibilité.

I-7-Répartitions des cas des TNE selon le siège

L'organe le plus touché par les TNED dans notre étude est le pancréas avec un taux de (21,21%), suivis par l'appendice (18,18%), et d'autres localisations comme l'appareil digestif sans précision (15,15%) et l'intestin grêle (12,12%), l'estomac (9,09%), l'œsophage, le côlon, l'intestin sans précision et le foie, avec (6,06%) respectivement.

Aucun cas par contre n'a été observé dans la vésicule biliaire (0%). (**Figure 13**) (**Annexe 12**).

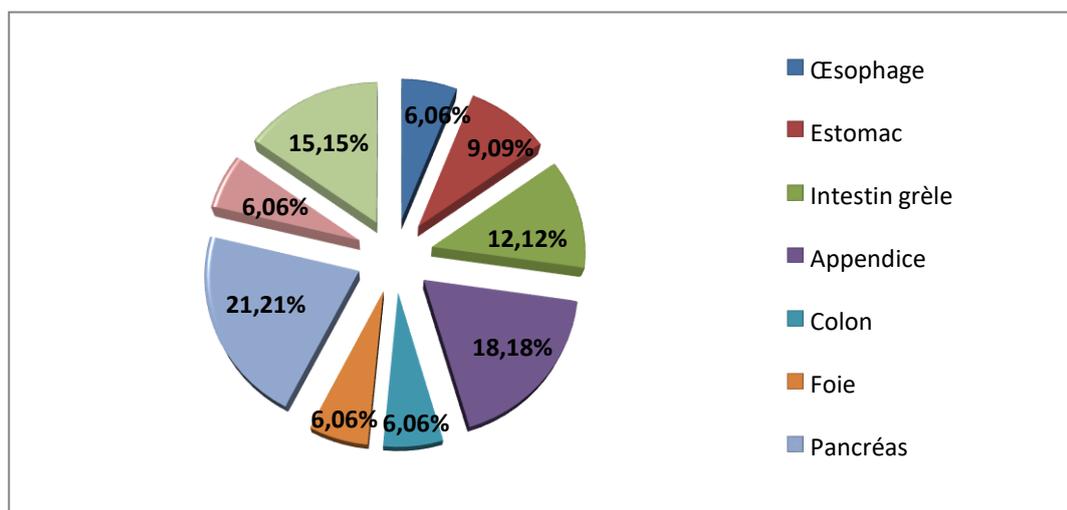


Figure 13 : Répartition des cas de TNED selon le siège.

Les conclusions de la recherche menée dans la région d'Alger par **Chikhi et al., (2019)** sur 13 patients atteints de TNE ont révélé la prédominance des TNE de l'estomac avec 5 cas, suivis respectivement des TNE du pancréas et de l'intestin grêle avec 3 cas chacun, et enfin d'un seul cas de TNE hépatique. En revanche, aucun cas n'a été recensé au niveau de l'appendice.

Notre étude est en désaccord avec l'étude menée au Maroc et qui a montré que l'appendice est la localisation la plus fréquente des TNED (**AitLhachmi et Krati, 2011**). Alors que dans notre étude la localisation la plus fréquente est le pancréas.

Une recherche américaine a découvert une lésion colorectale chez 30,1 % des patients, de l'œsophage chez 22,2 %, du pancréas chez 20,2 %, hépatobiliaire chez 11,6 % et de l'estomac chez 9,6%. (**Srinath-Sundararajan et al., 2016**). Comparativement à notre étude, on constate une légère similitude avec l'atteinte pancréatique et une différence notable en ce qui concerne l'atteinte colorectale, qui est moins fréquente dans notre étude.

Selon **De Mestier, (2016)**, en France les localisations les plus fréquentes des TNED sont l'œsophage (64 %), le côlon et le rectum (25 %) et le pancréas (18 %). Dans ce cas, on remarque une différence par rapport à notre étude en ce qui concerne la localisation de ces tumeurs.

Les TNED sont plus répandus dans le pancréas. Ce qui les distingue des autres tumeurs est leur capacité à produire une quantité excessive d'hormones, ce qui peut être à l'origine des TNED pancréatiques (**Dromain et al., 2016**). Les perturbations endocrines dans cet organe peuvent provoquer des insulinomes, qui produisent de l'insuline et entraînent une hypoglycémie, et des VIPomes aussi qui produisent des peptides intestinaux vaso-actifs, et les gastrinomes aussi qui provoquent des ulcères du duodénum et des glucagonomes, qui produisent du glucagon (hyperglycémie), et enfin des somatostatines qui produisent de la somatostatine (**Bengueddach, 2020**).

Les modifications des habitudes alimentaires, les facteurs de l'environnement ainsi que la prise de certains traitements, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) provoquent une hausse de la prévalence des TNED (**Yao et al., 2008**). Le traitement par IPP peut causer une carence en acide chlorhydrique, provoquant une augmentation de l'hormone gastrique (la gastrine) qui stimule la multiplication des cellules (ECL).

Chez environ 30% des patients à long terme sous IPP, cette multiplication peut causer une hyperplasie isolée des cellules ECL, qui est également favorisée par une infection à *Helicobacter pylori* (Hp) (**Rindi et al., 1996 ; Solcia et al., 1995**).

Par ailleurs, les chromogranines A sont une famille de protéines localisées exclusivement dans les granules de sécrétion des cellules endocrines, neuroendocrines et des neurones (**Baudin et Degorce, 2001**). Une augmentation modérée du taux sérique de cette dernière est généralement inférieure à trois fois la normale, peut être observée dès les premiers jours de

traitement par IPP. Cette augmentation dépend de la dose et est réduite significativement après l'arrêt du traitement (Cheung *et al.*, 2017).

De plus, une étude a montré que dans 80% des situations où les patients ne présentent pas de risque de complications gastroduodénales, les IPP sont prescrits de manière superflue en prévention des lésions gastroduodénales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Farrell *et al.*, 2017). Cette prescription exagérée pourrait être une des causes de l'augmentation des TNE gastriques.

D'après la Société Canadienne du Cancer, plusieurs recherches indiquent que le fait de fumer augmente le risque de développer des TNE dans l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et les poumons (en particulier les formes atypiques de carcinome). Certaines études ont établi une corrélation entre les antécédents familiaux d'un type de cancer spécifique et la survenue de TNE (Gimenez-Roqueplo *et al.*, 2012).

II- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Au cours de notre stage nous avons effectué une étude macroscopique et microscopique d'une seule pièce postopératoire d'un appendice. Notons aussi que durant notre période de stage pratique, le seul organe observé dans ce service est l'appendice.

II-1- Étude histologique : Au cours de notre stage, l'étude microscopique a été pratiquée sur des coupes :

- ❖ Coupes d'un appendice sain/ Coupes d'une tumeur neuroendocrine appendiculaire.

II-1-1- Étude histologique des coupes de l'appendice

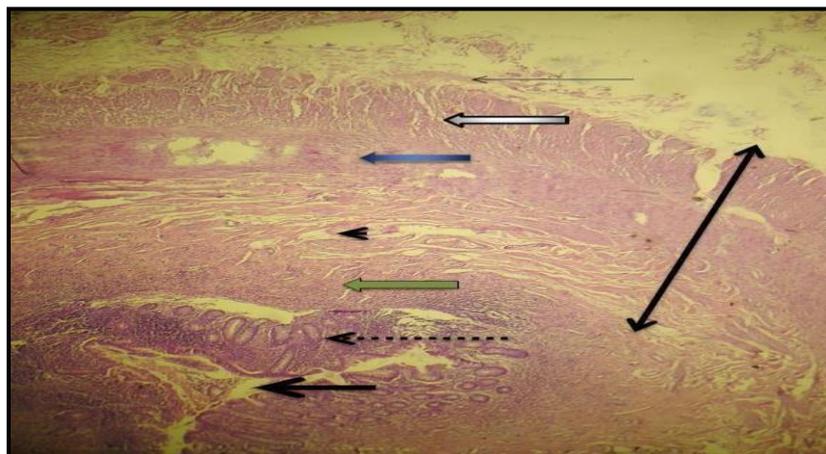


Photo 13 : Micrographie d'un appendice sain colorée par le HE (Gx40) (original).

→ Lumière ; ...→ Glande; → Muqueuse ; → Muqueuse Musculaire(MM) ;
 → Sous muqueuse ; → Musculaire ; → Séreuse ; ← Paroi de l'appendice.

La micrographie d'un appendice sain coloré par HE nous a permis d'observer des différentes couches de tissus, telles que la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse, ainsi que la lumière centrale de l'appendice et les glandes.

La figure ci-dessous, montre contrairement à la figure précédente les différences remarquables entre l'appendice sain et tumoral.

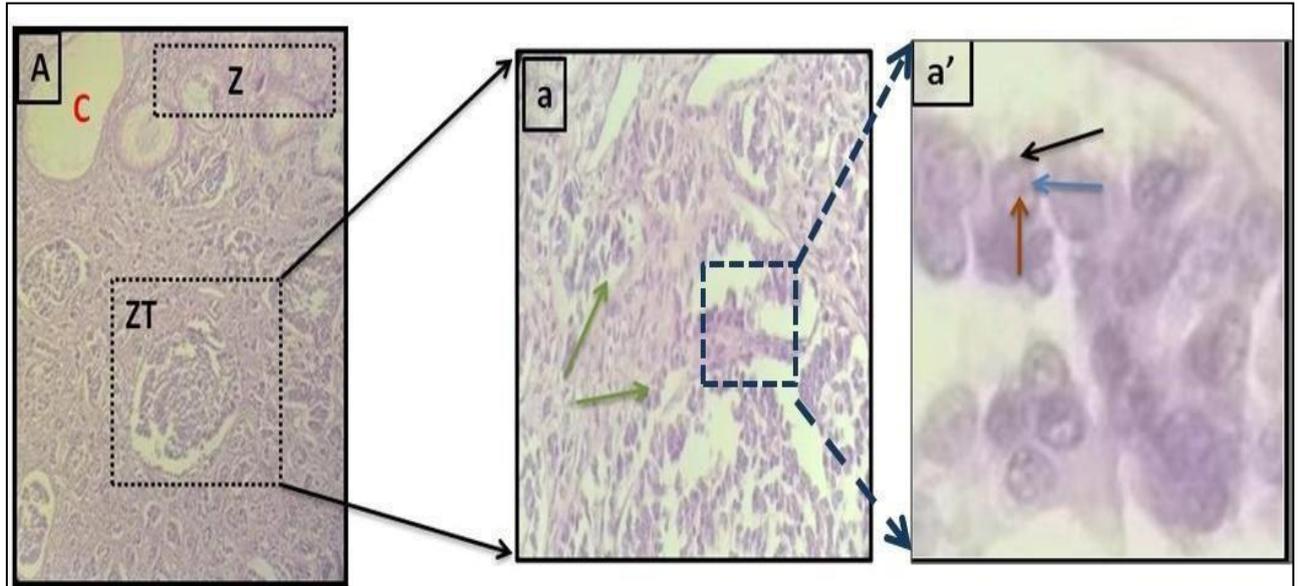


Photo 14 : Micrographies d'une TNE Appendiculaire bien différencié colorées au HE (original).

(A) : Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié G2 (Gx10).

(a) : Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié G2 (Gx40).

(a') : Coupe histologique d'une TNE Appendiculaire bien différencié G2 (Gx100).

Z:	zone non tumorale.
ZT:	zone de prolifération tumorale.
C :	capillaire.
	:Prolifération cellulaire tumorale organisé en petit massif (pc).
	: Cytoplasme.
	:Noyau
	:Cellules cuboïdes.

Comparant avec la coupe de tissu sain nous avons observés que l'étude microscopique de l'échantillon prélevé a révélé que la paroi de l'appendice est siège d'une prolifération tumorale (ZT) de nature neuroendocrine. Cette prolifération naît au niveau de la muqueuse et s'infiltré jusqu'à dépasser la muqueuse musculaire (MM). Elle est faite d'îlots de nids et de petites travées de cellules cuboïdes monomorphe (flèche marron) au cytoplasme éosinophile granuleux (flèche noire) et aux noyaux arrondis (flèche bleu), régulier à chromatine finement motté. Le stroma est fait de petits vaisseaux capillaires congestifs (C).

Pour confirmer l'anomalie observée par l'étude histologique, un immunomarquage est nécessaire.

II-2- Étude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique a été réalisée à l'aide de deux marqueurs spécifiques complémentaires qui sont :

- ✓ **Chromogranine** : Marquage cytoplasmique granulaire des cellules tumorales.
- ✓ **Ki67** : Indice de prolifération estimé à 1%.

II-2-1 Étude immunohistochimique des coupes de l'appendice

L'utilisation des deux marqueurs permet aux médecins d'obtenir des informations plus complètes sur la nature de la tumeur neuroendocrine. Le Ki67 fournit des indications sur l'activité de division cellulaire et la prolifération tumorale, tandis que la chromogranine A confirme la présence des cellules neuroendocrines.

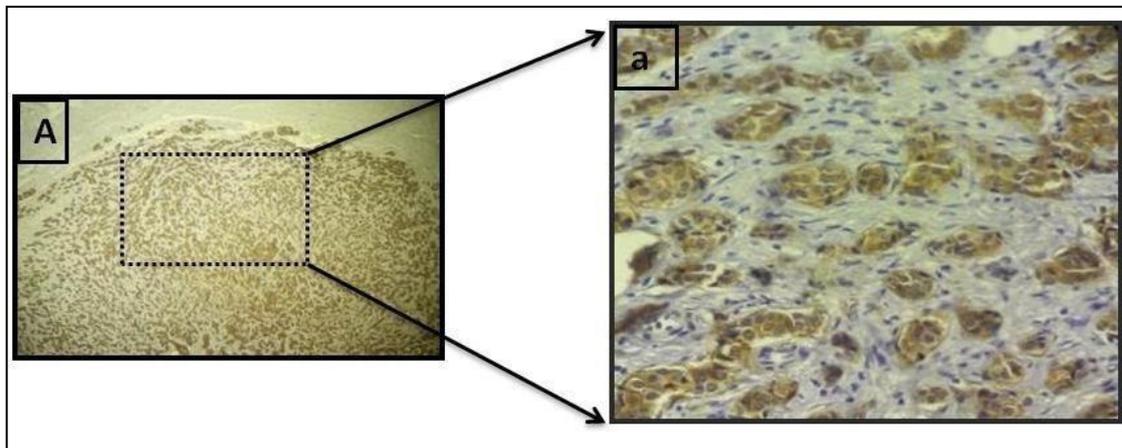


Photo 15 : Micrographies d'une révélation immunohistochimique de chromogranine A contre coloré par hématoxyline au niveau d'une coupe de l'appendice(original).

(A) : Immunomarquage positif par l'anticorps chromogranine(A) (Gx10).

(a) : Immunomarquage positif par l'anticorps chromogranine(A)(Gx40).

Sur la micrographie (a) les cellules tumorales ont été marquées par un anticorps anti-chromogranine A. La chromogranine A est un marqueur spécifique des cellules neuroendocrines, y compris les cellules chromaffines. L'immunomarquage permet d'identifier et de localiser précisément ces cellules dans l'appendice. L'immunomarquage positif par la chromogranine A révèle la présence des cellules chromaffines dans cette région, il est indiqué par une coloration brune intense.

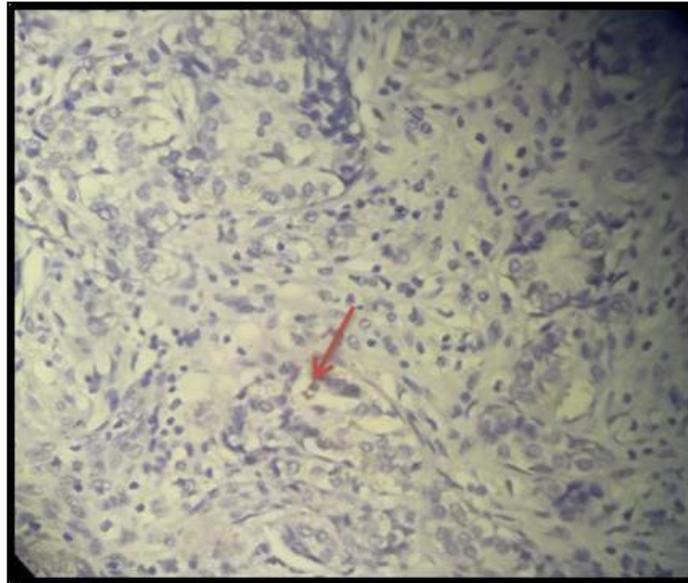


Photo 16 : Micrographie d'une coupe de l'appendice immunomarquée à la Ki67 (Gx10) (original).

→ : Cellules tumorales immunoréactives à l'anticorps Ki67.

La micrographie d'une coupe de l'appendice immunomarquée par Ki67 permet de visualiser et d'évaluer le niveau de prolifération cellulaire au sein de la tumeur neuroendocrine dans cette région. L'image microscopique révèle des cellules tumorales marquées par une coloration brune intense. Cette coloration correspond à l'expression du Ki67, indiquant les cellules en phase active de division cellulaire. La distribution des cellules immunomarquées au Ki67 peut varier. L'évaluation de cette distribution et du pourcentage de cellules marquées peut aider à déterminer le grade de prolifération de la tumeur.

Cette tumeur représente un Ki67 <2% ce qui confirme un carcinome neuroendocrine bien différencié G1.

CHAPITRE IV

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude épidémiologique a concerné tous les cas des tumeurs neuroendocrines digestifs diagnostiqués entre le mois de Janvier 2014 et Décembre 2020 au niveau de la wilaya de Bordj Bou Arreridj (BBA). Durant cette période, nous avons pu recenser 33 cas atteints. Cette étude nous a permis de mieux comprendre l'incidence, les caractéristiques histologiques de cette pathologie ainsi que quelques facteurs de risque en cause.

Les résultats obtenus ont révélé une prévalence croissante de ces tumeurs, mettant en évidence l'importance d'une surveillance continue et d'une sensibilisation accrue à cette pathologie. L'étude a également mis en évidence des différences significatives dans l'incidence des TNED entre différents groupes d'âge, sexes et localisations anatomiques.

Il sera intéressant de faire d'autres études complémentaires multidisciplinaires afin d'associer les approches fondamentales, environnementales, cliniques et épidémiologiques. Cela va permettre de trouver un lien entre les facteurs de risque potentiels associés au développement de cette pathologie, les antécédents familiaux ainsi que les prédispositions génétiques et certains facteurs environnementaux et hormonaux. Ces informations prise ensemble sont cruciales pour orienter les stratégies de prévention, le dépistage précoce et les interventions ciblées visant à réduire l'incidence et la progression de ces tumeurs ainsi que le suivi des patients afin d'optimiser les résultats cliniques et la qualité de vie des patients.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Ait Lhachmi, N.(2011).** Tumeurs neuroendocrines digestives. Université CADI AYYAD.Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
- Anouar, Y., Turki, V., Montéro, M., Yon, L., & Vaudry, H. (2001).** Peptides dérivés des chromogranines: de la phylogénèse aux tumeurs neuroendocrines.
- Bahi Dounya, C. K. (2022).** *Profil épidémiologique, histo-immunopathologique des tumeurs neuroendocrines dans la région de Bordj Bou Arreridj* (Doctoral dissertation).
- Baudin, É., & Degorce, F. (2001).** Méthodologie et utilisation du dosage de la chromogranine A en biologie clinique.
- Baudin E, Ducreux M.** Tumeurs endocrines thoraciques et digestives. Springer Science & Business Media; 2008.
- Bellacosa, A. ; Kumar, CC; Di Cristofano, A.; Testa, JR** Activation des kinases AKT dans le cancer : implications pour 2002, 27, 462–467(référence croisée) ciblage thérapeutique. Adv. Cancer Rés. 2005, 94, 29–86.
- Bengueddach, A.** ABC des Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas.
- Bereksi, R. (2020).** Tumeurs neuroendocrines. Journal of Nanosciences Research endreports. 12 Janvier 2020. (Vol. 2, No.1, pp.1).
- Berger, M. M. (2006).** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: état des connaissances. Nutrition clinique et métabolisme, 20(1), 48-53.
- Bordi C, Pilato FP, D'Adda T.** Comparative study of seven neuroendocrine markers in pancreatic endocrine tumours. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1988 ; 413 : 387-98.
- Canavese G, Azzoni C, Pizzi S, Corleto VD, Pasquali C, Davoli C, et al.** P27: A potential main inhibitor of cell proliferation in digestive endocrine tumors but not a marker of benign behavior. Hum Pathol 2001;32:1094–101.
- Capella, C., Heitz, PH, Hofler, H., Solcia, E., Kloppel, G. :** Classification révisée des tumeurs neuroendocrines du poumon, du pancréas et de l'intestin. Arc de Virchow. 425:547, 1995 2.
- Chatal, J. F., Le Bodic, M. F., Kraeber-Bodere, F., Rousseau, C., & Resche, I. (2000).** Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World journal of surgery*, 24(11), 1285-1289.
- Chen, Y., & Ohki, R. (2020).** p53-PHLDA3-Akt network: the key regulators of neuroendocrine tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4098.
- Chen, Y.-J. ; Vortmeyer, A.; Zhuang, Z.; Huang, S.; Jensen, RT** Perte d'hétérozygotie du chromosome 1q dans gastrinomes : occurrence et importance pronostique. Cancer Rés. 2003, 63, 817–823.
- Chettoukhalida, Derouazimene (2022).** Etude de l'impact du COVID 19 sur l'état nutritionnel et sanitaire des femmes âgées de 25 à 65 ans au niveau de la wilaya de BBA.

Références bibliographiques

Master Qualité des produits et sécurité alimentaire. Bordj Bou Arreridj : Université Mohammed El bachir El ibrahimi, 25p.

Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Wong CK and Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population study. *Gut* 2017;0:1-8, doi : 10.1136/gutjnl-2017-314601.

Chikhi, K., & Padilla, M. (2014). L'alimentation en Algérie. Quelles formes de modernité?. *New Medit*, 13(3), 50-58.

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.

Cotte E, Glehen O, Monneuse O, Cotton F, Vignal J. Tumeurs desmoïdes associées à la polypose adénomateuse familiale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28: 574-581. DELATTRE J., THÉRON P., BONNEFONT-ROUSSELOT D. Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. In : Radicaux libres et stress oxydants. Aspects biologiques et pathologiques (DELATTRE J., BEAU-DEUX J.-L., BONNEFONT-ROUSSELOT D., Eds), 2005, chap. 10, 281-309.

DelleFave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-73.

DeMestier L. Tumeurs neuroendocrines digestives. *Rev Med Interne* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.012>.

Dilmi, M., & BENAILI, M. (2021). Enquête ethnobotanique sur les plantes utilisées dans le traitement des maladies de système digestif dans la région de Sidi Aissa (M'sila) (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA).

Dior, M., Dreanic, J., Prioux-Klotz, C., Brieau, B., Brezault, C., & Coriat, R. (2017). Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle: actualités sur le traitement médical. *La Presse Médicale*, 46(1), 4-10. ISO 690.

Doll R, Peto R.— The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66, 1191-308.

Dromain, C., Déandréis, D., Scoazec, J. Y., Goere, D., Ducreux, M., Baudin, E., & Tselikas, L. (2016). Imagerie des tumeurs pancréatiques endocrines. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*, 97(5), 518-536.

Ducarouge, B. (2012). *Régulation des systèmes d'adhérence cellulaire par le CRF2: un effecteur du stress dans le tube digestif* (Doctoral dissertation, Grenoble).

Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:616–22.

Références bibliographiques

- Farrell, B., Pottie, K., Thompson, W., Boghossian, T., Pizzola, L., Rashid, F. J., ... & Moayyedi, P. (2017).** Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons: Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Canadian Family Physician*, 63(5), e253.
- Fayçal O, Lamia G, Sonia M, Karima M, Mahmoud S, Samir B, Siham B.** The place of medical therapies in children with desmoid tumors. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2005;18:62-68.
- Feldman, SA., Eiden, LE. (2003).**The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*.
- Figarella-Branger DF, Durbec PL, Rougon GN.** Differential spectrum of expression of neural cell adhesion molecule isoforms and L1 adhesion molecules on human neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 6364-70.
- GARDÈS-ALBERT M., BONNEFONT-ROUSSELOT D., ABEDINZADEH Z., JORE D.** Espèces réactives de l'oxygène. Comment l'oxygène peut-il devenir toxique? *L'Actualité Chimique*, 2003 , 11-12, 91-96.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H.** Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983 ;31 :13–20.
- Ghrici, H. (2022).** La physiologie général du corps humain.
- Gimenez-Roqueplo, A. P., du Payrat, J., Borson-Chazot, F., Chougnat, C., Baudin, É., Cohen, R., & Cadiot, G.** BIENVENUE SUR LE SITE DU GROUPE D'ÉTUDE DES TUMEURS ENDOCRIN.
- Halliwell B, Gutteridge JMC.** The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280:1–8.
- Harman D.**— Role of anti-oxidant nutrient in aging. *Age*, 1995, 18, 51-62.
- Hiller-Sturmhöfel, S., & Bartke, A. (1998).** The endocrine system: an overview. *Alcohol health and research world*, 22(3), 153.
- Hillon, P. (2013).** Obésité, diabète et risque de cancer. *Post'U*, 207-212.
- Houti, L., & Chougrani, S. (2009).** La transition épidémiologique en Algérie. *Les cahiers du CRASC*, 19, 73-93.
- Jernas M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, et al.** Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006;20:1540–2.

Références bibliographiques

- Kawase, T. ; Ohki, R.; Shibata, T.; Tsutsumi, S.; Kamimura, N.; Inazawa, J.; Ohta, T.; Ichikawa, H.; Aburatani, H.; Tashiro, F.; et coll.** La protéine PHLDA3 à domaine PH uniquement est un répresseur d'Akt régulé par p53. *Cellule* 2009, 136, 535–550.
- Keita, O. (2022).** Aspects épidémiologiques et cliniques de cancer du col de l'utérus dans le service de gynéco-obstétrique du CHU Point-G (Doctoral dissertation, USTTB).
- Klöppel, G. (2007).** Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 21(1), 15-31.
- Klöppel G, Couvelard A, Hruban R, et al (2017)** Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, et al (eds) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Lyon .
- Laatamna, A., Oswald, B., Chitimia-Dobler, L., & Bakkes, D. K. (2020).** Mitochondrial 16S rRNA gene analysis reveals occurrence of *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* from steppe and high plateaus regions, Algeria. *Parasitology Research*, 119, 2085-2091.
- LASS A. SOHAL B.H., WEINDRUCH R., FORSTER M.J., SOHAL R.S.** Caloric restriction prevents age-associated accrual of oxidative damage to mouse skeletal muscle mitochondria. *Free Radical Biol. Med.*, 1998, 25, 1089-1097.
- Lechago J, Gould VE (ed.).** Bloodworth's endocrine pathology, 3d. edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- Le Douarin NM, Teillet MA, Couly G.** Chimères embryonnaires et développement du système nerveux. *Med. Sci.* 1990, 6, 228-44.
- Lepage, C. (2017).** Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines intestinales. *Côlon & Rectum*, 11(4), 207-211.
- LHACHMI, N., & KRATI, K.** Les tumeurs neuroendocrines digestives.
- Loiseau, H., Huchet, A., Rué, M., Cowppli-Bony, A., & Baldi, I. (2009).** Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Revue neurologique*, 165(8-9), 650-670.
- Luo, J. ; Manning, BD; Cantley, LC** Cibler la voie PI3K-Akt dans le cancer humain : justification et promesse. *Cellule cancéreuse* 2003, 4, 257–262.
- Mathonnet M.** Tumeurs endocrines digestives : stratégie diagnostique. *J Chir (Paris)*. 2007.
- 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
- Meftouh F.,(2019).** La phytothérapie Clinique dans les affections digestives .Thèse .Université Mohammed V De RABAT-MAROC .221p.
- Mignot L.** Les tumeurs desmoïdes. *Orphanet encyclopédie*, janvier 2002.

Références bibliographiques

- Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al.** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128: 1717-51.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd MA.** 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934–59.
- Montagnier L., Olivier R., Pasquier C.,** Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases, Marcel Dekker, New York, 1998.
- Nardin, C., Locatelli, F., Puzeat, E., Jeand'heur, A., Moreau, J., Castagna, J., & Aubin, F. (2015).** Intérêt dulanréotide dans le traitement du carcinome de Merckel métastatique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142(12), S522–S523.
- Nicholson DW (2000)** From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature*, 407: 810-816.
- Oukkal M.** Tumeurs neuroendocrines digestives. *Santé-MAG* 15 ; février 2013.
- Pearse AG.** The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303–13.
- Pelosi, G., Bresaola, E., Bogina, G., Pasini, F., Rodella, S., Castelli, P., ... & Zamboni, G. (1996).** Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Human pathology*, 27(11), 1124-1134.
- Pincemail J, Degrun F, Voussure S, et al.**— Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition Clin Metab*, 2007, 21, 66-75.
- Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019).** Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), 89–103.
- Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E.** Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-72.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al (2006)** TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395–401.
- Rodet, F. (2022).** La Proprotéine convertase 1/3, enzyme clé du système neuroendocrinien, est un régulateur majeur de la réponse immunitaire: Un modèle de plasticité fonctionnelle.
- Ruszniewski P, DelleFave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G;** Frascati Consensus Conference; European •neuroendocrine Tumor Society. •Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.

Références bibliographiques

- SARI, S., BENKHAOUA, F., & BENACHOUR, K. (2022).** Etude Epidémiologique sur le Cancer Colorectal au niveau de la Wilaya de Médéa et Blida (Doctoral dissertation).
- Schlienger, J.-L., Luca, F., Vinzio, S., & Pradignac, A. (2009).** Obésité et cancer. *La Revue de Médecine Interne*, 30(9), 776–782.
- Scoazec, J. Y. (2005, December).** Tumeurs endocrines: biologie et physiopathologie. In *Annales de Pathologie* (Vol. 25, No. 6, pp. 447-461). Elsevier Masson.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H.** Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023–33.
- Sobin LH, Wittekind C (ed) (2002)** Classification TNM des tumeurs malignes. Wiley-Liss, New York.
- Sohal R.S., Mockett R.J., Orr W.C.,** Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Rad. Biol. Med.*, 2002, 33(5), p. 575.
- Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C.** Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa: classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S1-S7.
- Srinath Sundararajan AK, Cui H, Patel H, Elquza E. Epidemiology and survival of small-cell carcinoma of gastrointestinal tract: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database review. *J Clin Oncol* 2016;34 (4 suppl):518 [Gastrointestinal Cancers Symposium (January 21–23, 2016)].
- Testa, J. R., & Bellacosa, A. (2001).** AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 10983-10985.
- Walter T ; Scoazec JY ; Lepage c.** Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives en France. *Hépatogastro et oncologie digestive* 2013 ; 20 : 160-166.
- Wei, Y. H., Lu, C. Y., Wei, C. Y., Ma, Y. S., & Lee, H. C. (2001).** Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *Chinese journal of physiology*, 44(1), 1-12.
- 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.
- Yang, YM ; Liu, TH; Chen, YJ; Jiang, WJ; Qian, JM; Lu, X.; Gao, J.; Wu, SF; Sang, XT ; Chen, J.** La perte d'hétérozygotie du chromosome 1q survient fréquemment dans les insulinomes sporadiques et est associée à une tumeur maligne. *Int. J. Cancer* 2005, 117, 234–240.
- Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A., et al. (2008).** One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), 3063-3072.

Références bibliographiques

Yousra EL HAID(2019). Tumeurs neuro endocrines digestives. Particularités diagnostiques et thérapeutiques. . Université CADI AYYAD. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.

Site web01 :

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ffr.khanacademy.org%2Fscience%2Fbiologie-a-l-ecole%2Fx5047ff3843d876a6%3A%2Fbio-5e-annee-sciences-de-base%2Fx5047ff3843d876a6%3A%2Fbio-5-1h-relations-entre-systeme-nerveux-et-systeme-endocrinien%2Fa%2Fhs-the-nervous-and-endocrine-systems-review&psig=AOvVaw3-bKzQKZACyiMzeiKPFBaf&ust=1684749241404000&source=images&cd=vfe&ved=0CBEQjRxqFwoTCLDImZOShv8CFQAAAAAdAAAAABAs>

Site web 02 :

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nagwa.com%2Ffr%2Fexplainers%2F523154762780%2F&psig=AOvVaw0JYUmhqa_uJ1vMvgKOMP8t&ust=1686850203135000&source=images&cd=vfe&ved=0CBEQjRxqFwoTCNiYueOkw_8CFQAAAAAdAAAAABAD

Site web 03 :

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.aquaportail.com%2Fdefinition-10733-tube-digestif.html&psig=AOvVaw0d_v57aneas1bXG4cMTX6M&ust=1686849282071000&source=images&cd=vfe&ved=0CBEQjRxqFwoTCLDY27ahw_8CFQAAAAAdAAAAABAE

Site web 04: <https://www.chirurgien-digestif.com/tumeurs-neuro-endocrines-digestives>

<https://images.app.goo.gl/WekMTrSDshhe3CDu6>

Société canadienne du cancer : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/what-are-neuroendocrine-tumours>

ANNEXES

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

Colorant	Colorant	Colorant
Bac de xylène (8)	2 minutes pour chacun	Pour éliminer la paraffine
Alcool 100%	2 minutes	Pour effectuer une réhydratation
Alcool 90%	2 minutes	Pour effectuer une Réhydratation
Alcool 70%	2 minutes	Pour effectuer une Réhydratation
Alcool 50%	2 minutes	Pour effectuer une Réhydratation
Rinçage à l'eau courant	2 minutes	Lavage
Héματοxyline	2 minutes	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 minutes	Pour éliminer l'excès des Colorants
Alcool 90%	2 minutes	Pour éliminer l'excès des Colorants
Alcool 100%	2 minutes	Pour éliminer l'excès des Colorants
Xylène	2 minutes	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 TNE par rapport aux tumeurs générales.

	Nombre de cas	Prévalence (%)
TNE	63	1
Tumeurs globales	6483	99

Annexe 07 : Répartition des TNE digestifs par rapport aux autres TNE

	Nombre de cas	Prévalence (%)
TNE digestive	33	52,40
Autre tumeur	30	47 ,60
Total	63	100

Annexe 08: Répartition des cas de TNE digestif selon l'année.

Année	Nombre de cas	Prévalence (%)
2014	0	0,00
2015	1	3,03
2016	0	0,00
2017	2	6,06
2018	4	12,12
2019	14	42,42
2020	12	36 ,36
TOTAL	33	99,99

Annexe 09 : Répartitions des cas de TNE digestif selon l'âge.

Age (ans)	Nombre de cas	Prévalence (%)
[0-10[0	0 ,00
[10-20[2	6,06
[20-30[2	6,06
[30-40[2	6,06
[40-50[3	9,09
[50-60[6	18,18
[60-70[5	15,15
[70-80[11	33,33
[80-90[2	6,06
Totale	33	99,99

Annexe 10 : Répartition des cas de TNE digestif selon le sexe.

Sexe	Nombre de cas	Prévalence (%)
Féminin	18	54,54
Masculin	15	45,45
Totale	33	99,99

Annexe 11: Répartition des cas de TNE digestif selon le type histologique.

Grade	Nombre de cas	Prévalence (%)
Indéfini	28	66,7
Grade 1	11	26,2
Grade 2	3	7,1
Totale	42	100

Annexe 12 : Répartitions des cas de TNE digestif selon le siège.

Organe	Nombre de cas	Prévalence (%)
Appendice	6	18,18
Pancréas	7	21,21
Appareil digestive sans précision	5	15,15
Intestin grêle	4	12,12
Estomac	3	9,09
Œsophage	2	6,06
Colon	2	6,06
Intestin sans précision	2	6,06
Foie	2	6,06
Vésicule biliaire	0	0,00
Totale	33	99,99

Annexe 13: Les comptes rendu de certains patients diagnostiqués.

 CODE : Examen N°:1281/19
LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
EPH BOUZIDI LAKHDAR BORDJ BOU ARRERIDJ
Tél : 035693788 poste : 196

- Nom :
- Prénom :
- Age : 23 ans.
- Prescripteur : Dr. KHALEF. - Service demandeur : BBA
- Nature du prélèvement : Appendice - Date de réception : 21/07/2019.
- Antériorités : - Date de remise : 06/08/2019.

Renseignements Cliniques :
Examen Macroscopique :

Il nous a été adressé une pièce d'appendicectomie mesurant (7.5x1.3) cm.
A l'ouverture on retrouve un foyer jaunâtre de 0.2 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 prenant naissance au niveau de la musculuse et infiltre la paroi jusqu'à la musculuse sans la dépasser. Elle est faite d'îlots de nids et de petites travées de cellules cuboïdes monomorphes au cytoplasme éosinophile granuleux et aux noyaux arrondis, réguliers à chromatine finement mottée. Le stroma est fait de petits vaisseaux capillaires congestifs.
Par ailleurs, on note l'aspect d'une appendicite aigue phlegmoneuse.

CONCLUSION :

Aspect morphologique d'une tumeur neuro-endocrine appendiculaire bien différenciée, classée pT1 Nx Mx selon pTNM2017.
L'étude immunohistochimique est indispensable.

Dr.OUALI.

 CODE : MZV32K Examen N°:1154/19
LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
BOUZIDI LAKHDAR BORDJ BOU ARRERIDJ
Tél : 035693788 poste : 196

- Nom :
- Prénom :
- Age : 18 ans.
- Prescripteur : Dr. KHALEF - Service demandeur : CHH
- Nature du prélèvement : Appendice - Date de réception : 01/07/2019.
- Antériorités : - Date de remise : 25/07/2019.

Renseignements Cliniques : /
Examen macroscopique :

Il nous a été adressé une pièce d'appendicectomie mesurant (7x0.7) cm. On note la présence d'un foyer jaunâtre de 1.4 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 prenant naissance au niveau de la muqueuse et infiltre la musculuse et focalement la sous séreuse sans la dépasser. Elle s'agence en nids ou îlots, parfois en petits cordons.
Les cellules tumorales sont assez monomorphes au cytoplasme granuleux de moyenne abondance. Les noyaux sont arrondis dotés d'une chromatine mottée. Le stroma est grêle réduit à sa composante vasculaire.
Présence d'engainements péri-nerveux. Absence d'embolies vasculaires.
Par ailleurs, on note l'aspect d'une appendicite catarrhale.

L'étude immunohistochimique réalisée a montré :

- Chromogranine : marquage cytoplasmique granulaire des cellules tumorales.
- Ki67 : indice de prolifération estimé à 3%

CONCLUSION :

Aspect d'une tumeur neuro-endocrine appendiculaire bien différenciée de grade2, classée pT2 Nx Mx selon pTNM 2017

Dr. OUALI.

Résumé :

Cette présente étude a été effectuée dans le service d'épidémiologie et dans le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhder BBA afin d'identifier les caractéristiques épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs neuroendocrines digestives (TNED). Durant la période d'étude s'étalant du Janvier 2014 au Décembre 2020 ; 33 cas des TNED ont été histologiquement confirmés avec une moyenne d'âge de 58,63 et une sex-ratio de 1,2. On a révélé une fréquence élevée des TNE pancréatique et appendiculaire par rapport aux autres atteintes. Les TNED de grade 1 étaient les plus fréquents. Toutefois, malgré les progrès d'investigation et de traitement, le diagnostic des TNE digestives reste encore trop souvent tardif. A cet effet, il serait intéressant de réaliser plus d'études, afin de mieux comprendre ce type de tumeurs rare.

Mots clés : Tumeurs neuroendocrines digestifs, épidemiologie, étude immunohistochimique.

المخلص:

أجريت هذه الدراسة الحالية في قسم علم الأوبئة وفي مختبر التشريح والخلايا المرضية في مستشفى بوزيدي لخضر BBA من أجل تحديد الخصائص الوبائية والمرضية لأورام الغدد الصم العصبية الهضمية (TNED) خلال فترة الدراسة من يناير 2014 إلى ديسمبر 2020؛ تم تأكيد 33 حالة من حالات TNED نسيجيا بمتوسط عمر 58.63 ونسبة جنس 1.2. تم العثور على شبكات البنكرياس والزائدة لتكون عالية مقارنة بالحالات الأخرى. كانت الدرجة 1 TNEDs هي الأكثر شيوعا. ومع ذلك ، على الرغم من التقدم في التحقيق والعلاج ، لا يزال تشخيص الشبكات الهضمية متأخرا في كثير من الأحيان. تحقيقا لهذه الغاية ، سيكون من المثير للاهتمام إجراء المزيد من الدراسات ، من أجل فهم أفضل لهذا النوع من الأورام النادرة.

الكلمات المفتاحية: أورام الغدد الصم العصبية الهضمية ، علم الأوبئة ، دراسة كيميائية نسيجية وشبكة.

Abstract:

This present study was conducted in the Epidemiology Department and the Pathological Anatomy and Cytology Laboratory of Bouzidi Lakhder BBA Hospital to identify the epidemiological and anatomopathological characteristics of digestive neuroendocrine tumors (DNETs). During the study period from January 2014 to December 2020, 33 cases of DNETs were histologically confirmed, with an average age of 58.63 and a sex ratio of 1.2. A high frequency of pancreatic and appendiceal NETs was revealed compared to other types. Grade 1 DNETs were the most common. However, despite advances in investigation and treatment, the diagnosis of digestive NETs still remains often late. In this regard, it would be interesting to conduct further studies to better understand this rare type of tumors.

Keywords: Digestive neuroendocrine tumors, epidemiology, immunohistochemical study.