

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Intitulé du thème :

***Tumeur osseuses primitives :
Étude épidémioclinique et anatomopathologique au
niveau du CAC Sidi Bel Abbès***

Présenté par : **Melle** EL MESTARI Faiza

Mr OULD YOUNES Ishak

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : Mr DRICI Amine (M.C.A/UDL/SBA)

Examineur : Mme ZEMRI Khalida (M.C.A/UDL/SBA)

Promoteur : Melle ZINEDDINE Esmâ (M.C.B/UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

Dédicace

« Le cancer, au prix que ça coûte, on n'est même pas sûr de mourir guéri. »

Coluche

|

Remerciements

Tout d'abord, c'est par la grâce de Dieu « **ALLAH** » que nombre de personnes ont été mises sur notre chemin et nous ont aidé à confectionner et à rassembler les pages de ce document, pour cela je ne saurai et je ne pourrai passer sans citer leurs noms en guise de remerciements.

A notre Directrice de mémoire **Mlle ZINEDDINE Esma**, Professeur à l'université Djilali Liabes de Sidi-Bel-Abbès, qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A **Mr. DRICI Amine**, professeur à l'université Djilali Liabès de Sidi-Bel-Abbès, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Qu'il en soit sincèrement remercié.

A **Mme. ZEMRI Khalida**, Professeur à l'université Djilali Liabès de Sidi-Bel-Abbès, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire. Sincères remerciements.

Nous remercions le Pr. **BEREKSI REGUIGE. Faiza** de nous avoir accueilli au sein de son service d'oncologie et de nous avoir fait partager ses réflexions éthiques enrichissantes.

Nous remercions l'archiviste **KHALED** qui grâce à son soutien, a permis à ce projet de se concrétiser. Ce monsieur a contribué au développement d'une recherche transrationnelle de qualité en nous soutenant dans la consultation des dossiers médicaux.

Nous remercions les médecins, les infirmiers et les patients qui ont accepté de nous accorder de leur temps pour la réalisation de notre recherche.

Un grand merci aux enseignants ainsi qu'aux étudiants du master 2 BCP qui ont rendu cette année passionnante et enrichissante tant sur le plan humain qu'intellectuel.

Nous remercions enfin chaleureusement nos parents, nos proches et nos amis pour leurs soutiens au quotidien et leurs encouragements.

Résumé

Les tumeurs osseuses primitives désignent un groupe hétérogène de tumeurs prenant naissance au niveau des différents éléments constituant l'os, qui se distinguent par leur présentation clinique, leurs caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques et représentent moins de 0.2% de tous les cancers. L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques et clinicopathologiques des tumeurs osseuses d'une population algérienne, Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 25 cas répertorié au Centre Anti Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbesde2012 à 2019.Les patients sont admis au service d'oncologie de CAC Sidi Bel Abbes, pour une tumeur osseuse diagnostiquée et confirmé par un examen histologique .Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers médicaux et à l'aide d'un questionnaire comportant plusieurs informations : antécédents familiaux et médicaux, données cliniques de la tumeur, aspects généraux des patients. La gestion et l'analyse statistique des données épidémiologiques ont été faites à l'aide du logiciel Excel 2013 et StatView version 5. L'âge moyen de nos patients est 30.64ans \pm 12.70 avec un sexe ratio de F/H= 0.5 Soit 2 hommes pour 1 femme. Les tumeurs bénignes représentaient 20 %avec nette dominance des tumeurs à cellules géantes. Les tumeurs malignes représentaient 80% avec prédominance des ostéosarcomes 65%, sarcomes d'Ewing 30% et 5% de chondrosarcomes. La douleur est le maître symptôme dans52 % des cas. La localisation au niveau du membre inférieur prédominait dans 68 % des cas contre 12% au niveau du membre supérieur. La radiographie standard est l'examen de référence pratiquée chez 100% des patients avec l'examen anatomopathologique réalisé chez 52% de nos patients. La chimiothérapie était le seul traitement prescrit aux patients atteints de tumeurs osseuses bénignes, en plus de ce traitement, les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ont subi un traitement chirurgical, tout comme l'amputation qui était pratiqué chez 16% des patients et une radiothérapie adjuvante qui était réalisée chez 12% des patients. L'évolution des tumeurs bénignes est marquée chez20% de l'ensemble de patients pour une réponse thérapeutique évaluable. Seule l'évolution de 64% de tumeurs malignes primitives a pu être précisée, avec un taux de décès de 28%. Le groupe sanguin dominant chez nos patients est O+ avec un pourcentage de 44%. 64% de nos patients ont présenté une métastase, la métastase pulmonaire étant la plus fréquente avec un pourcentage de 68,7% de cet effectif .La distribution des tumeurs osseuses semble présenter certaines caractéristiques, mais peut montrer des différences régionales. Nous pensons que l'établissement d'une série plus importante en recueillant ce type d'études dans les centres où se trouvent les tumeurs osseuses fournira des informations importantes sur les caractéristiques épidémiologiques.

Mot clés :

Tumeurs osseuses primitives, Bénignes, malignes, Adulte, Épidémiologie.

ملخص

أورام العظام الأولية هي مجموعة غير متجانسة من الأورام التي تنشأ من المكونات المختلفة للعظام، والتي تتميز بعرضها السريري، وخصائصها الوبائية والإشعاعية والنسجية ولا تمثل سوى نسبة صغيرة من جميع أنواع السرطان في عموم السكان. وقد استفاد التشخيص والتدابير العلاجية بشكل كبير من التقدم المحرز في تطوير التصوير والكيمياء المناعية والتقنيات الوراثية الخلوية، فضلا عن التقدم في الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي. هذا العمل هو دراسة تتعلق بـ 25 حالة من أورام العظام الهيكلية الأولية المدرجة في قسم الأورام في مركز مكافحة السرطان في سيدي بلعباس من عام 2012 إلى عام 2019. كان متوسط عمر مرضانا حوالي 30.64 سنة \pm 12.70، مع غلبة الذكور. الألم هو العرض الرئيسي في 52% من الحالات. كان الموقع في الطرف السفلي هو السائد في 68% من الحالات مقابل 12% في الطرف العلوي. مثلت الأورام الحميدة 20% مع هيمنة واضحة لأورام الخلايا العملاقة كما شكلت الأورام الخبيثة 80% مع غلبة الساركوما العظمية 65%، ساركوما إوينغ 30% والساركوما الغضروفية 5%. كان التصوير الشعاعي القياسي هو الفحص المرجعي الذي تم إجراؤه لـ 100% من المرضى. مع الفحص التشريحي الذي تم إجراؤه في 13 من مرضانا. بالنسبة للأورام الحميدة، كان العلاج جراحياً. أما بالنسبة للأورام الخبيثة الأولية، إضافة إلى البتر، الذي تم إجراؤه لثلاثة مرضى (15%)، تم إجراء العلاج الإشعاعي المساعد كذلك لمرضى واحد (5%) وعلاج كيميائي لعشرين مريضاً (100%). تميز تطور الأورام الحميدة بـ 5 حالات لاستجابة علاجية ناجحة. لم يكن بإمكاننا تحديد تطور سوى 16 حالة (64%) من الأورام الخبيثة الأولية، مع 6 وفيات بسبب هذه الأورام، وتعافي سريري لخمس مريض مصابين بأورام حميدة فصيلة الدم السائدة في مرضانا هي + O بنسبة 44%. كان 64% من مرضانا يعانون من نقائل، وكانت النقائل الرئوية هي الأكثر شيوعاً بنسبة 68.7%. يبدو أن توزيع أورام العظام له بعض الخصائص، ولكنه قد يظهر اختلافات إقليمية. نعتقد أن إنشاء سلسلة أكبر من خلال جمع هذا النوع من الدراسات في المراكز التي توجد بها أورام العظام سيوفر معلومات مهمة عن الخصائص الوبائية.

الكلمات المفتاحية:

أورام العظام الأولية، الحميدة، الخبيثة، للبالغين، علم الأوبئة.

Abstract

Primary bone tumors are a heterogeneous group of tumors originating from the different elements that make up bone, which are distinguished by their clinical presentation, epidemiological, radiological and histological characteristics and represent less than 0.2% of all cancers. The aim of our study is to describe the epidemiological and clinicopathological aspects of bone tumors in an Algerian population. This is a retrospective and descriptive study of 25 cases registered at the Anti-Cancer Center (ACC) of Sidi Bel Abbes from 2012 to 2019. Patients are admitted to the oncology department of ACC Sidi Bel Abbes for a bone tumor diagnosed and confirmed by histological examination. The data collection was done from medical records and with the help of a questionnaire containing several information: family and medical history, clinical data of the tumor, and general aspects of the patients. The management and statistical analysis of the epidemiological data was done using Excel 2013 and StatView version 5. The average age of our patients is 30.64 ± 12.70 years with a sex ratio of F/H= 0.5, i.e. 2 men for 1 woman. Benign tumors represented 20% with a clear dominance of giant cell tumors. Malignant tumors represented 80% with predominance of osteosarcomas 65%, Ewing's sarcomas 30% and chondrosarcomas 5%. Pain was the main symptom in 52% of cases. Localization in the lower limb predominated in 68% of cases against 12% in the upper limb. Standard radiography is the reference examination performed in 100% of patients with the anatomopathological examination performed in 52% of our patients. Chemotherapy was the only treatment prescribed to patients with benign bone tumors, in addition to this treatment, patients with malignant bone tumors underwent surgical treatment, including amputation, which was performed in 16% of patients, and adjuvant radiotherapy which was performed in 12% of patients. The progression of benign tumors was marked in 20% of all patients for an evaluable therapeutic response. Only 64% of primary malignant tumors showed a definite progression, with a death rate of 28%. The dominant blood group type in our patients is O+ with a percentage of 44%. 64% of our patients have metastasized, with pulmonary metastasis being the most common with a percentage of 68.7%. The distribution of bone tumors appears to have certain characteristics, but may show regional differences. We believe that establishing a larger series by collecting this type of studies in the centers where the bone tumors are located will provide important information on the epidemiological characteristics.

Key words:

Primary bone tumors, Benign, Malignant, Adult, Epidemiology.

Table de matière

Introduction

Partie 01 :Étude Bibliographique..... 4

Chapitre 01 :Généralité sur le tissu osseux..... 5

Généralité : 6

1. Anatomie du système squelettique : 7

2. Description macroscopique : 9

a. Classification des os :9

b. Structure de l'os : 10

c. La surface des os : 12

3. Description microscopique du tissu osseux : 13

a. La composition des os : 13

b. La morphologie de tissu osseux : 22

c. La vascularisation et innervation du tissu osseux : 25

4. Physiologie du tissu osseux : 27

a. La croissance osseuse : 27

b. Remodelage osseux : 29

c. La croissance, valse d'hormones : 31

Chapitre 02 :Les tumeurs osseuses bénignes 33

1. L'ostéochondrome : 34

2. Tumeur osseuse à cellules géantes : 35

3. Ostéome ostéoïde 36

4. L'ostéoblastome : 37

5. Les ostéomes : 38

6. Kyste osseux anévrysmal 38

7. Dysplasie fibreuse : 39

8. L'enchondrome : 41

Chapitre 03 :Les tumeurs osseuses malignes 43

1. L'Ostéosarcome : 45

1.1. Description : 45

1.2. Épidémiologie : 45

1.3. Étiologie : 46

1.4. Anatomopathologie : 48

1.5. Physiologie : 54

Table de matière

2.Le sarcome d'Ewing	57
2.1. Description	57
2.2. Épidémiologie :	57
2.3. Étiologie :	58
2.4. Anatomopathologie :	58
2.5. Physiologie :	60
2.6. Pronostic :	62
3. LeChondrosarcome :	62
3.1. Description :	62
3.2. Epidémiologie :	63
3.3. Etiologie :	63
3.4. Anatomopathologie :	64
3.5. Physiopathologie :	67
Chapitre 04 :Diagnostic des tumeurs osseuses.....	71
1. Démarche diagnostique :	72
1.1. Présentation clinique :	72
1.2. Imagerie :	72
1.3. Localisation de la lésion :	73
1.4. La Radiographie :	73
1.5. Examen Biologiques :	79
1.6. Test auditif :	79
1.7. Bilan d'extension :	79
1.8. La biopsie :	80
3. Dépistage et prévention :	83
Chapitre 05 :Diagnostic des tumeurs osseuses.....	84
1. Traitement de l'ostéosarcome :	85
1.1. Chimiothérapie :	85
1.2. Chirurgie:	86
1.3. Thérapie ciblée :	86
2. Traitement de sarcome d'Ewing :	87
2.1. Chimiothérapie :	88
2.2. Chirurgie :	88
2.3. Radiothérapie :	89
2.4. Thérapie ciblée :	90
3. Traitement du chondrosarcome :	91

Table de matière

3.1. Radiothérapie :	91
3.2. Chimiothérapie :	92
3.3. Chirurgie :	92
4. Pronostic :	93
Partie 02 :Étude expérimentale	94
1. L'objectif de l'étude :	95
2. Patients et méthode :	95
4.1. Type de l'étude :	96
4.2. Critères d'inclusion :	95
4.3. Critères d'exclusion :	95
4.4. Recueil des données :	96
5. Analyse statistique :	97
6. Considération éthiques :	98
Résultats et discussion	99
1. Fréquence des tumeurs osseuses :	100
2. Le motif de consultation et signes fonctionnels :	101
2.1. La douleur :	101
2.2. Tuméfaction :	101
2.3. Gêne fonctionnelle :	102
2.4. Traumatisme :	103
3. Sexe :	104
4. Age :	106
5. Formes anthropométriques :	109
5.1. Poids :	109
5.2. Taille :	110
6. Antécédents pathologiques :	111
7. Diagnostic para-clinique :	113
7.1. Bilan radiologique :	113
7.2. La taille tumorale :	115
7.3. Le groupage sanguin :	118
8. Types histologiques des TO :	121
8.1. Les tumeurs osseuses bénignes :	121
8.2. Les tumeurs osseuses malignes :	122
9. Localisation :	123

Table de matière

9.1. Parties osseuses atteintes :.....	123
9.2. Le siège de la tumeur :.....	123
9.3. La localisation dans l'os :.....	126
10. Thérapie :.....	127
10.1. Traitement radical :.....	128
10.2. La chimiothérapie :.....	128
10.3. La radiothérapie :.....	128
10.4. Surveillance :.....	130
10.5. Bilan d'extension :.....	130
10.6. La Métastase :.....	133
Conclusion	135
Références bibliographiques.....	135
Annexes.....	135

Liste des figures

Figure 1: Les différents types d'os.....	10
Figure 2: La structure de l'os.....	12
Figure 3: Schéma des cellules associées aux os.....	20
Figure 4: Coupes à travers la diaphyse d'un os long, du périoste environnant à droite, à l'os compact au milieu, à l'os spongieux et à la cavité médullaire à gauche.	23
Figure 5: Aspect élargi des trabécules osseuses spongieuses.	25
Figure 6: Apport de sang d'un os long mature.	26
Figure 7: croissance des os longs.....	29
Figure 8: Cycle de remodelage osseux.....	31
Figure 9: Processus hormonal de la croissance osseuse.....	32
Figure 10: Radiographie antéro-postérieure des genoux montrant de multiples ostéochondromes chez un patient atteint d'acrosclérose diaphysaire et IRM sagittale du genou pondérée en T2 montrant un ostéochondrome fémoral distal avec une fine coiffe.	35
Figure 11: Radiographie antéro-postérieure du genou droit montrant une tumeur cellulaire géante du fémur distal et Radiographie post-opératoire après curetage et cimentation.	36
Figure 12: Un homme de 45 ans présentant un ostéome dans le sinus frontal gauche	37
Figure 13: Un garçon de 13 ans atteint d'un ostéoblastome du tibia distal.	38
Figure 14: Radiographie antéro-postérieure du genou montrant un kyste osseux anévrysmal fibulaire proximal et IRM sagittale pondérée T2 du poignet montrant un ABC ulnaire distal contenant des niveaux de fluides.....	39
Figure 15: Radiographie latérale du membre inférieur montrant une dysplasie ostéofibreuse dans le cortex tibial antérieur.	40

Liste des figures

Figure 16: Radiographie antéro-postérieure de l'index montrant un enchondrome et IRM coronale pondérée T2 du tibia distal montrant un chondrome fortement minéralisé.....	42
Figure 17: Radiographie antéro-postérieure de la main droite montrant de multiples enchondromes chez un patient atteint de la maladie d'Ollier, et IRM coronale du pied.	42
Figure 18: Les os les plus fréquemment touchés par type de sarcomes.....	44
Figure 19: : Ostéosarcome impliquant une métaphyse fémorale distale.....	49
Figure 20: Observation microscopique d'un ostéosarcome ostéoblastique.....	51
Figure 21: Observation microscopique d'un ostéosarcome fibroblastique.	52
Figure 22: Observation microscopique ostéosarcome chondroblastique.....	53
Figure 23 : Photographie d'un spécimen brut montrant une masse tumorale mal définie agrandissant la cavité médullaire avec un épaississement cortical.	59
Figure 24: Histomorphologie du sarcome d'Ewing.....	60
Figure 25: Figure montrant respectivement les échantillons de test, les contrôles positifs et les contrôles négatifs.....	61
Figure 26: Spécimen d'hémipectomie d'un patient.	64
Figure 27: Photomicrographie d'un chondrosarcome de grade I avec lobules de cartilage hyalin et travées d'os lamellaires piégées.....	66
Figure 28: Photomicrographie d'un chondrosarcome différencié avec 2 composantes histologiques chondrosarcome de grade I juxtaposé à un rhabdomyosarcome de haut grade (100x)..	67
Figure 29: Images radiologiques.....	74
Figure 30: Images de tomographie assistée par ordinateur de tumeurs osseuses..	75
Figure 31: Tumeur pulmonaire métastatique au tomographie assistée par ordinateur..	75

Liste des figures

Figure 32: Images de résonance magnétique. a.Ostéosarcome. Image T2 pondérée (T2WI). b. Chondrosarcome. Image T1 pondérée par le gadolinium (T1WI).	77
Figure 33: Scintigraphie nucléaire. a. Scintigraphie osseuse. Métastases osseuses multiples du cancer du côlon. b. Scintigraphie au thallium 201. Ostéosarcome du fémur distal..	78
Figure 34: Biopsie osseuse à l'aiguille fine	81
Figure 35: Biopsie chirurgicale	82
Figure 36: Répartition des tumeurs selon la nature des tumeurs bénignes ou malignes.	100
Figure 37: Répartition des tumeurs osseuses en fonction des années	100
Figure 38: Répartition des TOB et des TOM selon le caractère douloureux..	101
Figure 39: Ostéosarcome révélée par une masse latérale du genou chez un patient de 29 ans.	102
Figure 40: Répartition des patients selon la présence ou non de la limitation de la mobilité..	102
Figure 41: Répartition des malades en fonction du sexe.....	104
Figure 42: Répartition des tumeurs bénignes et malignes en fonction de sexe.....	104
Figure 43: Répartition des malades selon la tranche d'âge.....	106
Figure 44: Répartition des malades selon le poids (Kg)..	109
Figure 45: A : scintigraphie, B : une TDM	114
Figure 46: Histogramme des bilans biologiques demandés.	118
Figure 47: Fréquence de différents groupes sanguins selon les tumeurs osseuses.	119
Figure 48: Répartition des TOB et des TOM primitives selon le groupage sanguin.	119
Figure 49: Répartition des TOB en fonction de l'origine histologique.....	121

Liste des figures

Figure 50: Répartition des tumeurs osseuses malignes en fonction de l'origine histologique.	122
Figure 51: Répartition des patients selon la localisation tumorale.....	123
Figure 52: Localisation topographique des tumeurs osseuses.	124
Figure 53: Répartition des TOB et des TOM primitives selon le siège des tumeurs au niveau du squelette humain.....	125
Figure 54: Fréquence de différentes localisations des tumeurs osseuses sur os long.	126
Figure 55: Localisation topographique des tumeurs osseuses au niveau de l'os long.	127
Figure 56: Histogramme des bilans d'extensions demandés.	132
Figure 57: Répartition des métastases en fonction de la TOP.....	133
Figure 58: Répartition des métastases à distance selon l'organe atteint.	134

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification régionale des os.....	8
Tableau 2: Résumé des caractéristiques des ostéoblastes, des ostéocytes et des ostéoclastes. (Michael, 2016).	21
Tableau 3: Pathologies prédisposant au développement d'un ostéosarcome.	47
Tableau 4: Caractéristiques de divers cancers des os (Ferguson et Turner, 2018)	70
Tableau 5: Tableau récapitulatif des motifs de consultation.....	103
Tableau 6: Répartition des types anatomopathologiques selon l'âge et le sexe.	107
Tableau 7: Test ANOVA pour taille de tumeur (mm) en fonction du sexe et de l'âge.....	108
Tableau 8: Test de corrélation entre la taille de la tumeur et le poids (kg).....	110
Tableau 9: Test de corrélation entre la taille de la tumeur et la taille (cm).	111
Tableau 10: Tableau récapitulatif des antécédents observés chez les patients	112
Tableau 11: Types d'examens radiologiques à demander.	113
Tableau 12: Examens demandés selon la nature bénigne ou maligne des TO.	114
Tableau 13: Mensuration du processus tumoral.	115
Tableau 14: Statistiques descriptives de la taille de la tumeur en fonction du sexe, l'âge, poids et taille.	116
Tableau 15: Types d'examens biologiques à demander.	117
Tableau 16: Test ANOVA pour la taille de la tumeur en fonction de groupe sanguin et de l'âge.	120
Tableau 17: test PLSD de Fisher pour la taille de la tumeur (mm) en fonction de groupe sanguin.	121
Tableau 18: Répartition des tumeurs malignes selon la localisation.	126

Liste des tableaux

Tableau 19: Répartition des TOM primitives selon la méthode chirurgicale.	128
Tableau 20: Les modalités de traitement des cancers des os.	129
Tableau 21: Répartition des TO primitives selon l'évolution thérapeutique.	130
Tableau 22: Types d'examens radiologiques (bilan d'extension) à demander.	131

Liste des abréviations

BMP : les protéines morphogéniques osseuses

BMU : Basal Multicellular Unit

BSP-1 : Les sialoprotéines

CAC : Centre Anti Cancer

CBFA1 : sous-unité de facteur de liaison au noyau alpha-1

CD99 : Cluster of differentiation 99

CDK : les kinases dépendantes de la cycline

CDK4 : Cyclin-Dependent Kinase 4

CGH : Hybridation Génomique Comparative sur micro réseau d'ADN

CHU : centre hospitalier universitaire

CS : le chondrosarcome

CT : Tomodensitométrie

CTH : La chimiothérapie

DF : Dysplasie fibreuse

EWSR1 : EWS RNA Binding Protein 1

FISH :Hybridation fluorescente in situ

FLI1 : Friend leukemia integration 1 transcription factor

FOS : Fos Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit

FP : fractures pathologiques

GH : l'hormone de croissance

GHRH : Growth hormone–releasing hormone

GNAS1 : Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating

IGF : facteurs de croissance de type insuline

IHH : indian hedgehog signalling pathway

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Liste des abréviations

LDH : Le lactate deshydrogénase

MAPK : la protéine kinase activée par le mitogène

M-CSF : le facteur de stimulation des colonies de monocytes

MDM2 : Murine Double Minute 2

MGP : - La Gla protéine matricielle

MMP : métalloprotéases de la matrice

mTOR : la cible mammifère de la rapamycine

NK : cellules tueuses naturelles

OMH : ostéochondromes multiples héréditaires

OPG : L'ostéoprotégérine

OS : l'ostéosarcome

PAL : la phosphatase alcaline

PDGF : les facteurs de croissance dérivés des plaquettes

PEC : prise en charge

PI3 : phosphatidylinositol 3

PTH : La parathormone

PTHrP : protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne

RB1 : The retinoblastoma protein

RECQL4 : ATP-dependent DNA helicase Q4

RT-PCR : réaction en chaîne de la transcriptase polymérase inverse

RUNX2 : facteur de transcription lié à Runt 2

SE : sarcome d'Ewing

SNC : système nerveux central

TCG : 2. Tumeur osseuse à cellules géantes

TDM : Tomodensitométrie

TGF- β : le facteur de croissance transformant β

TNF : le facteur de nécrose tumorale

TO : tumeur osseuse

TOB : tumeurs osseuses bénignes

TOM : tumeurs osseuses malignes

TOMP : tumeurs osseuses malignes primitives

Liste des abréviations

TOP : Tumeurs osseuses primitives

TP53 : tumor protein 53

TRAP : Récepteurs de la phosphatase acide tartrate-résistante

[Introduction]

Introduction

Les tumeurs osseuses se développent lorsque les cellules d'un os se divisent de manière paradoxale formant ainsi une masse ou un amas de tissus anormaux. (Rajiv, 2020).

Plusieurs types de tumeurs peuvent se développer dans les os : les tumeurs osseuses primaires, qui se forment à partir du tissu osseux et peuvent être malignes (cancéreuses) ou bénignes (non cancéreuses), et les tumeurs métastatiques (tumeurs qui se développent à partir de cellules cancéreuses qui se sont formées ailleurs dans le corps et qui se propagent ensuite aux os). (Rajiv, 2020). Il est rare que le cancer s'attaque d'abord aux os (Société canadienne du cancer, 2020).

Les tumeurs osseuses primaires malignes sont des néoplasmes rares qui entraînent une morbidité et une mortalité importantes, on peut distinguer trois types : les ostéosarcomes, les sarcomes d'Ewing et les chondrosarcomes. Bien que ces malignités représentent moins de 1 % de tous les cancers diagnostiqués chaque année, leur morbidité et leur mortalité sont importantes et de moins de 0.2 des tumeurs malignes enregistrées dans la base de données SEER (Grimer et al. 2013).

Les tumeurs osseuses, comme en particulier les ostéosarcomes et certains membres de la famille des sarcomes d'Ewing, sont des tumeurs malignes typiques des adolescents et des jeunes adultes, tandis que les chondrosarcomes sont fréquents chez les adultes et les personnes âgées. (Dorfman et al. 2002)

En Europe, deux nouveaux sarcomes osseux primaires apparaissent chez 100.000 personnes par an (H. van den Berg et al. 2008) ; et ils représentent une incidence annuelle plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Hameetman et al. 2004).

Les tumeurs osseuses sont rares et constituent 6 à 10% des tumeurs de l'enfant. Aux Etats Unis, le nombre annuel de nouveaux patients touchés par ces tumeurs est estimé à 8,7 par an et par million d'habitants de moins de 20 ans. Globalement, ces tumeurs sont plus fréquentes chez l'adolescent autour de l'âge de 15 ans, par comparaison aux enfants plus jeunes. La fréquence des tumeurs osseuses diminue chez les adultes jeunes puis augmente à nouveau autour de l'âge de 65 ans. Le nombre annuel de nouveaux patients (par million d'habitants de moins de 20 ans) touchés par différents types de tumeurs osseuses est, en moyenne, de 4,8 pour l'ostéosarcome, 2,9 pour la tumeur d'Ewing et de 0,5 pour le chondrosarcome (D'Andon et al. 2004)

Introduction

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les différents types de tumeurs osseuses diagnostiquées chez les patients pris en charges au niveau du service d'oncologie du Centre Anti Cancer (CAC) de SIDI BEL ABBES tout en analysant les caractéristiques épidémiologiques et clinico-pathologiques de ces tumeurs ainsi de décrire la démarche diagnostique et les différents types de traitement institué.

Partie 01 :
Étude Bibliographique.

Chapitre 01 :
Généralité sur le tissu osseux.

Généralité :

Le système squelettique est important pour l'organisme tant sur le plan biomécanique que sur le plan métabolique, est composé d'os qui est un organe composé de plusieurs tissus différents qui travaillent ensemble : tissu osseux, cartilage, tissu conjonctif dense, épithélium, tissu adipeux et tissu nerveux. L'ensemble de l'ossature des os et de leurs cartilages constitue le système squelettique. (Gerard, 2017).

Le système squelettique remplit plusieurs fonctions de base :

- **Soutien :** Les os du squelette servent de cadre structurel pour le corps en soutenant les tissus mous et en fournissant des points d'attache pour les tendons de la plupart des muscles squelettiques. (Keith, 2018).
- **Protection :** Le squelette protège les principaux muscles internes les organes de la blessure. Par exemple, les os du crâne protègent le cerveau, et la cage thoracique protège le cœur et les poumons. (Keith, 2018).
- **Mouvement :** La plupart des muscles squelettiques s'attachent aux os ; lorsqu'ils se contractent, ils agissent comme des leviers et tirent sur les os pour produire le mouvement. (Alain, 2018).
- **Homéostasie minérale (stockage et libération) :** Le tissu osseux représente 18 % du poids du corps humain. Il stocke plusieurs minéraux, en particulier le calcium et le phosphore, qui contribuent à la solidité des os. Le tissu osseux stocke environ 99 % de calcium. À la demande, l'os libère les minéraux dans le sang pour assurer le maintien de l'équilibre des minéraux (homéostasie) et de distribuer les minéraux à d'autres parties du corps. (Gerard, 2017).
- **La production de cellules sanguines :** Dans certains os, un tissu conjonctif appelée moelle osseuse rouge produit des globules rouges, le sang blanc et les plaquettes, un processus appelé hématopoïèse. La moelle osseuse rouge produit les cellules sanguines, les adipocytes, les fibroblastes et les macrophages au sein d'un réseau de fibres réticulaires. Elle est présente dans les os en formation du fœtus et dans certains os de l'adulte, en particulier les os de la hanche, côtes, sternum, vertèbres, extrémités des os

del'humérus et du fémur. Chez un nouveau-né, toute la moelle osseuse est rouge et est impliquée dans l'hématopoïèse. (Ross et Pawlina. 2016)

- **Le stockage des triglycérides :** Au fil du temps, la production de cellules sanguines diminue dans les os longs, et la moelle osseuse rouge se transforme presque entièrement en moelle osseuse jaune. La moelle osseuse jaune est surtout composée d'adipocytes qui emmagasinent les triglycérides ; ces derniers servent de réserve d'énergie. La moelle osseuse jaune contient aussi quelques cellules sanguines. (Gerard. 2016).

1. Anatomie du système squelettique :

Comme tous les autres vertébrés, l'être humain possède un squelette interne qui sert de support aux différents muscles de son corps, mais aussi de protection aux organes vitaux. L'agencement et l'articulation des os du squelette déterminent également la nature des mouvements du corps. Le squelette humain adulte compte généralement 206 os, mais ce nombre peut varier légèrement d'un individu à l'autre : certaines personnes possèdent par exemple une paire de côtes supplémentaire. Les os du corps humain se répartissent entre le squelette axial et le squelette appendiculaire, formé des membres supérieurs et inférieurs ainsi que des ceintures osseuses qui les rattachent au squelette axial. (D'amigo, 2014).

Le squelette axial est constitué des os de la tête (crâne), du cou (os hyoïde et vertèbres cervicales) et du tronc (côtes, sternum, vertèbres et sacrum).

Le squelette appendiculaire est constitué des os des membres, y compris ceux qui forment les ceintures pectorales (épaule) et pelviennes.

Tableau 1: Classification régionale des os.

Région squelettique.	Nombre d'os (Adulte).
I. Squelette axial :	
Tête :	
Crâne	08
visage	14
osselets auditifs	06
Hyoïde	01
Vertèbres (y compris le sacrum et le coccyx).	26
Sternum	01
Côtes	24
II. Squelette appendiculaire	
Ceintures d'épaule	
Clavicule	02
Omoplate	02
Membres supérieurs	
Humérus	02
Radius	02
cubitus	02
Carpe	16
Métacarpe	10
Phalanges	28
ceinture pelvienne (os coxae)	02
Membre inférieur	
Fémur	02
Rotule	02
Fibula	02
Tibia	02
Tarse	14
Métatarse	10
Phalanges	28
	206

2. Description macroscopique :

a. Classification des os :

Dans le schéma général de classification des formes des os est variable, ces derniers sont organisés en cinq catégories :

- **Les os longs** : sont plus longs dans une dimension que les autres os et se composent d'une tige et de deux extrémités (par exemple, le tibia et les métacarpiens). (Ross et Pawlina. 2016).
- **Les os courts** : ils sont à peu près cubiques, longueur, largeur et épaisseur sont à peu près identiques (os du carpe, os du tarse). Ils sont petits, mais très solides. (Lawrence, 2019).
- **Les os plats** : se trouvent dans la voûte du crâne (par exemple, les os frontaux, pariétaux et sternum). Ils sont composés de fines couches internes et externes d'os compact. Les omoplates, bien que de forme irrégulière, sont incluses dans ce groupe. (Keith, 2018).
- **Les os irréguliers** : ont une forme qui ne correspond à aucun des trois groupes que nous venons de décrire ; la forme peut être complexe (par exemple, une vertèbre), ou l'os peut contenir des espaces d'air ou des sinus (par exemple, l'os ethmoïde). (Lawrence, 2019).
- **les os sésamoïdes** : ce sont de petits os, de forme généralement arrondie. On les trouve dans le squelette de la main et du pied (par exemple, une rotule) ; ils sont fréquemment inclus dans l'épaisseur d'un tendon. (Keith, 2018).

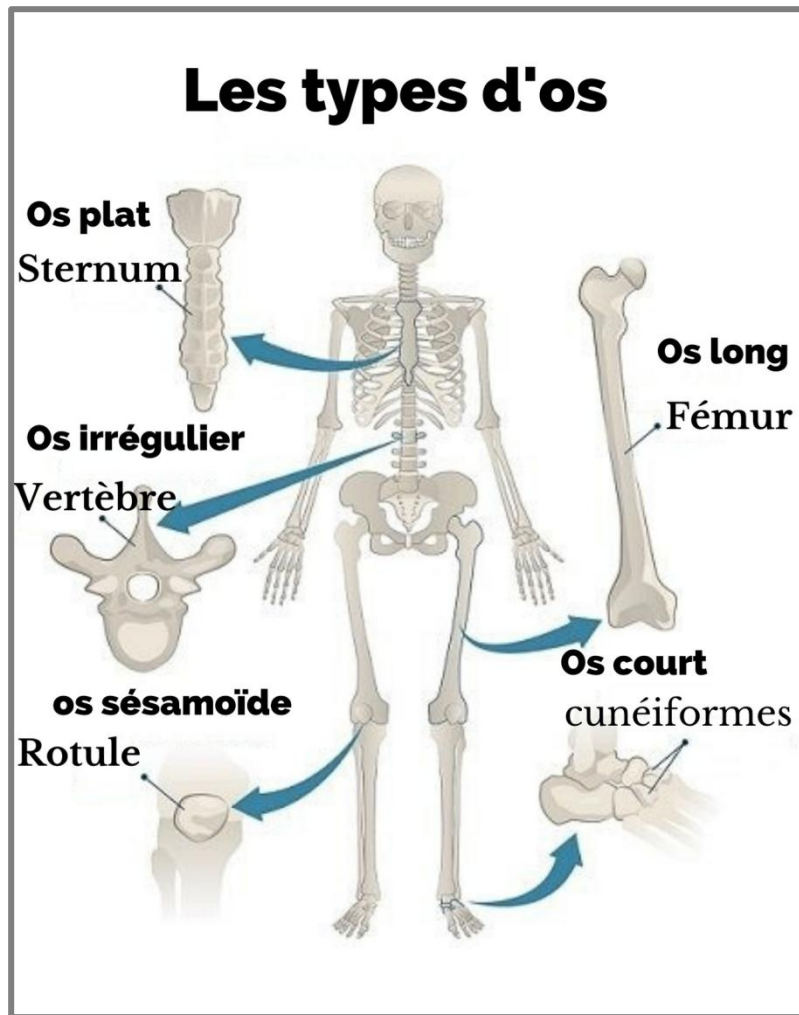


Figure 1: Les différents types d'os (Original).

b. Structure de l'os :

La structure osseuse macroscopique peut être analysée en considérant les parties d'un os long, comme l'humérus (l'os du bras). Un os long typique se compose des parties suivantes :

- **La diaphyse** : est la tige de l'os ou corps - la partie principale de l'os, longue et cylindrique. (Vitte,2018).
- **Les épiphyses** : sont les extrémités proximale et distale de l'os. (Vitte,2018).
- **Les métaphyses** : sont les régions situées entre la diaphyse et les épiphyses. Dans un os en croissance, chaque métaphyse contient une épiphyse, une couche de cartilage hyalin qui permet à la diaphyse de l'os de s'allonger. (Vitte, 2018).

- **Le cartilage articulaire :** est une fine couche de cartilage hyalin recouvrant la partie de l'épiphyse où l'os forme une articulation avec un autre os. Le cartilage articulaire réduit la friction et absorbe les chocs au niveau des articulations librement mobiles. (D'amigo, 2014).
- **Le périoste :** est une gaine de tissu conjonctif résistante qui entoure la surface de l'os partout où elle n'est pas recouverte de cartilage articulaire. Elle est composée d'une couche externe fibreuse de tissu conjonctif et d'une couche interne ostéogénique. Le périoste est fixé à l'os sous-jacent par des fibres perforantes ou fibres de Sharpey, d'épais faisceaux de collagène qui s'étendent du périoste à la matrice extracellulaire de l'os. (Gerard, 2016).
- **La cavité médullaire :** est un espace cylindrique creux à l'intérieur de la diaphyse qui contient de la moelle osseuse jaune grasse et de nombreux vaisseaux sanguins chez l'adulte. Cette cavité minimise le poids de l'os en réduisant la matière osseuse dense là où elle est le moins nécessaire. (Gerard, 2017).

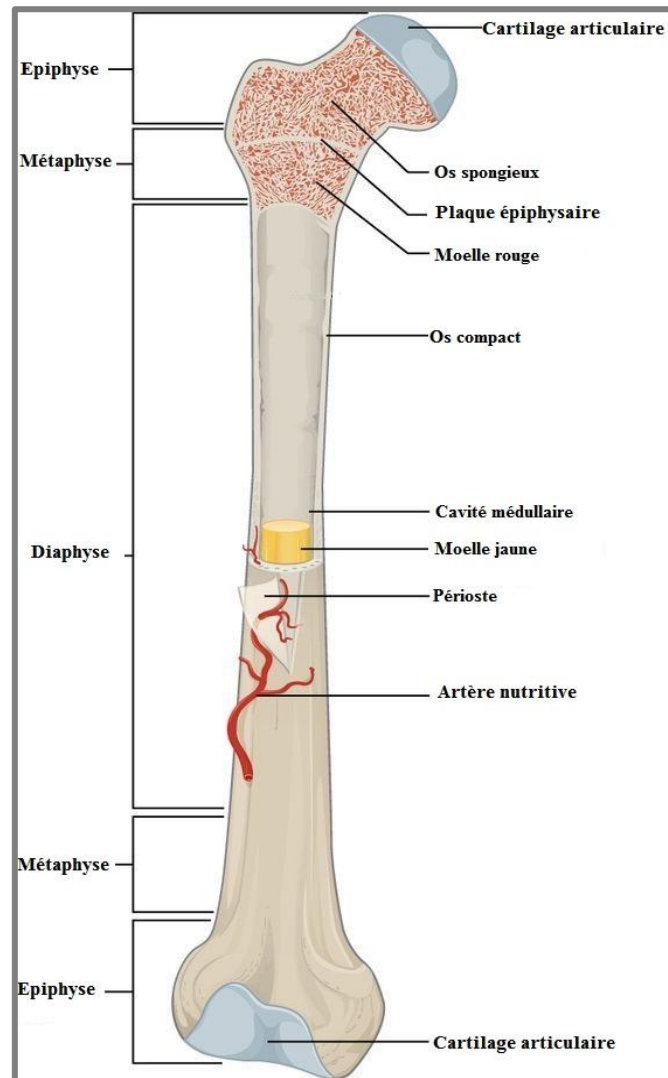


Figure 2: La structure de l'os (Ross et Pawlina, 2016).

c. La surface des os :

Le plus souvent, la surface des os n'est pas plane. Elle est façonnée par des saillies et des dépressions correspondant à des zones de contraintes en traction (saillies) ou en compression (dépressions).

- **Saillies osseuses :**

Elles désignent tous les volumes osseux proéminents à la surface de l'os. On différencie les saillies non articulaires, qui correspondent le plus souvent à des zones d'insertion musculaire ou ligamentaire, et les saillies articulaires (têtes ou condyles). Selon leur forme et leur dimension. (Delamarche, 2018).

- **Dépressions osseuses :**

Elles désignent toutes les cavités et les reliefs en creux à la surface de l'os. Il existe les dépressions non articulaires qui correspondent à l'empreinte d'une structure anatomique (organes, passage d'une artère, d'un tendon), et les dépressions articulaires avec les saillies articulaires. (Delamarche, 2018).

- **Foramens :**

En anatomie, on désigne un « trou » par le terme foramen. On en trouve à la surface des os pour laisser le passage des nerfs et/ou des vaisseaux sanguins. (Delamarche, 2018).

3. Description microscopique du tissu osseux :

L'os est une forme spécialisée de tissu conjonctif qui, comme les autres tissus conjonctifs, est constitué de cellules et de matrice extracellulaire. La caractéristique qui distingue l'os des autres tissus conjonctifs est la minéralisation de sa matrice, qui produit un tissu extrêmement dur capable de fournir soutien et protection. Ce minéral est le phosphate de calcium sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. En raison de sa teneur en minéraux, l'os sert également de site de stockage pour le calcium et le phosphate. Le calcium et le phosphate peuvent tous deux être mobilisés à partir de la matrice osseuse et être absorbés par le sang selon les besoins pour maintenir des niveaux appropriés dans tout le corps. Ainsi, en plus de soutien et la protection, l'os joue un rôle secondaire important dans la régulation homéostatique des niveaux de calcium sanguin. (Ross et Pawlina, 2016).

a. La composition des os :

La matrice extracellulaire du tissu osseux :

La matrice osseuse est un matériau composite constitué de composants organiques et inorganiques.

- **La fraction organique :**

La matrice organique représente environ 20 % du poids humide de l'os et est principalement composée de collagène qui est le composant structurel de la matrice

osseuse, dont la majorité est du collagène de type I (~90 %) avec de plus petites quantités de collagène de types III, V, X et XII. (Planell, 2009).

Le collagène donne à l'os sa flexibilité, tandis que l'ajout de minéraux au réseau de collagène confère à l'os sa rigidité. (Planell, 2009).

Sans l'ajout de minéral au collagène, le tissu osseux serait très flexible, avec des propriétés similaires à celles d'un élastique. À l'inverse, sans collagène, l'os est fragile comme de la craie. Ainsi, la variation des quantités et de la répartition du collagène et du minéral confère à l'os la capacité d'équilibrer ses exigences de flexibilité et de rigidité. (Planell, 2009).

En plus du collagène, la matrice contient également d'autres protéines de matrice (non collagéniques) qui constituent la substance fondamentale de l'os. En tant que composant mineur de l'os, ne constituant que 10% du poids total des protéines de la matrice osseuse, elles sont essentielles au développement, à la croissance, au remodelage et à la réparation de l'os. (Ross et Pawlina, 2016).

Les fibres de collagène baignent dans la substance fondamentale. A elles deux, elles constituent la substance ostéoïde. (Nguyen, 2017).

Les quatre principaux groupes de protéines non collagéniques que l'on trouve dans la matrice osseuse sont les suivants :

Les protéoglycanes :

Contiennent une protéine centrale avec un nombre variable de chaînes latérales de glycosaminoglycanes (hyaluronane, sulfate de chondroïtine et sulfate de kératan) attachées de manière covalente. Elles contribuent à la résistance et la compression des os. Elles sont également responsables de la liaison des facteurs de croissance et peuvent inhiber la minéralisation. (Ross et Pawlina, 2016).

Les glycoprotéines :

Sont responsables de la fixation des cellules osseuses et des fibres de collagène à la substance fondamentale. Parmi les glycoprotéines les plus importantes on trouve :

- L'ostéonectine, qui sert de colle entre les cristaux de collagène et d'hydroxyapatite
- La podoplanine (E11), qui est produite en réponse à un stress mécanique.

- La protéine matricielle de dentine, qui est essentielle à la minéralisation de la matrice osseuse.
- Les sialoprotéines telles que l'ostéopontine (connue sous le nom de BSP-1), qui assure la fixation des cellules à la matrice osseuse, et la BSP-2, qui assure la fixation des cellules et initie la formation de phosphate de calcium pendant le processus de minéralisation. (Ross et Pawlina, 2016).

Les protéines vitamine K dépendantes :

- L'ostéocalcine, qui capte le calcium de la circulation et attire et stimule le remodelage osseux.
- La protéine S, qui aide à l'élimination des cellules en apoptose.
- LaGla protéine matricielle (MGP), qui participe au développement des calcifications vasculaires. (Ross et Pawlina, 2016).

Les facteurs de croissance et les cytokines :

Se sont de petites protéines régulatrices telles que les facteurs de croissance de type insuline (IGF), le facteur de nécrose tumorale (TNF-), le facteur de croissance transformant β (TGF- β), les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), les protéines morphogéniques osseuses (BMP), la sclérostine (antagoniste des BMP) et les interleukines (IL-1, IL-6). (Ross et Pawlina, 2016).

Les membres les plus uniques de ce groupe sont les BMP car elles induisent la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes, les cellules productrices d'os. (Ross et Pawlina, 2016).

• La fraction inorganique (minérale) :

La matrice inorganique représente environ 65 à 70 % du poids humide de l'os et sert de réservoir d'ions stockant environ 99 % du calcium total du corps, environ 85 % du phosphore et entre 40 et 60 % du sodium et du magnésium du corps. Ces ions forment des structures cristallines autour et à l'intérieur des fibres de collagène pour donner à l'os la plus grande partie de sa rigidité.

Les cristaux osseux se présentent principalement sous la forme d'hydroxyapatite de calcium [Ca₁₀PO₄OH₂], le principal minéral présent dans le squelette. (Planell, 2009).

Les cellules du tissu osseux :

Cinq types de cellules désignées sont associées au tissu osseux : les cellules ostéoprogénitrices, les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bordantes et les ostéoclastes. À l'exception de l'ostéoclaste, chacune de ces cellules peut être considérée comme une forme différenciée du même type de cellule de base. Chacune d'entre elles se transforme d'une forme moins mature à une forme plus mature en ce qui concerne l'activité fonctionnelle (croissance de l'os). En revanche, l'ostéoclaste provient d'une lignée cellulaire différente et est responsable de la résorption osseuse, une activité associée au remodelage osseux. (Ross et Pawlina, 2016).

Les cellules ostéoprogénitrices :

La cellule ostéoprogénitrice est dérivée de cellules souches mésenchymateuses.

L'ostéogenèse, processus de formation de nouveaux os, est essentielle à la fonction normale de l'os. Elle nécessite une population de cellules ostéoprogénitrices renouvelables (cellules précurseurs d'ostéoblastes) qui réagissent à des stimuli moléculaires qui les transforment à des cellules productrices d'os. Les cellules ostéoprogénitrices sont dérivées à partir de cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse qui ont le potentiel de se différencier en différents types de cellules, notamment les fibroblastes, les ostéoblastes, les adipocytes, les chondrocytes et les cellules musculaires. (Ross et Pawlina, 2016).

Le facteur clé qui déclenche la différenciation des cellules ostéoprogénitrices est un facteur de transcription appelé sous-unité de facteur de liaison au noyau alpha-1 (CBFA1) ou facteur de transcription lié à Runt 2 (RUNX2). Cette protéine provoque l'expression de gènes qui sont caractéristiques du phénotype de l'ostéoblaste. IGF-1 et IGF-2 stimulent la prolifération des cellules ostéoprogénitrices et leur différenciation en ostéoblastes. Les protéines morphogéniques osseuses (BMP) jouent également un rôle dans la différenciation en les ostéoblastes. (Ross et Pawlina, 2016).

Les ostéoblastes :

L'ostéoblaste est la cellule différenciée de la cellule productrice de l'os, qui sécrète la matrice osseuse.

L'ostéoblaste est une cellule sécrétoire polyvalente qui conserve la capacité de se diviser. Il sécrète à la fois le collagène de type I (qui constitue 90 % des protéines de l'os) et les protéines de la matrice osseuse, qui constituent l'os initial non minéralisé, ou ostéoïde. (Ross et Pawlina, 2016). Les protéines de la matrice osseuse produites par l'ostéoblaste comprennent des protéines de liaison au calcium telles que l'ostéocalcine et l'ostéonectine, des glycoprotéines telles que les sialoprotéines osseuses, des thrombospondines, divers protéoglycanes et leurs agrégats, et la phosphatase alcaline (PAL). Les taux circulants de PAL et d'ostéocalcine sont utilisés cliniquement comme marqueurs de l'activité des ostéoblastes. (Ross et Pawlina, 2016).

Les ostéocytes :

L'ostéocyte est la cellule osseuse mature enfermée dans la matrice osseuse qui était auparavant sécrétée sous forme d'ostéoblaste. Lorsqu'il est complètement entouré d'ostéoïde ou de matrice osseuse, l'ostéoblaste est appelé ostéocyte. (Ross et Pawlina, 2016). Le processus de transformation de l'ostéoblaste en ostéocyte prend environ 3 jours. Pendant ce temps, l'ostéoblaste produit une grande quantité de matrice extracellulaire (près de trois fois son propre volume cellulaire), réduit le volume cellulaire d'environ 70 % par rapport au volume de l'ostéoblaste d'origine, diminue la taille et le nombre d'organelles, et développe de longs processus cellulaires qui rayonnent de son corps cellulaire. (Ross et Pawlina, 2016). Chaque ostéocyte développe en moyenne une cinquantaine de processus cellulaires. Après la minéralisation de la matrice osseuse, chaque ostéocyte occupe un espace, ou lacune, qui se conforme à la forme de la cellule. Les processus cytoplasmiques des ostéocytes sont enfermés par les canalicules à l'intérieur de la matrice. (Ross et Pawlina, 2016).

Ils communiquent avec les processus des ostéocytes voisins et des cellules de la muqueuse osseuse au moyen de jonctions lacunaires formées par une famille de connexines exprimées dans l'os. Les ostéocytes communiquent également indirectement avec les ostéoblastes distants, les cellules endothéliales du système vasculaire de la moelle osseuse, les péricytes des vaisseaux sanguins et d'autres cellules par l'expression de diverses molécules de signalisation, telles que les transporteurs d'oxyde nitrique ou de glutamate. (Ross et Pawlina, 2016).

Les ostéocytes sont des cellules métaboliquement actives et multifonctionnelles qui répondent aux forces mécaniques appliquées à l'os.

Dans le passé, les ostéocytes étaient considérés comme des cellules passives responsables uniquement du maintien de la matrice osseuse. Des découvertes récentes montrent que les ostéocytes sont des cellules métaboliquement actives et multifonctionnelles. Ils sont impliqués dans le processus de mécanotransduction dans lequel ils répondent aux forces mécaniques appliquées à l'os. Une diminution des stimuli mécaniques (par exemple, l'immobilisation, la faiblesse musculaire, l'apesanteur dans l'espace) entraîne une perte osseuse, tandis qu'une augmentation des stimuli mécaniques favorise la formation osseuse. (Ross et Pawlina, 2016). Un ostéocyte répond à un stress mécanique réduit en sécrétant des métalloprotéases de la matrice (MMP). L'espace vide qui entoure les ostéocytes est le résultat de la dégradation enzymatique de la matrice osseuse par les MMP. Un stress mécanique accru active des mécanismes moléculaires similaires à ceux que l'on trouve dans les ostéoblastes producteurs de matrice. Les ostéocytes sont donc responsables du remodelage réversible de leur matrice osseuse péricanaliculaire et périlacunaire. Ce processus est appelé remodelage ostéocytaire. (Ross et Pawlina, 2016).

Les cellules bordantes :

Dans les sites où le remodelage n'a pas lieu, la surface de l'os est recouverte d'une couche de cellules plates avec un cytoplasme atténué et une pénurie d'organelles au-delà de la région périnucléaire. Ces cellules sont désignées simplement comme les cellules bordantes. (Ross et Pawlina, 2016).

Les cellules bordantes situées sur les surfaces osseuses externes sont appelées cellules périostiques, et celles qui tapissent les surfaces osseuses internes sont souvent appelées cellules endostéales. (Ross et Pawlina, 2016).

Les cellules bordantes représentent une population de cellules qui sont dérivées des ostéoblastes. Elles jouent un rôle dans le maintien et le soutien nutritionnel des ostéocytes incorporés dans la matrice osseuse sous-jacente et qu'elles régulent le mouvement du calcium et du phosphate vers l'os et hors de l'os. Ces rôles suggérés sont basés sur l'observation que les processus cellulaires des cellules bordantes s'étendent dans les canaux canaliculaires de l'os adjacent et communiquent par le biais de jonctions lacunaires avec les processus ostéocytaires. À cet égard, les cellules bordantes sont quelque peu comparables aux ostéocytes. (Ross et Pawlina, 2016).

Les ostéoclastes :

L'ostéoclaste est responsable de la résorption osseuse.

Les ostéoclastes sont de grandes cellules multinucléées que l'on trouve aux endroits où l'on retire l'os. Ils reposent directement sur le tissu osseux où se produit la résorption. En raison de l'activité des ostéoclastes, on peut observer une baie peu profonde appelée baie de résorption (lacune de Howship) dans l'os directement sous l'ostéoclaste. (Ross et Pawlina, 2016).

Cette cellule se distingue non seulement par sa grande taille, mais aussi par son acidophilie marquée. Elle présente également une forte réaction histochimique pour la phosphatase acide en raison des nombreux lysosomes qu'elle contient. (Ross et Pawlina, 2016).

Les ostéoclastes sont issus de la fusion de cellules progénitrices hématopoïétiques mononucléaires sous l'influence de multiples cytokines.

Contrairement à ce que l'on pensait, les ostéoclastes ne sont pas liés aux ostéoblastes. Ils sont issus de la fusion de cellules hématopoïétiques mononucléaires, à savoir les granulocytes/les cellules progénitrices de macrophages (GMP, CFU-GM) qui donnent naissance à des lignées de cellules granulocytaires et monocytaires. (Ross et Pawlina, 2016).

La formation d'ostéoclastes se produit en association étroite avec les cellules stromales de la moelle osseuse. Ces cellules sécrètent des cytokines essentielles à la différenciation des ostéoclastes et des macrophages à partir des cellules progénitrices, notamment le facteur de stimulation des colonies de monocytes (M-CSF), le TNF et plusieurs interleukines. Au départ, les cellules engagées pour devenir des ostéoclastes (précurseurs d'ostéoclastes) expriment deux facteurs de transcription importants, le c-fos et le NF- κ B ; plus tard, une molécule réceptrice appelée activateur du récepteur du facteur nucléaire B (RANK) est exprimée à leur surface. Le récepteur du RANK interagit avec la molécule de ligand du RANK (RANKL) produite et exprimée à la surface de la cellule stromale. Le mécanisme de signalisation RANK-RANKL est essentiel pour la différenciation et la maturation des ostéoclastes. (Ross et Pawlina, 2016).

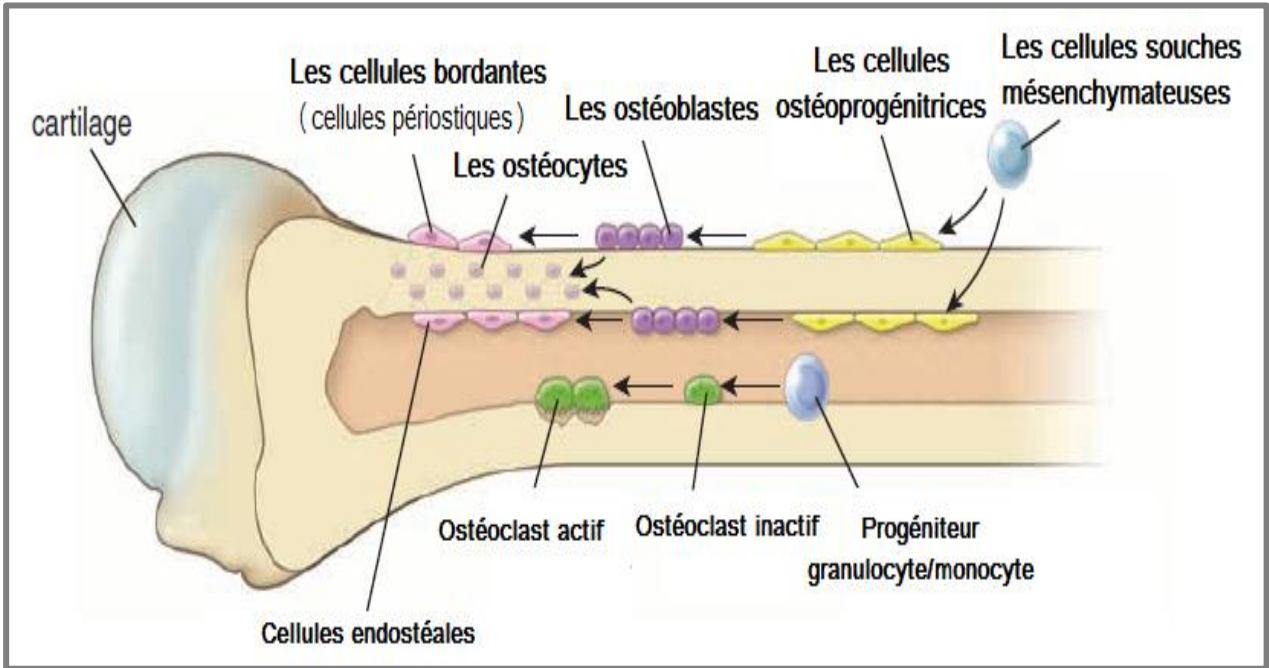
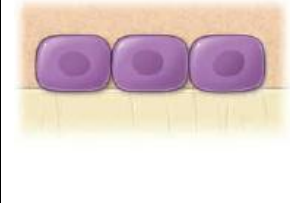

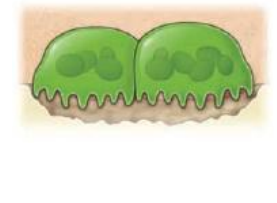


Figure 3: Schéma des cellules associées aux os. (Ross et Pawlina, 2016).

Tableau 2: Résumé des caractéristiques des ostéoblastes, des ostéocytes et des ostéoclastes. (Ross et Pawlina, 2016).

Caractéristiques	Ostéoblastes	Ostéocytes	Ostéoclastes
Schémas			
Localisation	Surface osseuse ; cône de fermeture des canaux de résorption	Lacunes et canalicules de la matrice osseuse	Surface osseuse ; cône de coupe des canaux de résorption
Pourcentage de l'ensemble des cellules de l'os	>5%	~95%	>1%
Fonction	Dépose la matrice osseuse ; amorce la minéralisation en libérant les vésicules de la matrice	Maintient la matrice osseuse ; détecte le stress mécanique ; régule l'hémostase de calcium et de phosphate	Résorbe l'os par hydrolyse enzymatique de la matrice osseuse minéralisée
Morphologie cellulaire	Cellule mononucléaire cuboïde ou polygonale ; cytoplasme basophile ; Golgi négatif	Petite cellule ovale mononucléaire ; cytoplasme pâle ; processus cellulaires longs.	Grosse cellule multinucléaire ; cytoplasme acidophile ; bordure ébouriffée ; lacune sous-jacente de Howship
Cellules précurseurs	Cellule ostéoprogénitrice	Ostéoblaste	Cellules hématopoïétiques
Principaux récepteurs hormonaux/régulateurs	RANKL, récepteurs PTH	RANKL, récepteurs PTH	RANK, récepteurs de la calcitonine ; récepteurs de la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP)
Durée de vie	Semaines (~12 jours)	Années (~10-20 ans)	Jours (~3 jours)

b. La morphologie de tissu osseux :**• Le tissu osseux compact :**

Le tissu osseux compact contient peu d'espaces et constitue la forme la plus solide de tissu osseux. Il se trouve sous le périoste de tous les os et constitue la majeure partie des diaphyses des os longs. Le tissu osseux compact offre une protection et un soutien et résiste aux contraintes produites par le poids et le mouvement. (Gerard, 2017).

Le tissu osseux compact est composé d'unités structurelles répétitives appelées ostéons, ou systèmes haversiens. Chaque ostéon est constitué de lamelles concentriques disposées autour d'un canal ostéonique (haversien ou central). Ressemblant aux anneaux de croissance d'un arbre, les lamelles concentriques sont des plaques circulaires de matrice extracellulaire minéralisée de diamètre croissant, entourant un petit réseau de vaisseaux sanguins et de nerfs situé dans le canal central. Ces unités osseuses tubulaires forment généralement une série de cylindres parallèles qui, dans les os longs, ont tendance à s'étendre parallèlement à l'axe long de l'os. Entre les lamelles concentriques se trouvent de petits espaces appelés lacunes, qui contiennent des ostéocytes. De minuscules canalicules, remplis de liquide extracellulaire, rayonnent dans toutes les directions à partir des lacunes. À l'intérieur des canalicules se trouvent de minces processus d'ostéocytes en forme de doigts. Les ostéocytes voisins communiquent entre eux par des jonctions lacunaires. Les canalicules relient les lacunes entre elles et avec les canaux centraux, formant un système complexe et miniature de canaux interconnectés dans tout l'os. Ce système offre de nombreuses voies pour que les nutriments et l'oxygène atteignent les ostéocytes et pour l'élimination des déchets. (Gerard, 2017).

Les os du tissu osseux compact sont alignés dans la même direction et sont parallèles à la longueur de la diaphyse. Par conséquent, la tige d'un os long résiste à la flexion ou à la fracture, même lorsqu'une force considérable est appliquée de chaque côté. Le tissu osseux compact a tendance à être plus épais dans les parties d'un os où les contraintes sont appliquées dans relativement peu de directions. Les lignes de contrainte dans un os ne sont pas statiques. Elles changent au fur et à mesure qu'une personne apprend à marcher et en réponse à une activité physique intense et répétée, telle que la musculation. Les lignes de stress dans un os peuvent également changer à cause de fractures ou de déformations physiques. Ainsi,

l'organisation des os n'est pas statique mais change avec le temps en réponse aux exigences physiques imposées au squelette. Les zones entre os voisins contiennent des lamelles appelées lamelles interstitielles, qui présentent également des lacunes au niveau des ostéocytes et des canalicules. Les lamelles interstitielles sont des fragments d'ostéons plus anciens qui ont été partiellement détruits lors de la reconstruction ou de la croissance osseuse. (Gerard, 2017).

Des lamelles appelées lamelles circonférentielles sont disposées sur toute la circonférence extérieure et intérieure de la tige d'un os long. Elles se développent lors de la formation initiale de l'os. Les lamelles circonférentielles situées directement dans la profondeur du périoste sont appelées lamelles circonférentielles externes. Elles sont reliées au périoste par des fibres perforantes (de Sharpey). Les lamelles circonférentielles qui bordent la cavité médullaire sont appelées lamelles circonférentielles internes. (Gerard, 2017).

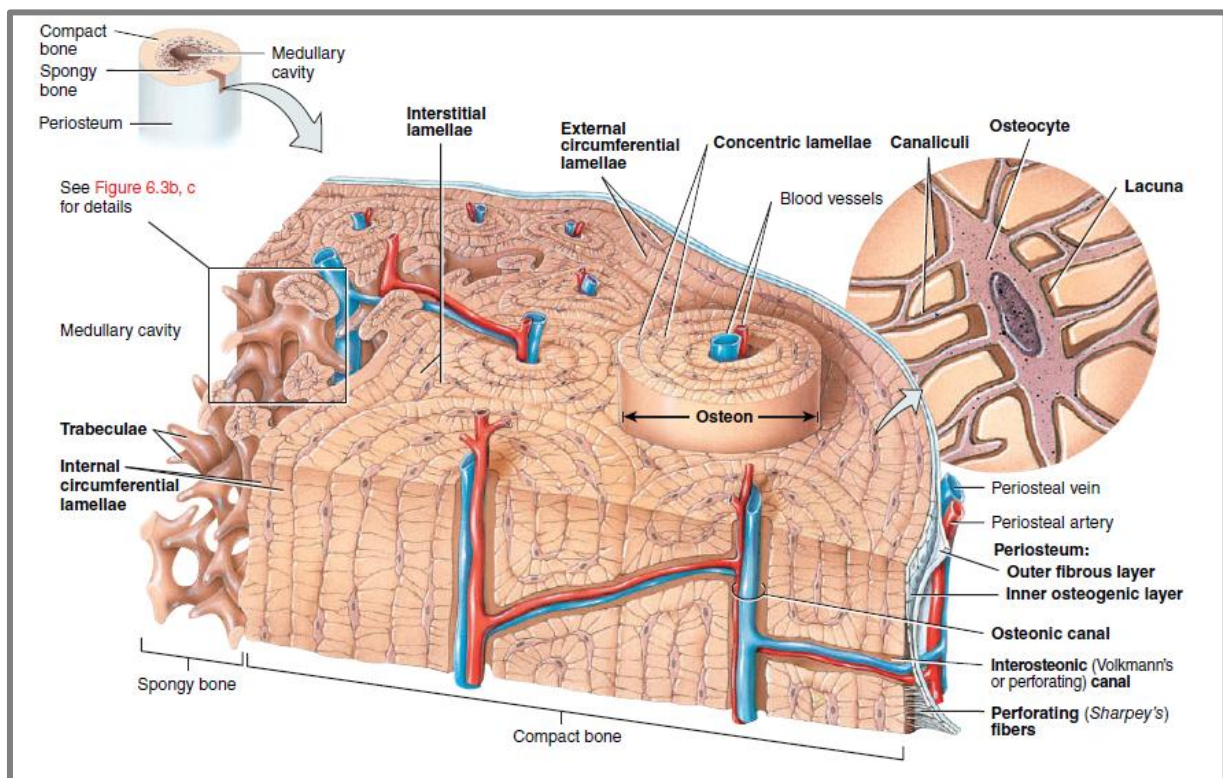


Figure 4: Coupes à travers la diaphyse d'un os long, du périoste environnant à droite, à l'os compact au milieu, à l'os spongieux et à la cavité médullaire à gauche. (Gerard, 2017).

- **Tissu osseux spongieux :**

Contrairement au tissu osseux compact, le tissu osseux spongieux, également appelé tissu osseux trabéculaire, ne contient pas d'ostéons. Le tissu osseux spongieux est toujours situé à l'intérieur d'un os, protégé par une couverture d'os compact. Il est constitué de lamelles disposées en un motif irrégulier de fines colonnes appelées trabécules. (Gerard, 2017).

Entre les trabécules se trouvent des espaces qui sont visibles à l'œil nu. Ces espaces macroscopiques sont remplis de moelle osseuse rouge dans les os qui produisent des cellules sanguines, et de moelle osseuse jaune (tissu adipeux) dans les autres os. Ces deux types de moelle osseuse contiennent de nombreux petits vaisseaux sanguins qui nourrissent les ostéocytes. Chaque trabécule est constituée de lamelles concentriques, d'ostéocytes qui se trouvent dans des lacunes et de canalicules qui rayonnent vers l'extérieur à partir des lacunes. (Gerard, 2017).

Le tissu osseux spongieux constitue la majeure partie du tissu osseux intérieur des os courts, plats, sésamoïdes et de forme irrégulière. Dans les os longs, il forme le noyau des épiphyses sous la fine couche d'os compact, et forme un bord étroit variable qui borde la cavité médullaire de la diaphyse. L'os spongieux est toujours recouvert d'une couche d'os compact pour le protéger. (Gerard, 2017).

À première vue, les trabécules du tissu osseux spongieux peuvent sembler moins organisées que les ostéons du tissu osseux compact. Cependant, elles sont orientées avec précision le long des lignes de contrainte, une caractéristique qui aide les os à résister aux contraintes et à transférer la force sans se fracturer. Le tissu osseux spongieux a tendance à être situé là où les os ne sont pas soumis à de fortes contraintes ou là où les contraintes sont appliquées de plusieurs directions. Les trabécules n'atteignent leur disposition définitive que lorsque la locomotion est complètement apprise. En fait, l'arrangement peut même être modifié lorsque les lignes de contrainte changent en raison d'une fracture mal cicatrisée ou d'une déformation. (Gerard, 2017).

Le tissu osseux spongieux se distingue du tissu osseux compact à deux égards. Premièrement, le tissu osseux spongieux est léger, ce qui réduit le poids global d'un os. Cette réduction de poids permet à l'os de bouger plus facilement lorsqu'il est tiré par un muscle squelettique. Deuxièmement, les trabécules du tissu osseux spongieux soutiennent et

protègent la moelle osseuse rouge. L'os spongieux dans les os de la hanche, les côtes, le sternum, les vertèbres et les extrémités proximales de l'humérus et du fémur est le seul site où la moelle osseuse rouge est stockée et, par conséquent, le site où l'hémoïèse (production de cellules sanguines) se produit chez les adultes. (Gerard, 2017).

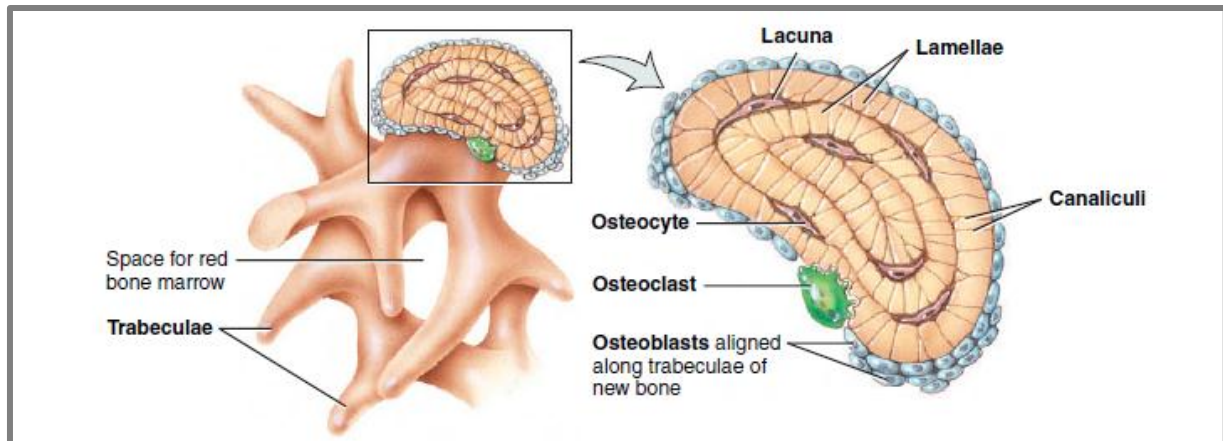


Figure 5: Aspect élargi des trabécules osseuses spongieuses. (Gerard, 2017).

c. La vascularisation et innervation du tissu osseux :

L'os est richement pourvu en sang. Les vaisseaux sanguins, qui sont particulièrement abondants dans les parties de l'os contenant de la moelle osseuse rouge, passent dans les os depuis le périoste. (Gerard, 2017).

Les artères périostées, petites artères accompagnées de nerfs, pénètrent dans la diaphyse par de nombreux canaux interostéoniques (de Volkmann ou perforants) et alimentent le périoste et la partie externe de l'os compact (voir figure 6.3a). Près du centre de la diaphyse, une grande artère nutritive passe par un trou dans l'os compact appelé foramen nutritif. En entrant dans la cavité médullaire, l'artère nutritive se divise en branches proximales et distales qui se dirigent vers chaque extrémité de l'os. Ces branches alimentent à la fois la partie interne du tissu osseux compact de la diaphyse et le tissu osseux spongieux et la moelle osseuse rouge jusqu'aux plaques (ou lignes) épiphysaires. Certains os, comme le tibia, n'ont qu'une seule artère nutritive ; d'autres, comme le fémur, en ont plusieurs. (Gerard, 2017).

Les extrémités des os longs sont alimentées par les artères métaphysaires et épiphysaires, qui proviennent des artères qui alimentent l'articulation associée. Les artères métaphysaires entrent dans les métaphyses d'un os long et, avec l'artère nutritive, alimentent

la moelle osseuse rouge et le tissu osseux des métaphyses. Les artères épiphysaires entrent dans les épiphyses d'un os long et alimentent la moelle osseuse rouge et le tissu osseux des épiphyses. (Gerard, 2017).

Les veines qui transportent le sang loin des os longs sont visibles à trois endroits : (1) une ou deux veines nutritives accompagnent l'artère nutritive et sortent par la diaphyse ; (2) de nombreuses veines épiphysaires et métaphysaires accompagnent leurs artères respectives et sortent par les épiphyses et les métaphyses, respectivement ; et (3) de nombreuses petites veines périostées accompagnent leurs artères respectives et sortent par le périoste. (Gerard, 2017).

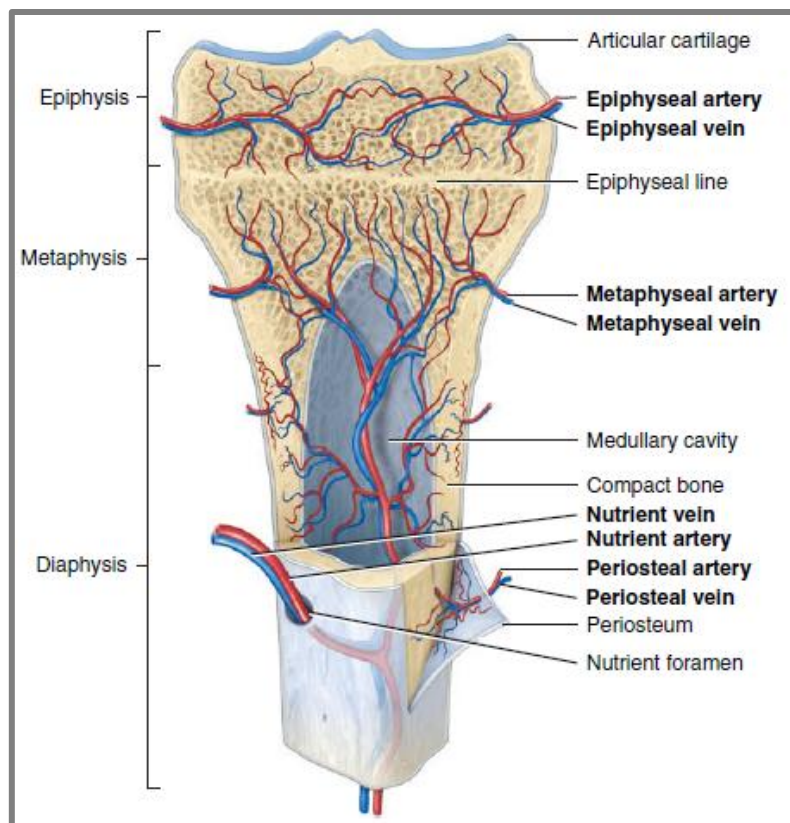


Figure 6: Apport de sang d'un os long mature. (Gerard, 2017).

Les nerfs accompagnent les vaisseaux sanguins qui alimentent les os. Le périoste est riche en nerfs sensoriels, dont certains sont porteurs de sensations de douleur. Ces nerfs sont particulièrement sensibles à la déchirure ou à la tension, ce qui explique la forte douleur résultant d'une fracture ou d'une tumeur osseuse. (Gerard, 2017).

4. Physiologie du tissu osseux :

a. La croissance osseuse :

La formation des os commence dès le stade embryonnaire, mais de nombreuses parties du squelette sont encore constituées de cartilage à la naissance. Les os n'atteignent leur taille définitive qu'à l'âge adulte. Cette croissance s'effectue par des processus nommés **l'ossification intramembraneuse** (formation de l'os membraneux). Est la formation de tissu osseux directement sur les membranes fibreuses ou à l'intérieur de celles-ci et **l'ossification endochondrale** (formation d'os cartilagineux). Est la formation de tissu osseux dans le cartilage hyalin. (Gerard, 2017).

- **Ossification et modelage des os longs :**

La croissance osseuse d'un os long se caractérise par une croissance en longueur et en épaisseur. La croissance en longueur se fait par l'ossification endocondrale ou la formation de cartilage osseux constitue l'essentiel du futur os spongieux .Le processus procède comme suit : (Ross et Pawlina, 2016).

Développement du modèle cartilagineux :

À l'endroit où l'os va se former, des signaux chimiques provoquent le rassemblement des cellules du mésenchyme dans la forme générale du futur os, puis de se développer en chondroblastes. Les chondroblastes sécrètent une matrice extracellulaire cartilagineuse, produisant un modèle cartilagineux (future diaphyse) composé de cartilage hyalin. Un revêtement appelé péricondre se développe autour du modèle cartilagineux. (Gerard, 2017).

Croissance du modèle cartilagineux :

Une fois que les chondroblastes sont enfouis dans la matrice extracellulaire du cartilage, ils sont appelés chondrocytes. Le modèle cartilagineux s'allonge par division cellulaire continue des chondrocytes, accompagnée d'une sécrétion de la matrice extracellulaire du cartilage. Ce type de croissance cartilagineuse, appelée croissance interstitielle, entraîne une augmentation de la longueur. En revanche, la croissance du cartilage en épaisseur est due au dépôt de matière de matrice extracellulaire sur la surface du cartilage du modèle par de nouveaux chondroblastes qui se développent à partir du

périchondre. Ce processus est appelé croissance appositionnelle, ce qui signifie croissance à la surface extérieure. À mesure que le modèle cartilagineux continue à se développer, les chondrocytes de sa région centrale hypertrophiée et la matrice extracellulaire cartilagineuse environnante commencent à se calcifier. D'autres chondrocytes dans le cartilage calcifiant meurent parce que les nutriments ne peuvent plus être utilisés assez rapidement à travers la matrice extracellulaire. À mesure que ces chondrocytes entrent en apoptose, les espaces laissés par les chondrocytes morts fusionnent en petites cavités appelées lacunaires. (Gerard, 2017).

Développement du centre d'ossification primaire :

L'ossification primaire procède vers l'intérieur à partir de la surface externe de l'os. Une artère nutritive pénètre le périchondre par un foramen nutritif qui va être l'origine de calcification dans la région médiane du modèle cartilagineux, stimulant les cellules ostéoprogéniques du périchondre à se différencier en ostéoblastes. Une fois que le périchondre commence à former l'os, il est connu comme le périoste. Près du milieu du modèle, les capillaires périostéaux se développent dans le cartilage calcifié en désintégration, induisant la croissance d'un centre d'ossification primaire, une région où le tissu osseux remplacera la majeure partie du cartilage. Les ostéoblastes commencent alors à déposer la matrice extracellulaire osseuse sur les restes de cartilage calcifié, formant des trabécules osseuses spongieuses. L'ossification primaire s'étend de cet emplacement central vers les deux extrémités du modèle cartilagineux. (Elaine, 2019).

Développement de la cavité médullaire :

Lorsque le centre d'ossification primaire se développe vers les extrémités de l'os, les ostéoclastes décomposent certains des trabécules osseux spongieux nouvellement formés. Cette activité laisse une cavité ; la moelle, dans la diaphyse et la partie de la paroi de la diaphyse est remplacée par un os compact. (Gerard, 2017).

Développement des centres d'ossification secondaires :

Lorsque les branches de l'artère épiphysaire pénètrent dans les épiphyses, des centres d'ossification secondaire se développent. La formation osseuse est similaire à ce qui se produit dans les centres d'ossification primaire. Cependant, dans les centres d'ossification secondaire, l'os spongieux reste à l'intérieur des épiphyses. Cette dernière se

poursuit vers l'extérieur à partir du centre de l'épiphyse vers la surface externe de l'os. (Elaine, 2019).

Formation du cartilage articulaire et de la plaque épiphysaire :

Le cartilage hyalin qui recouvre les épiphyses devient le cartilage articulaire. Avant l'âge adulte, le cartilage hyalin reste entre la diaphyse et l'épiphyse comme plaque épiphysaire c'est la région responsable de la croissance longitudinale des os longs. (Gerard, 2017).

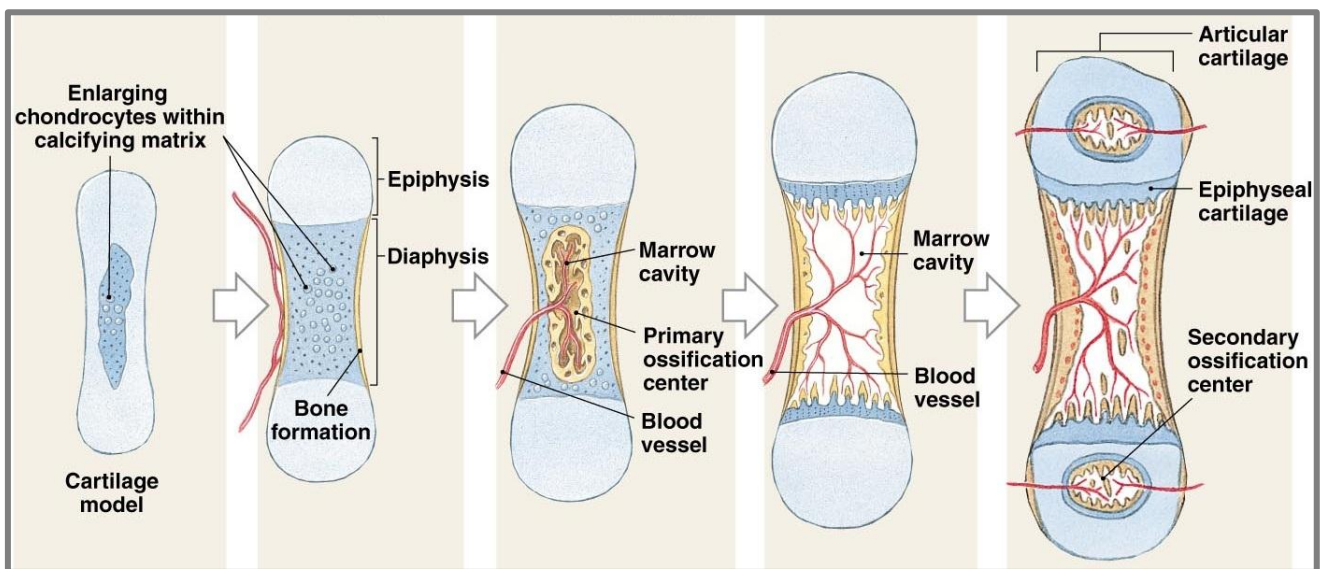


Figure 7: croissance des os longs. (Ross et Pawlina, 2016).

b. Remodelage osseux :

Le tissu osseux est un tissu dynamique en constant renouvellement. Le remodelage osseux a plusieurs visées : il permet la substitution d'un os primaire infantile en os adulte, il conserve les propriétés mécaniques ou d'adaptation aux contraintes et participe au maintien de l'homéostasie calcique. Le BMU (Basal Multicellular Unit) est le nom donné à une unité fonctionnelle de remodelage (Fattore, 2012). Au sein de cette unité, les ostéoblastes et les ostéoclastes agissent de manière séquentielle et complémentaire (Rucci, 2008). Le résultat de cette unité est appelé un ostéon. Le processus de remodelage osseux se compose de cinq étapes :

- **Phase d'activation**

Le remodelage osseux débute par la détection de signaux mécaniques (fractures, prise de poids par exemple), hormonaux (estrogènes, PTH) ou nerveux (Turner, 1998), par les ostéocytes (Bellido, 2013) qui sécrètent de façon basale du TGF- β , un inhibiteur de l'ostéoclastogenèse. Les dommages faits à la matrice entraînent l'apoptose des ostéocytes et de fait, une diminution des taux de TGF- β ce qui initie l'ostéoclastogenèse (Heino et al. 2002). Les cellules bordantes se rétractent également, permettant l'adhésion des ostéoclastes à la matrice osseuse.

- **Phase de résorption**

Les ostéoblastes sont impliqués dans la différenciation des précurseurs stéoclastiques en ostéoclastes actifs via la production d'Il-6, IL-11, le MCS-F et le RANK-L. Une fois ancré à la matrice osseuse, l'ostéoclaste peut alors déverser des enzymes protéolytiques qui détruisent la matrice organique, libérant ainsi des produits de dégradation du collagène dont le dosage peut être utilisé en clinique afin d'évaluer la résorption osseuse (Tardoski, 2015).

- **Phase d'inversion**

La phase d'inversion correspond au détachement des ostéoclastes et leur apoptose. Des cellules d'inversion, appelées « ostéoMacs » et issues de la lignée macrophagique apparaissent et éliminent les débris de la matrice (Tang, et al., 2009). La résorption osseuse a permis la libération de facteurs de croissance (IGFs, FGFs, BMPs) qui vont activer la différenciation des ostéoblastes. Ces derniers produisent de l'OPG qui inhibe la différenciation ostéoclastique (Tardoski, 2015).

- **Phase de formation**

La différenciation des ostéoblastes commence et les ostéoblastes matures synthétisent et déposent une nouvelle matrice, l'ostéoïde, comblant ainsi la lacune de résorption préalablement formée par les ostéoclastes. La production osseuse est stimulée par plusieurs hormones notamment les estrogènes et la vitamine D. La matrice se minéralise à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé environ 15 jours après (Tardoski, 2015).

- **Phase de quiescence**

La majorité des ostéoblastes meurt ensuite par apoptose. Certains vont se mettre au repos sous forme de cellules bordantes, d'autres vont se transformer en Ostéocytes.

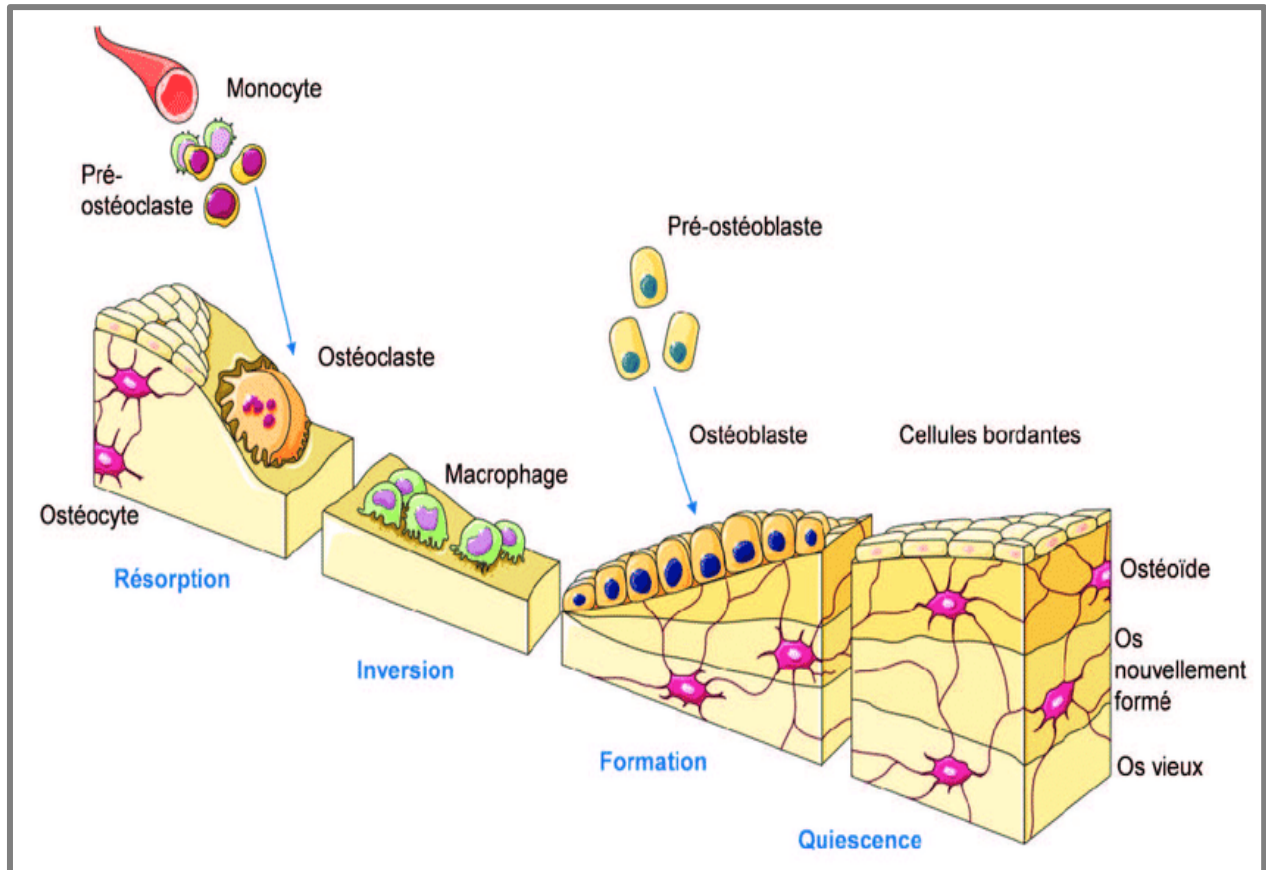


Figure 8: Cycle de remodelage osseux (Charbonnier 2020).

c. La croissance, valse d'hormones :

De nombreuses hormones interviennent dans la croissance. La première 'il s'agit de l'hormone de croissance (GH). Elle est sécrétée au niveau de l'hypophyse, sous l'influence de deux autres hormones, le GHRH activateur et la somatostatine inhibitrice. Une troisième hormone stimule la sécrétion de GH : la ghreline, produite au niveau de l'estomac. L'hormone de croissance agit surtout indirectement sur les cartilages. Elle est transportée jusqu'aux cellules du foie où elle vient se fixer sur des récepteurs spécifiques. Cela provoque la synthèse et la libération du facteur IGF-1 capable de stimuler la maturation et la croissance de l'os. (Gerard, 2017).

Les hormones sexuelles (testostérone, œstrogènes) agissent en synergie avec l'hormone de croissance au moment de la puberté. Elles augmentent la production de GH et donc celle d'IGF1. Elles déclenchent ainsi le pic de croissance et accroissent la vitesse de maturation des cartilages de croissance, puis leur ossification. (Gerard, 2017).

Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) de la glande thyroïde favorisent également la croissance osseuse en stimulant les ostéoblastes. De plus, l'insuline issue du pancréas favorise la croissance osseuse en augmentant la synthèse des protéines osseuses. (Gerard, 2017).

Le métabolisme phosphocalcique et donc les hormones qui le régulent (Vitamine D, parathormone), jouent eux aussi un rôle dans la croissance puisqu'ils sont indispensables à une bonne physiologie osseuse. (Gerard, 2017).

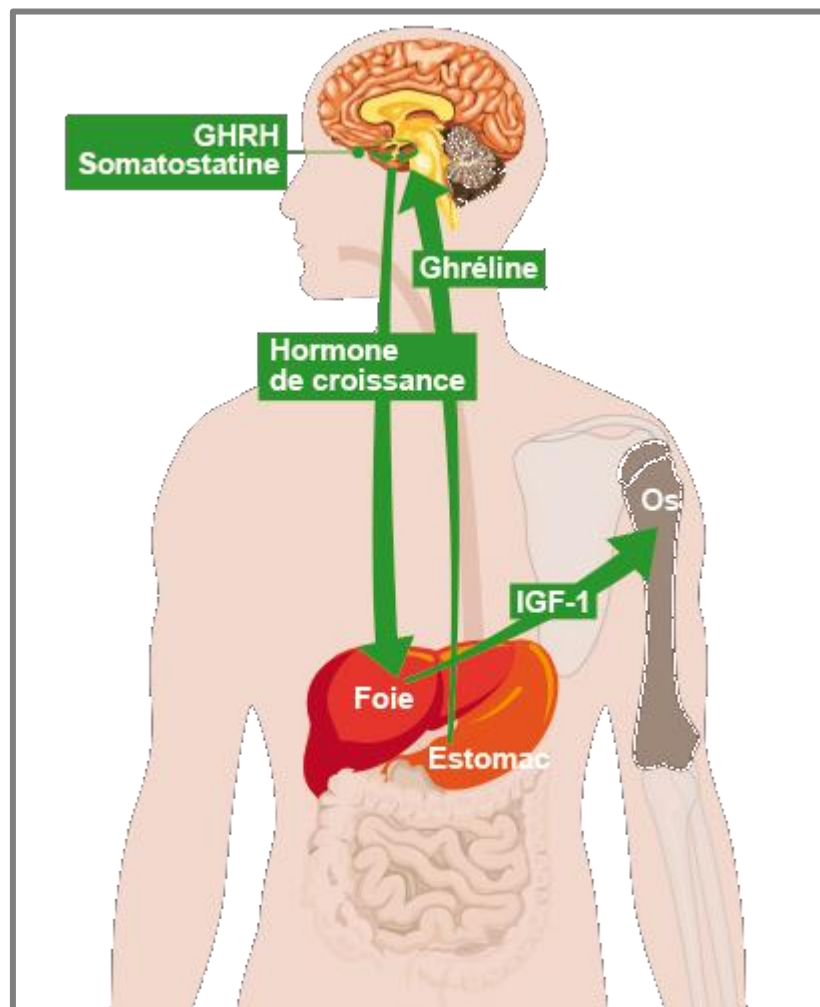


Figure 9:Processus hormonal de la croissance osseuse (Bergemer.2020).

Chapitre 02 :
Les tumeurs osseuses bénignes

Les tumeurs osseuses bénignes ne sont pas cancéreuses et ne se métastasent pas dans d'autres régions du corps. Cependant, elles peuvent se produire dans n'importe quelle partie du squelette et peuvent toujours être dangereuses car elles peuvent se développer et comprimer le tissu osseux sain. Il existe plusieurs types de tumeurs bénignes qui peuvent être classées selon le type de matrice que les cellules tumorales produisent, comme les os, le cartilage, les tissus fibreux, la graisse ou les vaisseaux sanguins. En tout, on peut distinguer 8 types différents : l'ostéochondrome, l'ostéome, l'ostéome ostéoïde, l'ostéoblastome, tumeur à cellules géantes, kyste osseux anévrysmal, dysplasie fibreuse et l'enchondrome. L'incidence des tumeurs osseuses bénignes varie selon le type. Cependant, elles surviennent le plus souvent chez les personnes de moins de 30 ans, souvent déclenchées par les hormones qui stimulent une croissance normale. Le type le plus courant est l'ostéochondrome. (Hakim et al. 2015).

1. L'ostéochondrome :

L'ostéochondrome est relativement courant et représente environ 33,4% des tumeurs osseuses bénignes et 10,1% de l'ensemble des tumeurs osseuses. Il est défini comme une projection osseuse recouverte de cartilage et provenant de la surface externe de l'os, contenant une cavité de moelle qui est continue avec celle de l'os sous-jacent. Il n'y a pas de cortex sous-jacent entre le pédoncule de l'ostéochondrome et l'os parent. L'ostéochondrome est plus fréquent chez les hommes au cours des première et deuxième décennies de la vie et se produit dans les os formés par ossification endochondrale. Les métaphyses des os longs sont le site préféré (fémur distal, tibia proximal et humérus proximal) mais il peut se produire dans les os plats comme l'ilium et l'omoplate. La plupart des lésions sont solitaires, mais environ 15 % des patients présentent des lésions multiples.

L'ostéochondromatose multiple ou ostéochondromes multiples héréditaires (OMH) est une maladie héréditaire autosomique dominante dans laquelle des ostéochondromes multiples se développent dans plusieurs os, entraînant une déformation importante. Un sous-ensemble d'ostéochondromes se produit en raison de l'irradiation des os (ostéochondromes radio-induits) et leur pathogénie est mal comprise. (Garcia et al. 2011).

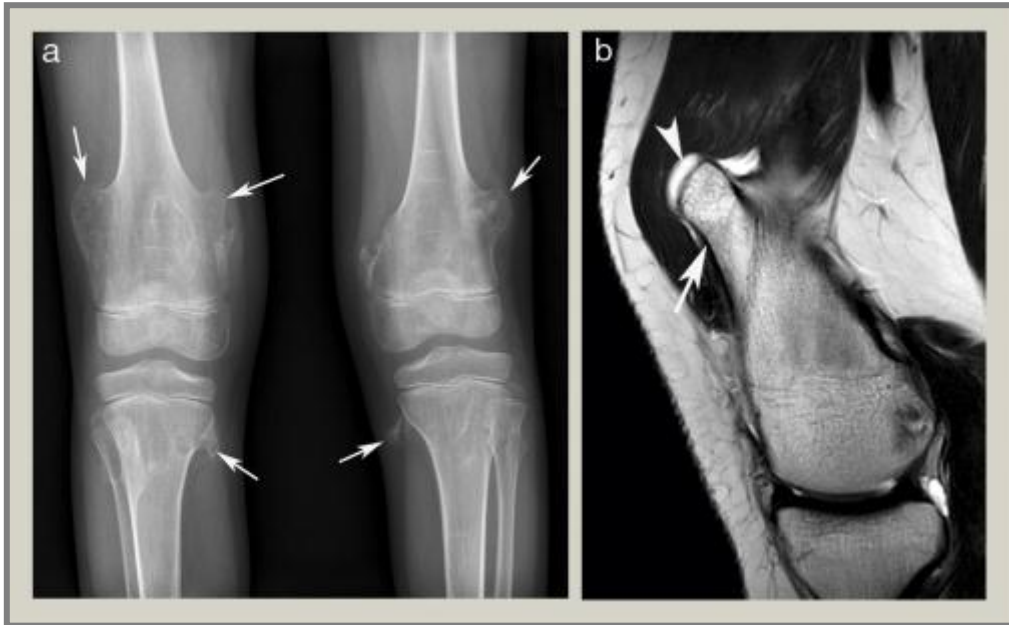


Figure 10: Radiographie antéro-postérieure des genoux montrant de multiples ostéochondromes (flèches) chez un patient atteint d'aclasie diaphysaire. (b) : IRM sagittale du genou pondérée en T2 montrant un ostéochondrome fémoral distal (flèche) avec une fine coiffe.(Perera et al. 2017).

2. Tumeur osseuse à cellules géantes :

Les TCG sont des lésions localement agressives qui représentent environ 20 % de toutes les tumeurs osseuses bénignes. Elles surviennent chez les adultes, généralement entre 20 et 40 ans, avec une légère prépondérance féminine. Elles affectent les régions métaphysaires des os longs, s'étendant généralement jusqu'à la surface articulaire et sont plus fréquentes dans le fémur distal, le tibia proximal, l'humérus proximal et le radius distal. Environ 5 % des TCG affectent les os plats, en particulier ceux du bassin. Les patients présentent généralement de brefs antécédents de douleur, de gonflement et de perte fonctionnelle. Les radiographies simples montrent une lésion lytique avec une étroite zone de transition s'étendant jusqu'à la surface subarticulaire. (Perera et al. 2017).

Campanacci a classé les TCG en fonction de leur aspect radiologique.

a. Les tumeurs de type 1 ou quiescentes :

Ont une marge bien définie, entourant la sclérose et n'ont pas d'atteinte corticale. Elles peuvent être asymptomatiques et sont donc rarement observées.

b. Les tumeurs de type 2 :

Ou actives n'ont pas de sclérose environnante et présentent une expansion corticale, mais elles restent bien définies.

c. Les tumeurs de type 3 :

Ou agressives ont des marges mal définies, présentent une destruction corticale et s'étendent dans les tissus mous. (Perera et al. 2017).

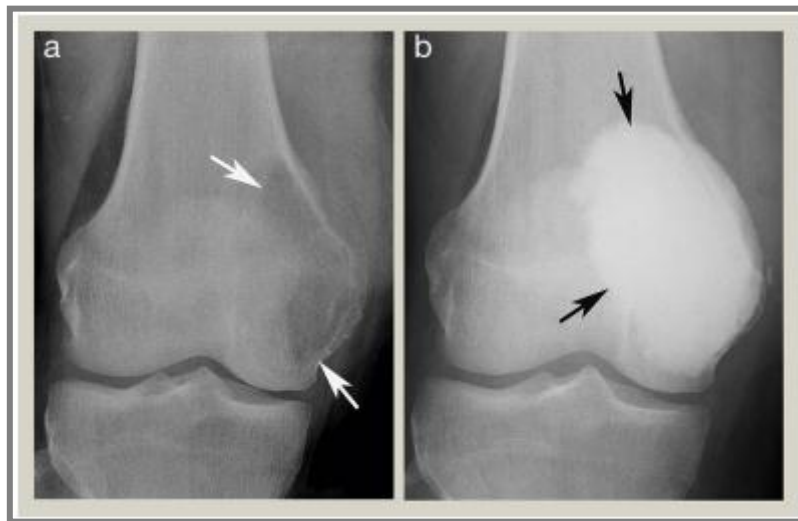


Figure 11: (a) : Radiographie antéro-postérieure du genou droit montrant une tumeur cellulaire géante du fémur distal (flèches) (Campanacci de type 2). (b) : Radiographie post-opératoire après curetage et cimentation (flèches)(Perera et al. 2017).

3. Ostéome ostéoïde

L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse solitaire et bénigne qui apparaît fréquemment dans le cortex des os longs et qui est associée à un épaissement cortical marqué et à une réaction périostée. La lésion provoque une douleur nocturne importante qui répond généralement aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'ostéome ostéoïde est plus fréquent au cours des deuxième et troisième décennies de la vie et a un potentiel de croissance limité. Son incidence est de 12,9 % des tumeurs osseuses bénignes et de 3 % de toutes les tumeurs osseuses primaires. Le ratio homme/femme est de 3:1.

La plupart des lésions se produisent dans le membre inférieur (le plus souvent le fémur et le tibia) ou les éléments postérieurs de la vertèbre. Elles impliquent généralement la

diaphyse ou la métaphyse et peuvent être intracorticales, intramédullaires ou associées au périoste. Certains cas peuvent être intra-articulaires. Par définition, la tumeur a une taille inférieure à 2 cm. Les lésions de plus de 2 cm sont diagnostiquées comme des ostéoblastomes. Dans certains cas, une régression et une guérison spontanée se produisent. (Garcia et al. 2011).

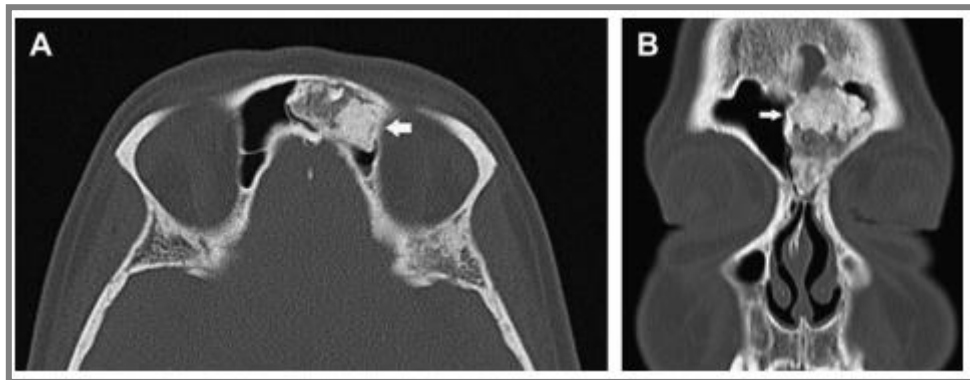


Figure 12: Un homme de 45 ans présentant un ostéome dans le sinus frontal gauche (flèche). (A) Scan de la tête axiale. (B) Scan de la tête, réformation coronale. (Motamedi et Seeger, 2011).

4. L'ostéoblastome :

L'ostéoblastome est une tumeur très proche de l'ostéome ostéoïde, avec une histologie très semblable des deux tumeurs et les mêmes réarrangements oncogéniques. L'ostéoblastome est également une tumeur du sujet jeune, observée surtout entre 10 et 30 ans, avec une prédominance masculine. Il est cependant beaucoup plus rare que l'ostéome ostéoïde et affectionne le rachis et les os plats. Il survient dans seulement 4 % des cas au bassin, principalement au niveau du pubis et de l'ischion, et dans 11 % des cas au fémur proximal. Dans les os longs il présente une prédominance diaphysaire contrairement à l'ostéome ostéoïde. Il se manifeste cliniquement par des douleurs d'intensité très variable. L'aspect radiologique est polymorphe : la présentation est régulièrement celle d'un gros ostéome ostéoïde (taille supérieure à 2 cm), ou peut comporter une agressivité locale marquée. (Pichon et al. 2019).

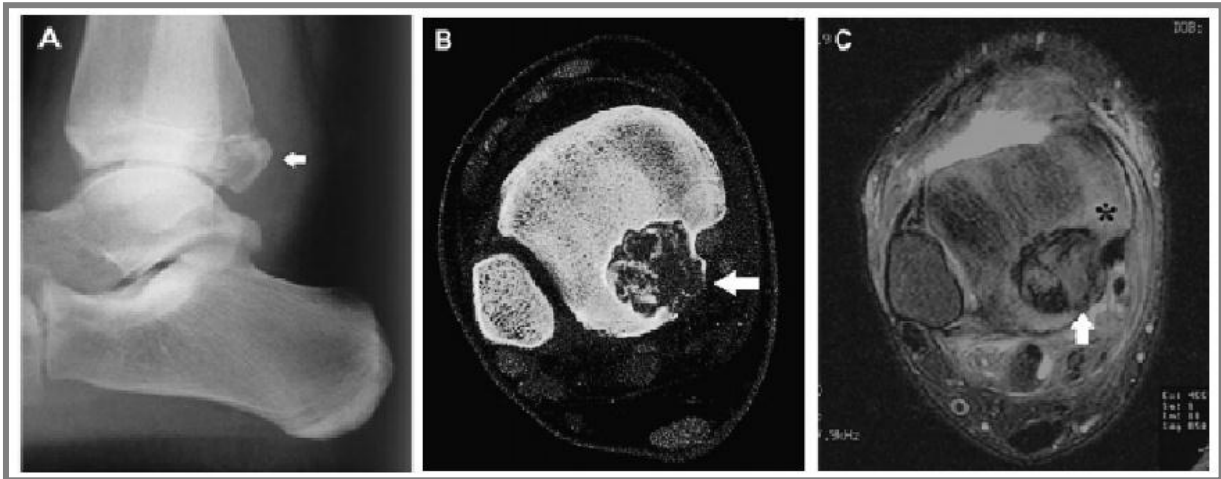


Figure 13: Un garçon de 13 ans atteint d'un ostéoblastome du tibia distal. (A) La radiographie latérale montre la lésion expansible du tibia distal (flèche). (B) La tomographie axiale montre une minéralisation dans la lésion (flèche). (C) L'image RM axiale pondérée en T2 montre la lésion (flèche) et l'œdème de la moelle osseuse qui l'entoure (astérisque)(Motamedi et seeger, 2011).

5. Les ostéomes :

Les ostéomes sont une excroissance bénigne d'os membraneux, que l'on trouve le plus souvent dans les sinus para-nasaux, le crâne et les os longs. Ces tumeurs bénignes peuvent se développer sur les os (homoplastique) et peuvent être présentes sur d'autres tissus (hétéroplastique ou éroplastique). Elles sont constituées de tissu osseux qui comprend de l'os condensé avec une bordure bien définie, sans irrégularités de surface ni lésions satellites. Sans symptômes, ils sont difficiles à diagnostiquer. En raison de leur incidence accrue chez les plongeurs et les nageurs, une réponse inflammatoire a été considérée comme l'un des mécanismes sous-jacents. Les ostéomes solitaires sont généralement inoffensifs, mais s'ils sont multiples, le patient risque d'avoir d'autres affections sous-jacentes, comme le syndrome de Gardner. Bien que rare, l'ablation chirurgicale est indiquée dans ces circonstances ainsi que chez les patients symptomatiques. (Hakim et al. 2015).

6. Kyste osseux anévrysmal

Les kystes osseux anévrysmaux sont des lésions kystiques bénignes assez rares, représentant environ 9,1 % de toutes les tumeurs osseuses. Les kystes remplis de sang sont divisés par des septa de tissu conjonctif et contiennent un mélange d'ostéoclastes, de cellules géantes et d'os tissé réactif. La pathogenèse des kystes osseux anévrysmaux est controversée.

Dans 30 % des cas, une lésion prédisposante peut être identifiée, ce qui, selon certains, suggère que les kystes osseux anévrysmaux sont un processus réactif à d'autres changements pathologiques, plutôt qu'un type de tumeur distinct. La lésion préexistante la plus courante est la tumeur à cellules géantes. Les sites les plus souvent associés aux kystes osseux anévrysmaux sont le fémur, le tibia, l'humérus et le péroné, bien qu'ils puissent être présents dans d'autres sites. (Hakim et al. 2015).

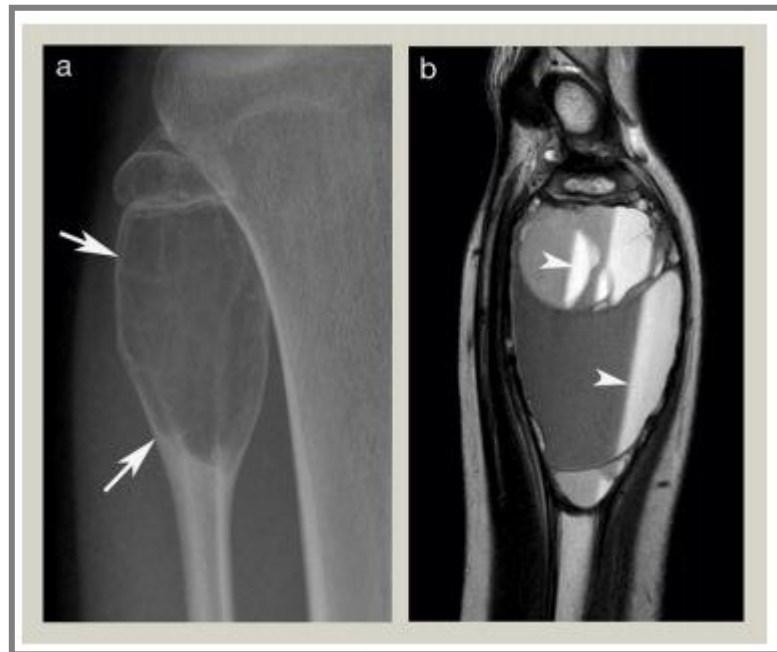


Figure 14:(a) : Radiographie antéro-postérieure du genou montrant un kyste osseux anévrysmal fibulaire proximal (ABC) (flèches). (b) : IRM sagittale pondérée T2 du poignet montrant un ABC ulnaire distal contenant des niveaux de fluides (flèches). (Perera et al. 2017).

7. Dysplasie fibreuse :

La dysplasie fibreuse est une affection congénitale qui se traduit par une prolifération médullaire focale de tissu fibreux, sans prédominance de genre. La matrice ostéoïde est immature et irrégulièrement minéralisée, avec un aspect myxœdémateux ou œdémateux. Le processus d'ossification est anarchique et conduit à la formation de petits foyers osseux disséminés. La DF est monostotique dans 70-90 % des cas, ou polyostotique, et s'associe avec un myxome dans le syndrome de Mazabraud. Les lésions apparaissent dans l'enfance, peuvent progresser avec la croissance et évoluent pas ou peu après la fin de la maturation osseuse. Le plus souvent il n'y a pas de signe d'appel et la lésion est

découverte de manière fortuite. La DF peut être responsable d'une symptomatologie douloureuse lorsqu'elle est accompagnée d'une fracture pathologique ou lors d'une atteinte polyostotique. Dans la forme polyostotique, 50 % des patients présentent des taches cutanées « café au lait » à proximité des pièces osseuses touchées et la plupart des patients présentent une puberté précoce. La DF est de topographie typiquement diaphysaire aux os long et épargne l'épiphyse. (Akasbi et al. 2015).



Figure 15: Radiographie latérale du membre inférieur montrant une dysplasie ostéofibreuse dans le cortex tibial antérieur (flèches). (Perera et al. 2017).

8. L'enchondrome :

Les enchondromes sont des néoplasmes intramédullaires bénins du cartilage qui représentent environ 10 à 25 % de toutes les tumeurs osseuses bénignes et sont présents à tout âge. Ils affectent principalement les os longs et sont le plus souvent solitaires. Les mains et les pieds sont généralement touchés, suivis par l'humérus proximal, le fémur proximal et distal et le tibia proximal. Alors que les enchondromes des grands os longs tels que l'humérus ou le fémur peuvent être asymptomatiques et découverts par hasard, la présentation la plus courante est un gonflement palpable des mains ou des pieds. La douleur peut être présente ou non, et certaines sont associées à une fracture pathologique.

Sur le plan radiologique, les enchondromes des mains et des pieds apparaissent comme des lésions lytiques bien définies, présentant une minéralisation de la matrice ponctuée, et peuvent être associés à une expansion osseuse. Ils sont généralement actifs sur la scintigraphie osseuse. (Perera et al. 2017).

- **La maladie d'Ollier et le syndrome de Maffucci :**

La maladie d'Ollier est un trouble du développement caractérisé par de multiples enchondromes dans les os longs des mains, des pieds et des membres. Lorsqu'elle est associée à des hémangiomes des tissus mous ou viscéraux, la maladie est connue sous le nom de syndrome de Maffucci.

L'étiologie n'est pas claire, la plupart des cas étant plutôt sporadiques qu'héritées. La condition se présente généralement dans la petite enfance avec des bosses aux mains et aux pieds, une déformation des membres et/ou des fractures pathologiques. (Perera et al. 2017).



Figure 16:(a) : Radiographie antéro-postérieure de l'index montrant un enchondrome (flèche) dans la phalange moyenne. (b) : IRM coronale pondérée T2 du tibia distal montrant un chondrome fortement minéralisé (flèches).(Perera et al. 2017).



Figure 17:(a) : Radiographie antéro-postérieure de la main droite montrant de multiples enchondromes (flèches) chez un patient atteint de la maladie d'Ollier. (b) : IRM coronale du pied, pondérée T1, montrant de multiples enchondromes (flèches) et un hémangiome des tissus mous (pointes de flèches) chez un patient atteint du syndrome de Maffucci. (Perera et al.2017).

Chapitre 03 :
Les tumeurs osseuses malignes

Les cancers primaires des os comprennent l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et le chondrosarcome. Ils représentent moins de 1 % des cancers diagnostiqués chaque année et sont associés à une morbidité et une mortalité importantes. Il est difficile d'établir un diagnostic en temps utile en raison de la présentation tardive du patient, des symptômes non spécifiques qui imitent les lésions musculo-squelettiques courantes et de la faible suspicion des médecins. La radiographie simple est le test de diagnostic privilégié. (Heymann, 2020).

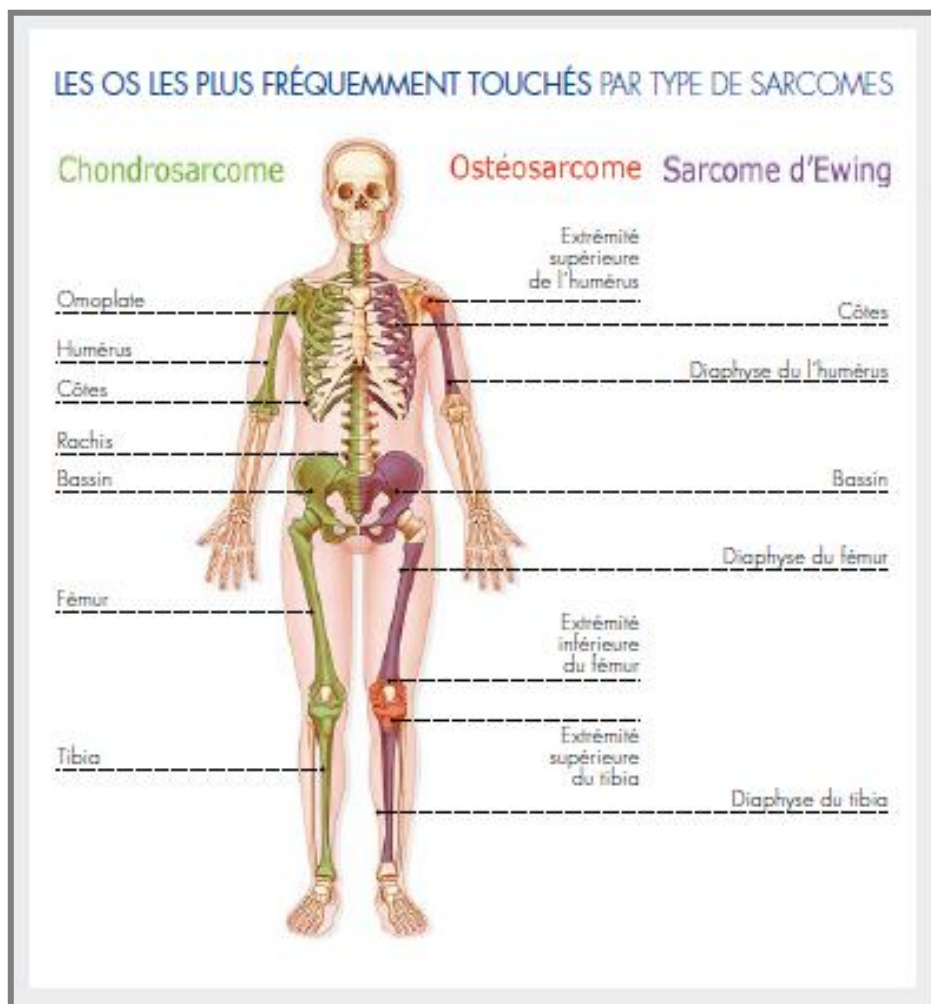


Figure 18: Les os les plus fréquemment touchés par type de sarcomes (Heymann, 2020).

1. L'Ostéosarcome :

1.1. Description :

L'ostéosarcome est une tumeur maligne osseuse primaire non hématologique de l'os et aussi la plus fréquente des sarcomes osseux (Rajiv et Gibbs 2011). Elle se développe dans la grande majorité des cas sur les os longs des membres : l'extrémité inférieure du fémur (os de la cuisse qui relie l'articulation de la hanche à celle du genou), l'extrémité supérieure du tibia (os de la jambe reliant le genou à la cheville) ou encore l'extrémité supérieure de l'humérus (os du bras qui relie l'épaule au coude). Cette tumeur elle présente une incidence estimée à 2 cas/millions par an. Il s'agit de cancers agressifs qui touchent des personnes de tout âge. (Meera et Howard, 2011). Principalement les enfants et les jeunes adultes, car ils se développent à partir des ostéoblastes, des cellules qui participent à la formation des os. (Ritter et Bielack, 2010).

1.2. Épidémiologie :

L'ostéosarcome est un cancer rare, il a une répartition bimodale par âge. Le pic initial se situe dans la tranche d'âge de 10 à 14 ans, ce qui correspond à la poussée de croissance pubertaire. Ce groupe représente la grande majorité des ostéosarcomes primaires. Dans la tranche d'âge de 0 à 14 ans, le taux d'incidence de l'ostéosarcome dans toutes les races et tous les sexes est de 4 cas par an pour un million de personnes (3,5 à 4,6, intervalle de confiance de 95 %). Ce chiffre passe à 5 cas par an par million de personnes (4,6 à 5,6, intervalle de confiance de 95 %) pour la tranche d'âge de 0 à 19 ans. Le prochain pic observable se situe chez les adultes de plus de 65 ans, lorsque l'apparition d'un ostéosarcome est plus susceptible de représenter un cancer secondaire résultant d'une dégénérescence maligne de la maladie de Paget, de sites d'infarctus, etc. Il a été constaté que l'âge du patient est en corrélation avec la survie ; la survie la plus faible se situe chez les personnes âgées. Les taux de mortalité liés à l'ostéosarcome ont diminué de façon constante d'environ 1,3 % par an. Le taux de survie global sur cinq ans est d'environ 68 %, peu importe le sexe. (Stephanie et Brett 2020).

L'ostéosarcome représente environ 2,4% des cancers pédiatriques, ce qui en fait le huitième cancer le plus fréquent chez l'enfant. La leucémie est la plus courante (30%), suivie par les tumeurs malignes du système nerveux central (22,3%), le neuroblastome (7,3%), la tumeur de Wilms (5,6%), le lymphome non hodgkinien (4,5%), le rhabdomyosarcome (3,1%) et rétinoblastome (2,8%). (Giulia et Norman 2009).

1.3. Étiologie :

Bien que l'origine cellulaire des ostéosarcomes semble connue, il existe néanmoins très peu de connaissances sur les causes et les facteurs induisant le développement des ostéosarcomes. Plusieurs hypothèses sur les causes et les facteurs de prédispositions ont été émises à partir d'observations expérimentales ou cliniques : d'une part les hypothèses reposant sur la relation entre la croissance et l'ostéosarcome, d'autre part celles portant sur le développement de l'ostéosarcome suite à une précédente pathologie et enfin celles sur les anomalies cytogénétiques ou épigénétiques. (Navet, 2016).

- **Croissance et ostéosarcome :**

L'âge de survenue au moment de la poussée de croissance pubertaire, la localisation préférentielle de ces tumeurs, ainsi qu'une incidence élevée de l'ostéosarcome chez les individus de grande taille suggèrent une forte corrélation entre croissance osseuse et ostéosarcome (Guinebretiere et al. 2001).

- **Pathologie prédisposant au développement des ostéosarcomes :**

Des prédispositions au développement des ostéosarcomes semblent exister chez des patients atteints de syndromes impactant le remodelage osseux, ou ayant subi une radiothérapie. Parmi ces pathologies, beaucoup sont à tendance pédiatrique ou congénitale telle que le rétinoblastome (Stephanie et Brett 2020), les tumeurs à cellules géantes, la dysplasie fibreuse des os (Hashimoto et Hatori, 2008), et les syndromes de Li-Fraumeni ou de Rothmund-Thomson (Tableau 2). Chez les adultes, la maladie de Paget est également associée à un risque accru de développer un ostéosarcome (Hansen et al. 2006). Par ailleurs, aucune prédisposition génétique familiale n'a été mise en évidence à ce jour.

Tableau 3: Pathologies prédisposant au développement d'un ostéosarcome.

	Causes	Conséquences	Références
Syndrome de Li-Fraumeni	Mutation d'un des allèles du gène TP53	Développement de nombreuses tumeurs	Kundu ZS (2014)
Syndrome de Rothmund-Thomson	Mutation du gène RECQL4	Anomalie osseuse	Kundu ZS (2014)
Dysplasie fibreuse	Mutation du gène GNAS1	Ostéogène immature	Kundu ZS (2014)
Tumeur a cellules géantes	Inconnue	Tumeur bénigne	(K. Hashimoto, M. Hatori, 2008),
Rétinoblastome	Mutation du gène RB1	Tumeurs maligne de rétine, ostéosarcome dans 50% des cas.	(Prater, S. Brett McKeon, B. (2019)
Maladie de Peget	Inconnue	Dérèglement du remodelage osseux.	(K. Hashimoto, M. Hatori, 2008),

- **Ostéosarcomes et anomalies cellulaires :**

Actuellement aucune anomalie moléculaire (génétique) spécifique n'est associée au diagnostic de l'ostéosarcome contrairement à d'autres cancers comme le sarcome d'Ewing, qui correspond à une recombinaison chromosomique (Riggi et al. 2005).

En effet, l'analyse des caryotypes de ces tumeurs révèle une grande complexité et hétérogénéité dans les altérations génétiques pouvant toucher l'ostéosarcome, comme des duplications ou des réarrangements chromosomiques. Cependant, bien qu'aucun profil type n'ait pu être établi, des altérations récurrentes touchent des gènes impliqués notamment dans le contrôle du cycle cellulaire (phase G1-S en particulier) (López-Guerrero et al. 2004).

Parmi ces altérations, les plus courantes touchent les loci des gènes TP53 (50% des cas) et RB1 (70% des cas) (Sandberg et Bridge 2003). D'autres gènes sont également touchés dans une moindre mesure, c'est le cas des gènes MDM2 (Murine Double Minute 2) et CDK4 (Cyclin-Dependent Kinase 4) qui sont amplifiés, et qui accélèrent ainsi la transition G1-S. Enfin, un certain nombre de « proto-oncogènes » peuvent être surexprimés comme les gènes c-Myc (85% des ostéosarcomes), AP-1 (70%) et c-Kit (80%) (Wu et al. 2012).

L'ensemble de ces dégénération conduit à des modifications des capacités prolifératives et de différenciation des cellules tumorales. De façon générale, la présence de ces différentes altérations, comme celle de TP53 (Chen et al. 2016) est corrélée avec l'agressivité des tumeurs et la survie des patients.

En plus des altérations chromosomiques et cytogénétiques, de nombreuses modifications épigénétiques ont été observées dans l'ostéosarcome (Cui et al. 2011).

Ces modifications sont principalement des hyper- ou hypo-méthylations des promoteurs de gènes impliqués dans des processus tels que la prolifération, l'apoptose, la différenciation ou le cycle cellulaire.

Pour résumer, l'ostéosarcome ne résulte pas d'une anomalie génétique particulière, mais est la conséquence d'une multitude de facteurs qui restent encore à préciser.

1.4. Anatomopathologie :

1.4.1 Macroscopique :

Ces tumeurs sont hétérogènes, avec des zones denses osseuses et hyper vascularisées. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont habituels.

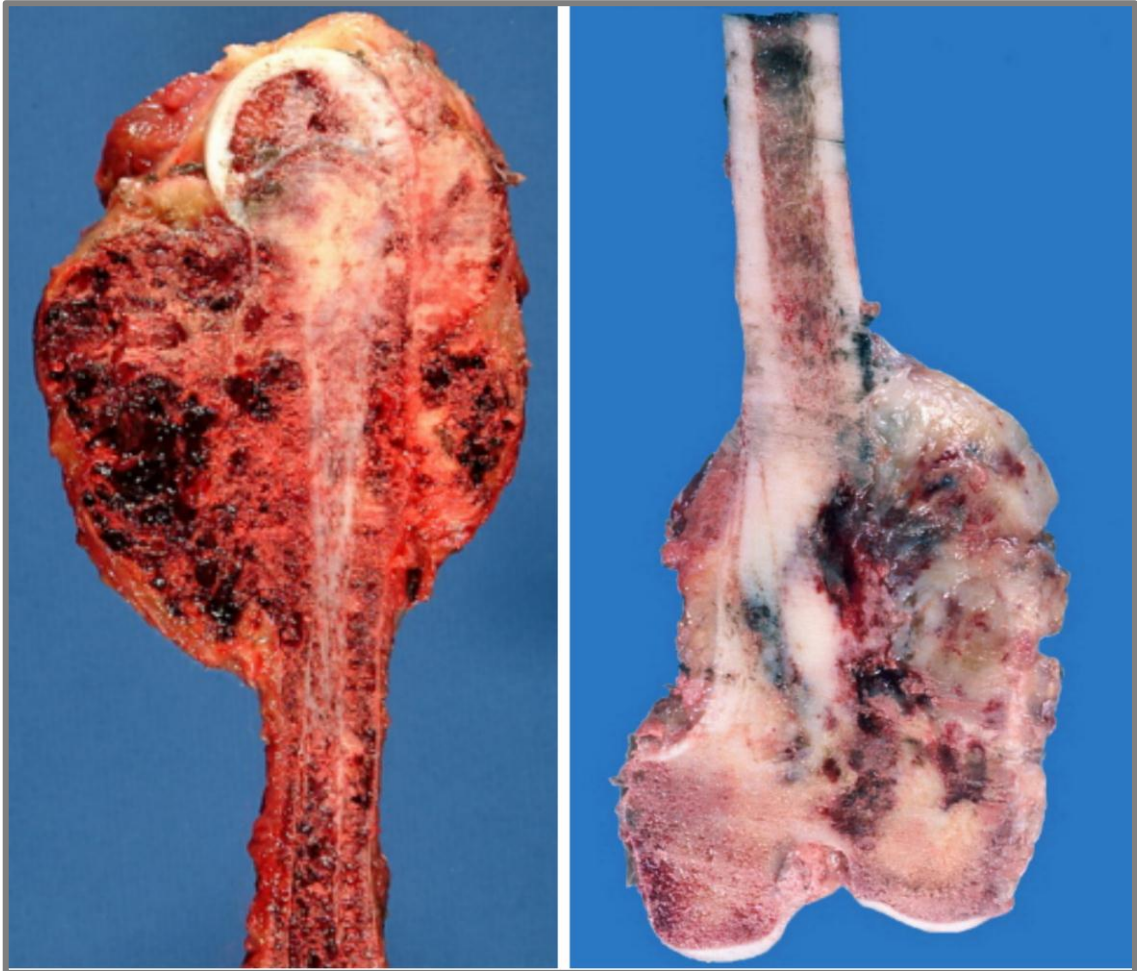


Figure 19: : Ostéosarcome impliquant une métaphyse fémorale distale. La tumeur a provoqué une destruction importante du cortex produisant une masse de tissus mous volumineuse avec des foyers d'hémorragie et de nécrose. (Webpathology 2020).

1.4.2. Microscopique :

Le terme « ostéosarcome » désigne le nom générique d'une famille de tumeurs présentant une grande variété de lésions distinctes par leur présentation clinique et radiographique, leur aspect microscopique et leur évolution. Ces nombreux profils conduisent à définir l'ostéosarcome comme une tumeur très hétérogène variée (Guinebretiere et al. 2001).

La caractéristique déterminante de l'ostéosarcome est la production d'ostéoïdes. En outre, l'ostéosarcome peut être divisé en plusieurs sous-types en fonction de caractéristiques histopathologiques et cliniques. Plus largement, les tumeurs peuvent être divisées en deux catégories : celles qui se développent dans l'os (intramédullaires) et celles qui se développent à la surface de l'os (Aaron et Yusuke .2009). La plupart des ostéosarcomes intramédullaires

sont très malins et surviennent le plus souvent à l'adolescence (Aaron et Yusuke .2009). En revanche, la plupart des ostéosarcomes qui surviennent à la surface de l'os ont tendance à être moins agressifs et contiennent des cellules bien ou modérément bien différenciées.

Les tumeurs d'ostéosarcome intramédullaire sont généralement localisées dans la partie métaphysaire des os longs, la majorité des tumeurs se produisant dans le fémur distal et le tibia proximal. Ces tumeurs peuvent présenter des éléments prédominants de différenciation ostéoblastique, chondroblastique ou fibroblastique. (Aldis et Darren, 2019). L'ostéosarcome est caractérisé par des cellules tumorales de type ostéoblaste qui produisent un champ désorganisé de tissus calcifiés, y compris des ostéoïdes et des os. Les ostéosarcomes peuvent être très cellulaires, avec une faible production d'ostéoïdes, ou peu cellulaires, avec une matrice ostéoïde abondante et calcifiée. Des cellules tumorales inhabituelles ou indifférenciées sont fréquemment présentes dans les tumeurs ostéosarcomatiques, tout comme les foyers de cartilage néoplastique ou de tissu fibreux. Cela peut entraîner un diagnostic erroné de chondrosarcome ou de fibrosarcome dans des échantillons pathologiques mal prélevés. (Aldis et Darren, 2019).

1.4.3. Classification :

Pour illustrer hétérogénéité des ostéosarcomes, l'OMS définit 3 sous-types d'ostéosarcomes conventionnels bien qu'il en existe de nombreuses formes bien plus rares et variées (Guinebretiere et al. 2001).

- **l'ostéosarcome ostéoblastique :**

Formé de cellules tumorales de type ostéoblastique produisant une matrice ostéoïde, il est le plus fréquent des ostéosarcomes.

Environ 50% des ostéosarcomes présentent la production d'ostéoïdes comme matrice dominante et peuvent être classés comme ostéosarcomes ostéoblastiques. L'ostéoïde se dépose sous forme de réseau anastomosé de délicates trabécules (rose clair) dont certaines sont minéralisées (rose foncé). L'espace entre les trabécules est rempli de cellules tumorales avec des noyaux hyperchromatiques irréguliers et une activité mitotique accrue. (Figure 20).

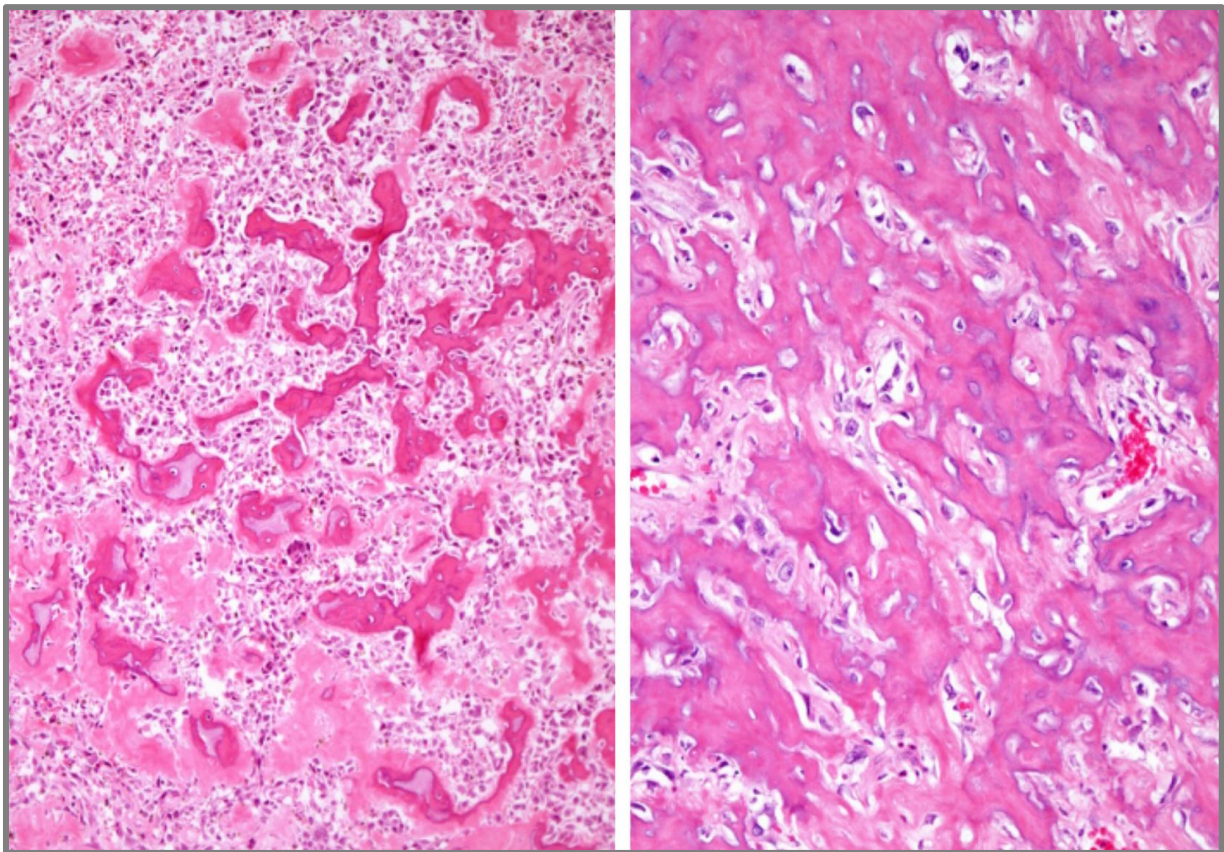


Figure 20: Observation microscopique d'un ostéosarcome ostéoblastique (Webpathology 2020).

- **l'ostéosarcome fibroblastique :**

Formé de cellules indifférenciées de morphologie fibroblastique.

Environ 25% des ostéosarcomes sont constitués principalement de cellules tumorales fusiformes et peuvent être classés comme ostéosarcome fibroblastique. La production d'ostéoides est minimale et observée de manière focalisée ; bien que dans ce cas, la matrice ostéoïde ait été facilement trouvée. Les ostéosarcomes fibroblastiques sont très vasculaires et peuvent ressembler à des hémangiopéricytomes (Figure 21).

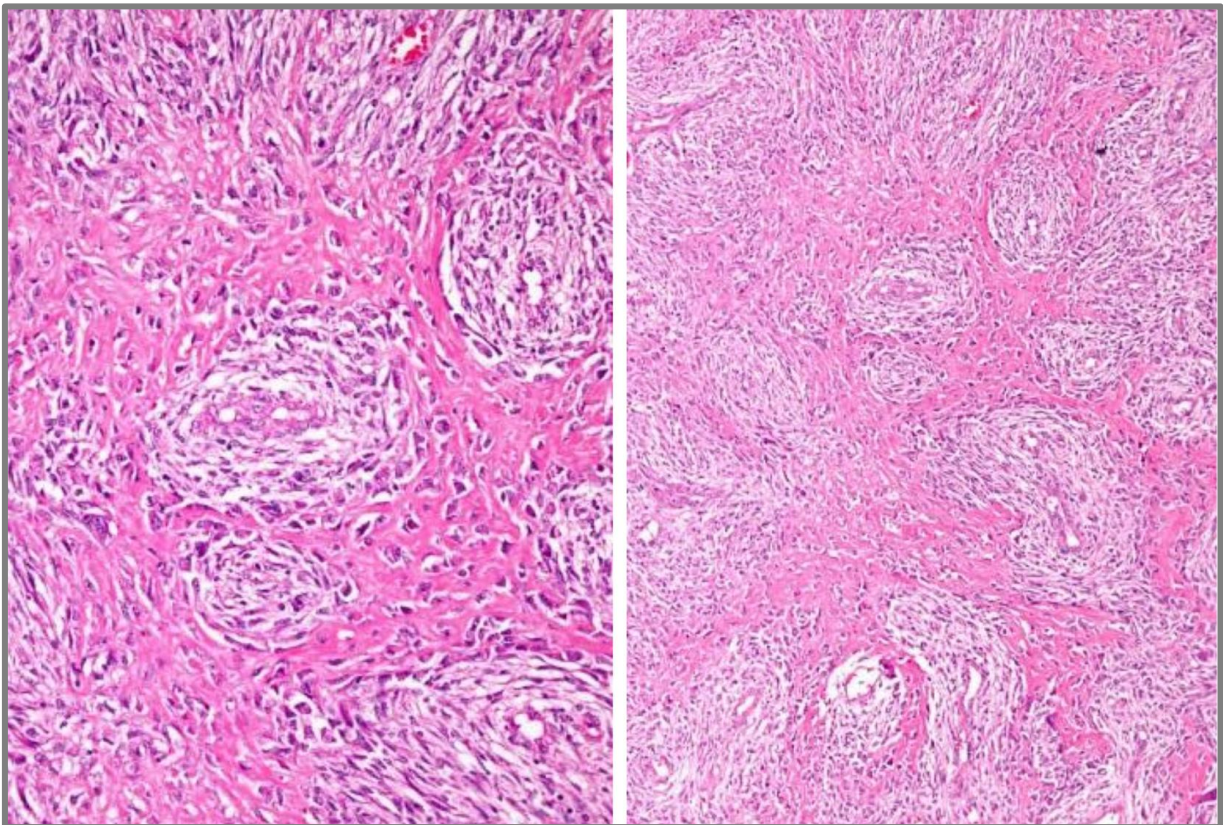


Figure 21: Observation microscopique d'un ostéosarcome fibroblastique (Webpathology 2020).

- **l'ostéosarcome chondroblastique :**

Il est formé par des amas de cellules peu différenciées produisant une matrice cartilagineuse.

Dans les ostéosarcomes chondroblastiques, les zones cartilagineuses sont souvent disposées en lobules. Le centre des lobules est moins cellulaire que la périphérie (illustré en bas à gauche). Des îlots de matrice ostéoïde sont visibles dans le cartilage. La périphérie des zones cartilagineuses montre de la condensation et du broyage des cellules tumorales. (Figure 22).

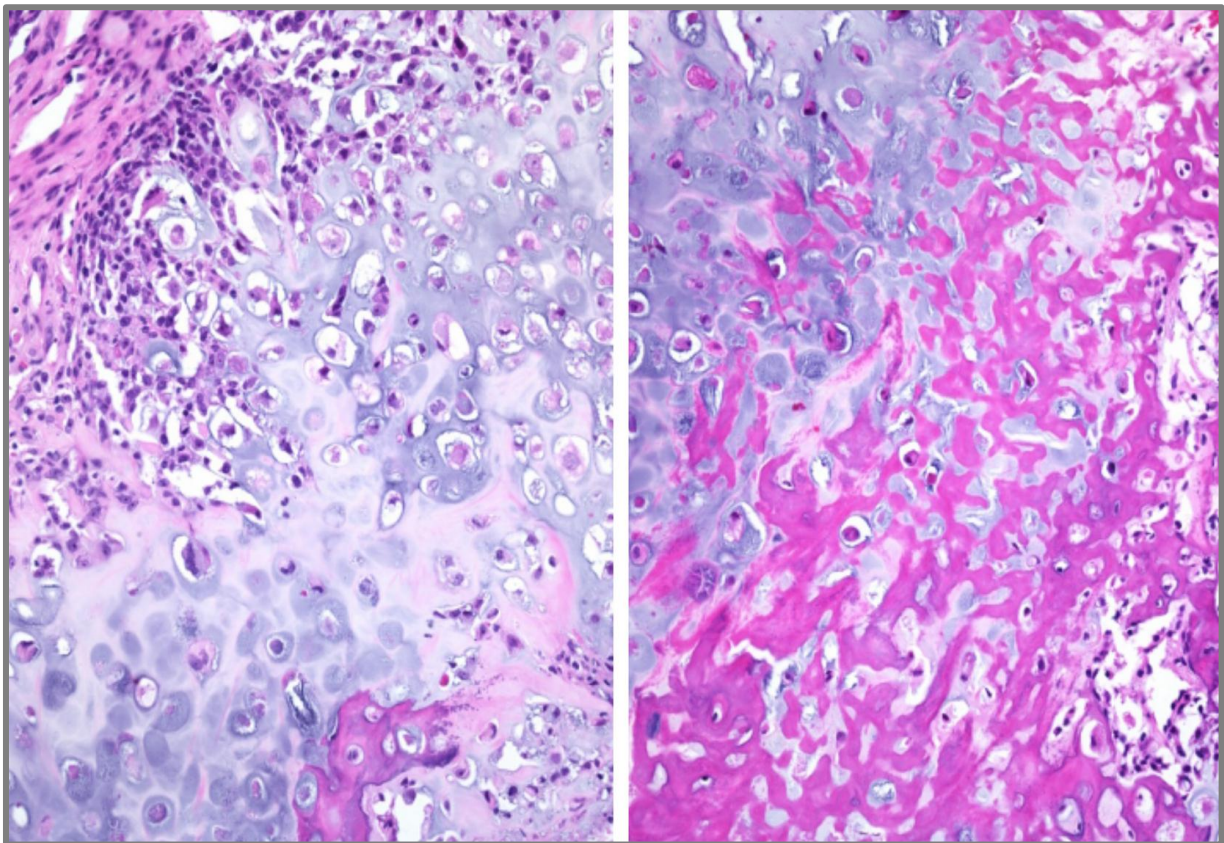


Figure 22: Observation microscopique ostéosarcome chondroblastique (Webpathology 2020).

Malheureusement, la classification histopathologique n'a que peu ou pas de signification pronostique. Les ostéosarcomes peuvent également être divisés en sous-groupes sclérotiques et lytiques, mais cela non plus n'a aucune valeur pour le pronostic clinique. Actuellement, plus de 80% des patients atteints d'ostéosarcome appendiculaire sans métastases à distance deviendront des survivants à long terme (Martin et al. 2012).

1.5. Physiologie :

1.5.1 Des gènes dérégulés dans les ostéosarcomes :

- **Gènes suppresseurs de tumeurs :**

L'expression anormale des gènes suppresseurs de tumeurs est liée à la dérégulation de la prolifération et de la différenciation des cellules, ce qui entraîne l'apparition et la progression des tumeurs osseuses.

Les effets antitumoraux p53 sont médiés par l'activation de p21, qui inactive les kinases dépendantes de la cycline CDK pendant la période G1/S, causant un arrêt du cycle cellulaire. Systématiquement, l'inactivation p53 active la différenciation des ostéoblastes (Lengner et al. 2006). P53 active également la protéine proapoptotique Bax. Par conséquent, les mutations en p53 sont souvent impliquées dans l'augmentation de la survie cellulaire (Broadhead et al. 2011). Cependant, l'analyse de souris déficientes en p53 montre clairement que p53 est liée aux tumeurs osseuses primitives. La délétion ou la réduction au silence de p53 par l'ostéoblaste entraîne des ostéosarcomes. En outre, la suppression homozygote de p53 induit une triple augmentation de l'ostéosarcome. P53 est régulé négativement par la MDM2, qui agit en induisant l'ubiquitination et la dégradation de p53. La MDM2 est constamment surexprimée dans l'ostéosarcome (Heymann, D 2014).

Le gène suppresseur de tumeur Rb est un modulateur important de la différenciation des ostéoblastes, et peut donc être impliqué dans la tumorigenèse osseuse. Diverses mutations de perte de fonction dans le gène Rb augmentent l'incidence des ostéosarcomes (Heymann, D 2014). Plus précisément, la perte de pRB dans les ostéoblastes entraîne une prolifération accrue et le développement d'ostéosarcomes (NgAJ et al. 2012) par des mécanismes complexes. Le produit du gène Rb régule le cycle cellulaire en se liant au facteur de transcription E2F, ce qui entraîne son inactivation et l'arrêt du cycle cellulaire G1, tandis que l'ablation du pRB provoque le cycle cellulaire dans les cellules quiescentes (Sage et

al.2003). Ainsi, l'inactivation du RB entraîne une perte de sortie du cycle cellulaire, ce qui entraîne une croissance initiale de la tumeur. Pendant la transition G1/S, la cycline D1 se complexifie avec la CDK4 et les phosphorylates RB, ce qui entraîne son inactivation, permettant ainsi la progression du cycle cellulaire. Des niveaux élevés d'expression de CDK4 ont été trouvés dans l'ostéosarcome, ce qui pourrait contribuer à la tumorigenèse. En plus de contrôler le cycle cellulaire, la Rb module la différenciation des ostéoblastes (Berman et al. 2008). RB interagit physiquement avec RUNX2 et agit comme un coactivateur transcriptionnel qui favorise la différenciation terminale, et non précoce, des ostéoblastes (Thomas et al. 2001). Par conséquent, la perte de RB bloque la différenciation tardive des ostéoblastes, ce qui explique pourquoi la perte de fonction de Rb contribue à la genèse de l'ostéosarcome, (Lee et al. 2006) Cependant, l'ablation de Rb ne suffit pas à elle seule à induire un ostéosarcome. En effet, l'activité tumorigène de Rb est liée à la mutation p53 (Walkley et al. 2008), ce qui indique que la mutation Rb est en synergie avec la mutation p53 pour induire un ostéosarcome chez la souris. Selon ce concept, la perte de Rb et de p53 dans les cellules ostéoprogénitrices déclenche la formation d'ostéosarcomes in vivo (Berman et al. 2008) et la réduction de l'expression de Rb dans les lignées cellulaires d'ostéosarcomes déficientes en p53 favorise la tumorigenèse (Calo E et al.2010).

Selon ce concept, la perte de Rb et de p53 dans les cellules ostéoprogénitrices déclenche la formation d'ostéosarcomes in vivo (Berman et al. 2008) et réduit l'expression de Rb dans les lignées cellulaires p53-déficientes en ostéosarcomes favorise la tumorigenèse (Calo et al.2010).

1.5.2 Oncogènes :

Les protéines FOS et JUN sont toutes deux régulées à la hausse dans les ostéosarcomes de haut grade et sont oncogènes dans les sarcomes osseux. La surexpression des c-Fos dans les ostéoblastes entraîne une accélération de l'entrée en phase S en raison de l'augmentation de la cycline D1, de la cycline E et des CDK 2, 4 et 6 et de la dérégulation de l'activité de la cycline A/E-CDK2, ce qui entraîne une croissance cellulaire incontrôlée, une diminution de l'expression des marqueurs tardifs du phénotype des ostéoblastes et le développement d'ostéosarcomes (Pierre et al., 2015). L'activité tumorigène du c-Fos dépend de la kinase S6 régulée par le facteur de croissance RSK2, et la stabilisation du c-Fos dépendante de RSK2 est essentielle pour la formation d'ostéosarcomes. L'ostéosarcome

induit par c-Fos chez dépend également de l'état de phosphorylation N-terminal de c-Jun⁵², et la co-expression de c-Jun augmente l'oncogénèse induite par Fos *in vivo* (David et al. 2005). c-Jun est régulé à la hausse dans les ostéosarcomes et la régulation à la baisse de c-Jun entraîne l'apoptose des cellules d'ostéosarcome (Fromigué et al. 2008).

L'expression de c-MYC, le produit de l'oncogène Myc, est augmentée chez certains patients atteints d'ostéosarcome et sa surexpression dans les cellules mésenchymateuses conduit à l'ostéosarcome (WuX et al. 2012). Conformément au rôle du c-Myc dans le développement des tumeurs osseuses, l'inactivation génétique du Myc entraîne une diminution de la prolifération cellulaire et de la différenciation des ostéoblastes. En outre, l'adénovirus c-Myc antisens recombinant augmente la sensibilité des cellules d'ostéosarcome humain à la chimiothérapie (Shimizu et al. 2010).

L'oncogène Met est souvent surexprimé dans les ostéosarcomes humains⁶¹. Met code le récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et la surexpression du Met convertit les cellules dérivées de l'os en cellules d'ostéosarcome en soutenant l'auto-renouvellement des progéniteurs ostéogènes et en inhibant la différenciation terminale des ostéoblastes (Dani et al. 2012). De façon constante l'inhibition de l'activité de la kinase du MET permet aux cellules surexprimés de progresser vers la différenciation ostéoblastique et d'inhiber la croissance des ostéosarcomes (Sampson et al. 2011).

1.5.3. Pronostic :

Les patients atteints d'ostéosarcomes non métastatiques des extrémités ont un taux de survie à 5 ans de 70 à 80 %. Les patients présentant des métastases au moment du diagnostic ou un ostéosarcome récurrent ont un taux de survie à 5 ans de 20 à 30 %. Dans les sous-types d'ostéosarcomes, le taux de survie à 5 ans est de 52,6 % pour le grade élevé, de 85,9 % pour la parostéale et de 17,8 % pour les sous-types de Paget. Pour les patients atteints d'ostéosarcome, le taux de survie à 5 ans est de 60 % pour les moins de 30 ans, 50 % pour les 30-49 ans et 30 % pour les plus de 50 ans. Parmi les facteurs de mauvais pronostic, citons la maladie de Paget, l'histologie télangiectatique, une phosphatase alcaline sérique élevée, une nécrose tumorale minimale après la chimiothérapie, une atteinte des os craniofaciaux (pas de la mâchoire) ou des vertèbres, une tumeur multifocale et la perte de l'hétérozygotie du gène RB. Les facteurs de pronostic favorables sont le jeune âge (enfant ou jeune adulte), la femme, une

tumeur sur un bras ou une jambe (au lieu de la hanche), une tumeur complètement résécable, des niveaux normaux de phosphatase alcaline et de lactate déshydrogénase (LDH) dans le sang et une bonne réponse à la chimiothérapie. (Liu, 2018).

2. Le sarcome d'Ewing

2.1. Description

Le sarcome d'Ewing est une petite tumeur maligne à cellules bleues rondes qui est la deuxième plus fréquente des malignités osseuses primaires chez les enfants et les adolescents. Il touche généralement les individus au cours des trois premières décennies de leur vie. Les os tubulaires longs sont les plus courants, le fémur (25 %) étant le plus courant, suivi du tibia, du péroné, de la ceinture pelvienne et des côtes. Bien que souvent décrite comme une lésion diaphysaire, l'atteinte métadiaphysaire et métaphysaire est deux fois plus fréquente. (Rajiv et gibbs, 2012).

2.2. Épidémiologie :

Le sarcome d'Ewing représente la troisième tumeur osseuse la plus courante (après l'ostéosarcome et le chondrosarcome), la deuxième tumeur osseuse la plus courante chez les enfants et les adolescents, et la tumeur osseuse la plus mortelle. Le sarcome d'Ewing a une incidence annuelle de 1 à 2 cas par million, 0,3 cas par million chez les enfants de moins de 3 ans, 4,6 cas par million chez les adolescents de 15 à 19 ans, 2,6 cas par million chez les femmes et 3,3 cas par million chez les hommes. Dans l'ensemble, 27 % des cas surviennent au cours de la première décennie de la vie, 64 % des cas au cours de la deuxième décennie et 9 % des cas au cours de la troisième décennie. Avec un âge moyen de 15 ans au moment du diagnostic et une légère prédilection masculine (rapport homme/femme de 1,6:1), le sarcome d'Ewing semble toucher plus fréquemment les Blancs que les Asiatiques (en particulier les Japonais) et les Noirs. (Liu, 2018).

2.3. Étiologie :

L'étiologie du sarcome d'Ewing reste inconnue. Bien que la plupart des cas soient associés à des anomalies génétiques reproductibles telles que des translocations, la plupart semblent être de nature sporadique car aucun lien héréditaire n'a été trouvé. De même, une association avec des facteurs environnementaux reste à démontrer. (Moore et al. 2014)

2.4. Anatomopathologie :

Le sarcome d'Ewing est un prototype du groupe de tumeurs à "petites cellules rondes". Il est composé de feuillets de petites cellules ayant un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé. Le cytoplasme est peu abondant, éosinophile, et contient généralement du glycogène, qui est détecté par la coloration périodique de Schiff à l'acide et est dégradable par diastase. Les noyaux sont ronds, avec une chromatine finement dispersée, et un ou plusieurs minuscules nucléoles. On observe également la formation occasionnelle de rosettes. Les tumeurs de la famille Ewing ne produisent aucune matrice. Cette tumeur se nécrose fréquemment et les cellules viables résiduelles présentent une distribution "périthéliomateuse" ou périvasculaire. Rarement, les cellules de la famille des tumeurs d'Ewing peuvent être de grande taille, avec une membrane nucléaire irrégulière et des nucléoles proéminents. Les cellules tumorales de la famille Ewing présentent une expression membranaire de CD99 ou de MIC2 en immunohistochimie. Il a été démontré que l'anticorps contre le FLI1, qui est centré dans le noyau des cellules tumorales, est spécifique de la famille de tumeurs Ewing. Selon le degré de différenciation neuroectodermique, les cellules tumorales peuvent également exprimer l'énolase spécifique aux neurones, la synaptophysine et la protéine S-100.

L'immunohistochimie est essentielle car la famille des petites cellules rondes est assez vaste et comprend les lymphomes non hodgkiniens, les neuroblastomes, les rhabdomyosarcomes, les chondrosarcomes mésenchymateux, les rétinoblastomes (Rb) et les petites cellules rondes desmoplastiques. D'autres tumeurs peuvent également présenter des petites cellules rondes, à savoir les ostéosarcomes, les sarcomes synoviaux, les tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique et les mélanomes. Bien que le CD99 présente une nette et forte positivité membranaire dans les tumeurs de la famille Ewing, il peut également être positif dans d'autres tumeurs, à savoir les lymphomes lymphoblastiques, les rhabdomyosarcomes, les sarcomes synoviaux, les chondrosarcomes mésenchymateux, la composante blastique de la tumeur de Wilms et, rarement, les tumeurs desmoplastiques à

petites cellules rondes. Un panel de colorants immunohistochimiques est donc utilisé pour parvenir à un diagnostic définitif. Comme indiqué ci-dessus, le CD99, le FLI1 et l'énolase spécifique des neurones seraient positifs dans le sarcome d'Ewing. (Desai et Jambhekar, 2010)



Figure 23 : Photographie d'un spécimen brut montrant une masse tumorale mal définie agrandissant la cavité médullaire avec un épaissement cortical. (Webpathology 2020).

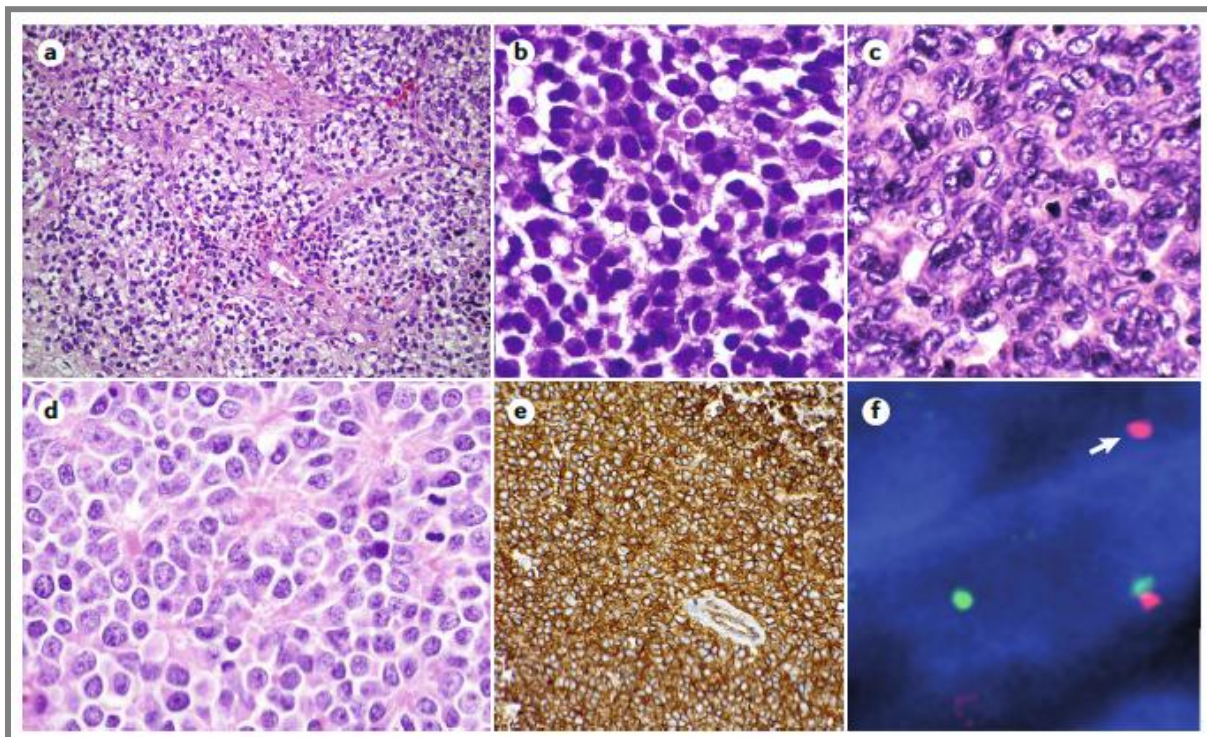


Figure 24: Histomorphologie du sarcome d'Ewing. Il présente un aspect diffus et vaguement lobulaire (panneau a,b,c,d avec différent grossissement. (e) : Biopsie montrant une expression diffuse et intense de CD99 dans la membrane plasmique par coloration immunohistochimique. (f) : un réarrangement des gènes EWSR1 par hybridation in situ par fluorescence (flèche) avec une sonde EWSR1 à rupture (Grünewald, et al., 2018).

2.5. Physiologie :

Sur le plan cytogénétique, il existe un petit nombre de translocations caractéristiques et reproductibles associées aux tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing. Tous impliquent le gène EWS sur le chromosome 22, qui code une protéine de liaison de l'ARN, dont le rôle exact dans la fonction cellulaire est inconnu. Elle est ensuite régulée à la hausse par des translocations avec la famille ETS de gènes de facteurs de transcription, le plus courant étant le FLI1 sur le chromosome 11. Cette translocation $t(11; 22)(q24; q12)$ produit le gène de fusion EWS-FLI1 que l'on trouve dans environ 85 % des tumeurs d'Ewing. La translocation suivante, la plus courante, est la translocation $t(21; 22)(q22; q12)$ de

Le gène EWS-ERG trouvé dans 5 à 10 % des cas. D'autres translocations beaucoup plus rares ont également été signalées, notamment EWS-ETV1, EWS-FEV et EWS-EIAF, entre autres translocations et anomalies cytogénétiques. À l'heure actuelle, la valeur pronostique d'une translocation par rapport à un autre reste controversé. Certaines études ont

suggéré un meilleur pronostic avec la translocation EWSFLI1, bien que d'autres aient constaté qu'il n'y avait pas de différence discernable en termes de phénotype ou de pronostic. Actuellement, ces translocations sont déterminées par l'utilisation de méthodes d'hybridation fluorescente in situ (FISH) et de réaction en chaîne de la transcriptase polymérase inverse (RT-PCR). Ces deux méthodes peuvent être utilisées pour détecter la présence de micrométastases dans les biopsies de moelle osseuse obtenues à des fins de stadification.

L'avantage de la FISH est qu'elle s'est avérée plus sensible et plus spécifique que la RT-PCR, mais les techniques sont complémentaires. Bien que les translocations EWS restent très sensibles et spécifiques pour la famille des tumeurs d'Ewing, il est important de noter qu'elles ont été signalées dans d'autres tumeurs également, ce qui souligne l'importance du consensus entre les caractéristiques microscopiques, immunohistochimiques et moléculaires dans le diagnostic du sarcome d'Ewing. (Moore et Haydon, 2014).

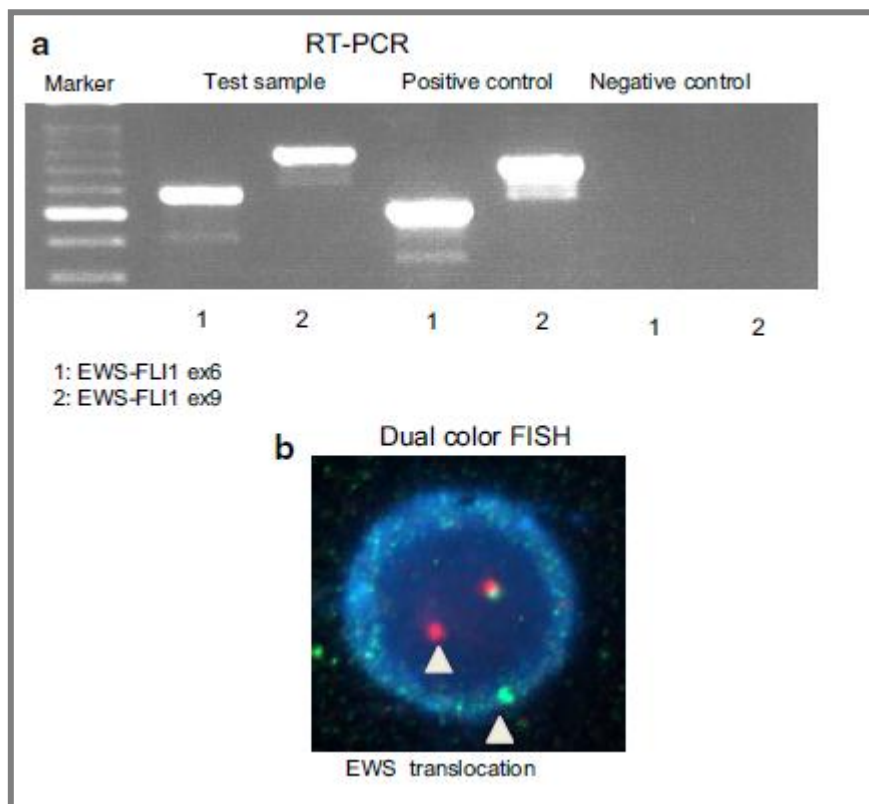


Figure 25:(a) RT-PCR. La voie de gauche comporte un marqueur, montrent respectivement les échantillons de test, les contrôles positifs et les contrôles négatifs. (b) FISH. Cellule anormale qui a été hybridée avec la sonde de réarrangement bicolore Vysis LSI EWSR1 (22q12). (Ozaki, 2015).

2.6. Pronostic :

Le taux de survie global des patients atteints d'une maladie localisée (qui représente 80% des cas) est de 60 à 70 %, et celui des patients atteints d'une maladie métastatique (généralement au niveau des poumons, du crâne, de la plèvre ou du système nerveux central [SNC]) est inférieur à 25 %, après avoir subi une chimiothérapie. Par rapport à l'ostéosarcome (53,9 %) et au chondrosarcome (75,2 %), le taux de survie relatif à 5 ans pour le sarcome d'Ewing est de 50,6 %.

Les facteurs de pronostic défavorables comprennent un stade élevé, une extension directe dans les tissus mous, l'aneuploïdie, les métastases, une tumeur grossièrement viable après la chimiothérapie, un éventuel filigrane (brins bicellulaires de tissu séparés par un stroma vasculaire filamenteux), une augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH), une surexpression de la protéine p53, l'expression de Ki-67, une perte de 16q et une forte expression de la glutathion S-transférase microsomale. (Liu, 2018).

3. Chondrosarcome :

3.1. Description :

Le chondrosarcome est une tumeur mésenchymateuse maligne caractérisée par des cellules différenciées produisant une matrice chondroïde. Contrairement à l'ostéosarcome et au sarcome d'Ewing, il s'agit généralement d'une tumeur maligne de l'âge adulte, la plupart des cas survenant chez des patients de plus de 40 ans. Les chondrosarcomes primaires sont des néoplasmes qui surviennent de novo à partir d'un os normal. Les chondrosarcomes secondaires surviennent le plus souvent dans le cadre d'une tumeur cartilagineuse bénigne préexistante sous-jacente, comme les enchondromes, les enchondromatoses multiples et les exostoses héréditaires multiples. Ils peuvent toutefois aussi se produire dans des conditions telles que la maladie de Paget, la dysplasie fibreuse, l'os irradié, le chondroblastome et, bien qu'extrêmement rares, les kystes osseux unicaméraux et la chondromatose synoviale. D'un point de vue anatomique, la majorité des cas se produisent dans le bassin, la ceinture de hanche et la ceinture d'épaule. La profondeur anatomique de ces lésions conduit souvent à un diagnostic tardif, ce qui peut entraîner un pronostic plus défavorable. Le plus souvent, le

symptôme présenté est une douleur directement référible au site de la lésion. Souvent, une masse palpable peut être appréciée comme grandissant tout en provoquant un effet de pression externe conduisant à la douleur. Une atteinte neurovasculaire est peu fréquente. (Rajiv et gibbs, 2012).

3.2. Epidémiologie :

Le chondrosarcome représente environ 20 % des néoplasmes osseux malins primaires, et son incidence annuelle est estimée à 1-10 pour 200 000. Le chondrosarcome touche généralement les personnes âgées de 45 ans (fourchette 40-70) et présente une prédilection masculine (2:1). Environ 16 % des cas de chondrosarcomes surviennent chez des patients de moins de 20 ans, et < 10 % concernent des enfants, avec une issue rapidement fatale. (Liu, 2018).

3.3. Etiologie :

La signalisation du hérisson a été impliquée dans le développement de lésions cartilagineuses bénignes et malignes. Des expériences de blocage de la signalisation hedgehog, *in vitro* et *in vivo*, ont montré une diminution de la croissance des chondrosarcomes. Les altérations p53 et RB semblent plus corrélées avec les chondrosarcomes de haut grade, avec environ 96% d'implication de l'un ou l'autre. À l'appui de ce constat, des amplifications de 12q13 et une perte de 9p21, toutes deux associées aux voies p53, sont observées de manière constante dans les chondrosarcomes. La perte d'INK4, qui inhibe le cycle cellulaire en provoquant un arrêt au niveau de G1, a également été associée à une augmentation du grade histologique. La CDK4 a également été impliquée comme un moteur de la chondrosarcomagénèse, et son élimination par les ARN en épingle à cheveux courte a entraîné une diminution de la formation de colonies en culture. Certains chercheurs ont suggéré une composante épigénétique dans la pathogenèse du chondrosarcome. Cette hypothèse a été étayée par la démonstration de l'induction de la différenciation par les inhibiteurs d'histone désacétylases *in vitro*. D'autres travaux portant sur les différences entre le cartilage bénin et la progression du cartilage malin de bas grade à haut grade pourraient fournir encore plus d'indices sur l'origine de ce groupe de tumeurs. (Rajiv et gibbs, 2012).

3.4. Anatomopathologie :

3.4.1. Les observations macroscopiques :

Les chondrosarcomes sont des tumeurs de grande taille, généralement supérieures à 4 cm. Ils présentent une surface lobulaire translucide, bleu-gris ou blanche, correspondant à la présence de cartilage hyalin. Il peut y avoir des zones contenant du matériel myxoïde ou mucoïde et des modifications kystiques. Des zones crayeuses jaune-blanc de dépôt de calcium sont couramment présentes (minéralisation). On peut observer une érosion et une destruction dans les tissus mous.



Figure 26:Spécimen d'hémipectomie d'un patient. Notez la masse cartilagineuse bien circonscrite juxtaposée à la masse charnue beaucoup plus importante de chaque côté du bassin (Webpathology 2020).

3.4.2. Observations microscopiques :

Les chondrosarcomes présentent une abondante production de matrice cartilagineuse bleu-gris. Des lobules de cartilage de forme irrégulière, de taille et de forme variables, sont présents. Des bandes fibreuses séparent ces lobules ou imprègnent les travées osseuses. On trouve souvent des zones calcifiées suggérant la présence d'un enchondrome préexistant. Les chondrocytes sont atypiques, de taille et de forme variables et contiennent des noyaux hyperchromatiques volumineux. On observe fréquemment une binucléation. La liquéfaction

de la matrice chondroïde ou les modifications myxoides sont une caractéristique commune des chondrosarcomes. On peut observer des nécroses et des mitoses. On observe souvent une perméation dans l'os cortical et l'espace médullaire avec emprisonnement des travées osseuses.

La classification des chondrosarcomes est essentielle et utile pour prédire le comportement histologique. Les chondrosarcomes sont divisés en trois grades en fonction de leur histopathologie :

- **Grade I** : Considéré comme de bas grade (localement agressif), également appelé tumeur cartilagineuse atypique. Les lésions de grade I ressemblent souvent de près au cartilage normal ou à l'enchondrome bénin. Dans ce cas, la distinction entre bénin et malin dépend souvent de la démonstration d'un "modèle de perméation du chondrosarcome" où la tumeur s'infiltré par la cavité médullaire au lieu d'être confinée par l'architecture native. Le chondrosarcome de grade I est modérément cellulaire et contient des noyaux hyperchromatiques et volumineux de taille uniforme.
- **Les tumeurs de grade II** contiennent un degré plus élevé d'hyperchromie de l'atypie nucléaire et de taille nucléaire et sont plus cellulaires. On peut y trouver des mitoses.
- **Les tumeurs de grade III** sont plus pléomorphiques et atypiques que les chondrosarcomes de grade II. Les mitoses sont plus faciles à détecter. Les cellules à la périphérie des lobules sont moins différenciées et se gondolent.

Le quatrième groupe de chondrosarcomes, qui est considéré comme grade IV, représente les chondrosarcomes dédifférenciés et représente 10 % de tous les chondrosarcomes. La dédifférenciation se produit dans un petit sous-ensemble de patients et se définit histologiquement par la présence d'une tumeur de haut grade, souvent spinocellulaire ou pléomorphe, sans matrice cartilagineuse significative. Le chondrosarcome dédifférencié est, par définition, un néoplasme de haut grade avec un pronostic inférieur.

D'autres types de chondrosarcomes moins courants sont les chondrosarcomes mésenchymateux et à cellules claires. (Limaiem et al. 2020).

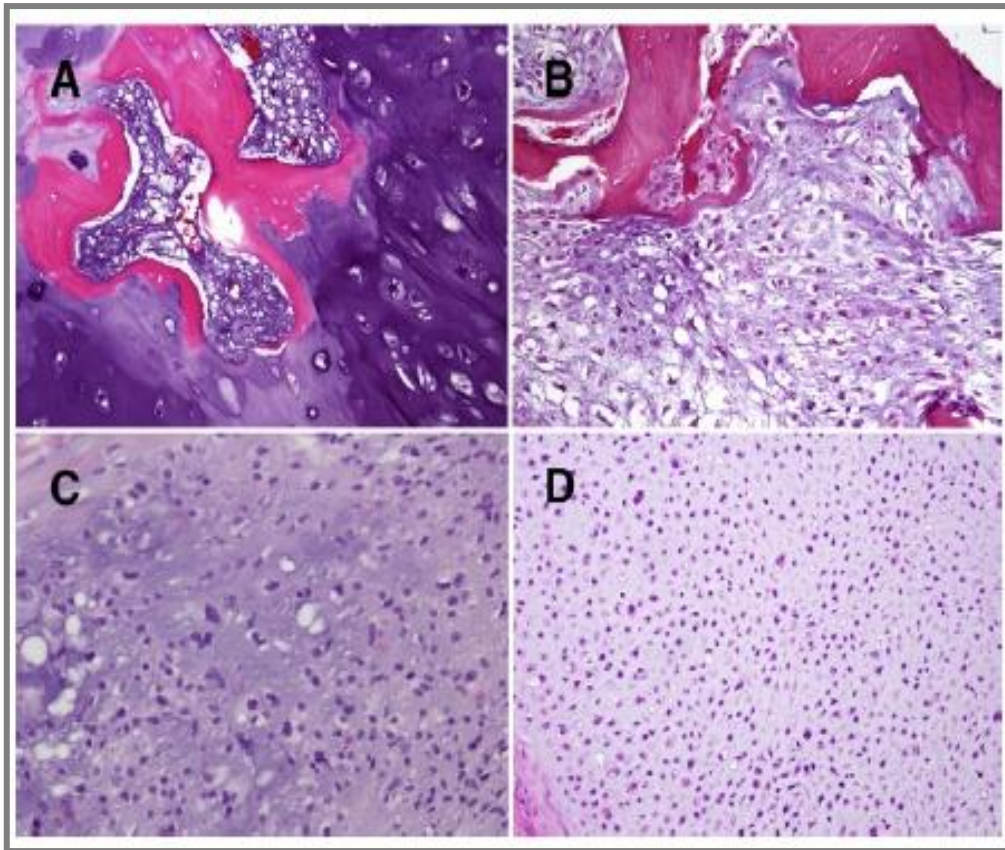


Figure 27: (A) Photomicrographie d'un chondrosarcome de grade I avec lobules de cartilage hyalin et travées d'os lamellaires piégées (100). (B) Photomicrographie d'un chondrosarcome de grade II avec hypercellularité, noyaux plus gros, et perméation de la moelle et des travées de l'os lamellaire (100). (C) Photomicrographie d'un chondrosarcome de grade III avec pléomorphisme nucléaire et rapport N:C élevé (100). (D) Photomicrographie d'un chondrosarcome de grade II avec une matrice myxoïde prédominante (100). (Hameed & Dorfman, 2011).

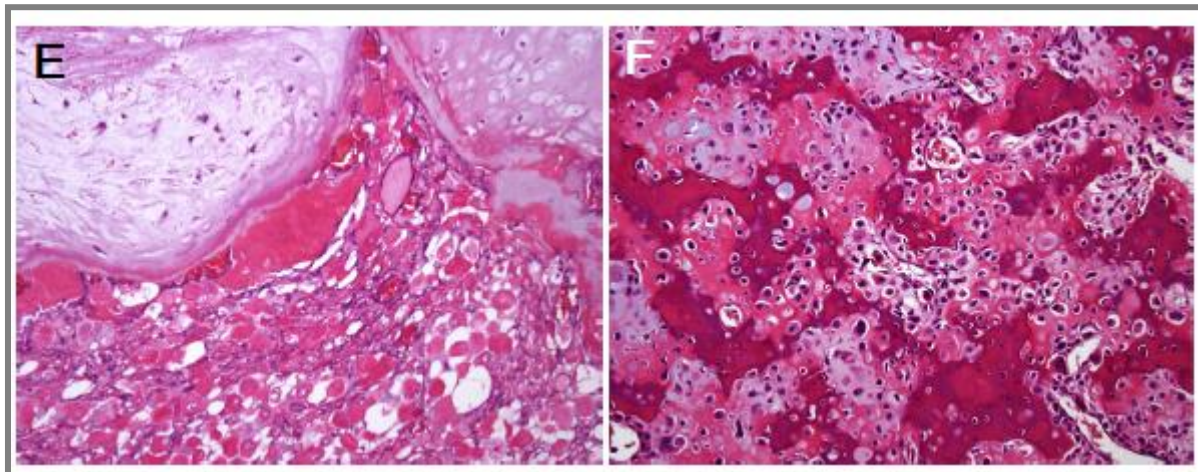


Figure 28: (E) Photomicrographie d'un chondrosarcome différencié avec 2 composantes histologiques chondrosarcome de grade I juxtaposé à un rhabdomyosarcome de haut grade (100x). (F) Photomicrographie d'un chondrosarcome à cellules claires avec matrice de cartilage, cellules claires avec noyaux situés au centre, et os tissé intercalé (100x). (Hameed & Dorfman, 2011).

3.5. Physiopathologie :

Les caryotypes de chondrosarcomes sont hétérogènes, allant de simples changements numériques à d'abondantes anomalies numériques et structurales complexes. Les anomalies chromosomiques récurrentes comprennent la perte de 1p36, 1p13-p22, 4, 5q13-q31, 6q22-qter, 9p22-pter, 10p, 10q24-qter, 11p13-pter, 11q25, 13q21-qter, 14q24-qter, 18p, 18q22-qter et 22q13 et le gain de 7p13-pter, 12q15-qter, 19, 20pter-q11 et 21q. Les chondrosarcomes centraux présentent davantage d'anomalies de 9p et de copies supplémentaires de 22 par rapport aux chondrosarcomes périphériques. L'analyse CGH-Array a montré des déséquilibres génomiques de faible niveau dans les chondrosarcomes de bas grade (grade I), alors que les tumeurs de haut grade présentaient de fréquentes altérations génomiques. Notamment, la perte du chromosome 6 et le gain de 12q12 étaient associés à des lésions de haut grade. Les gènes codant pour la protéine ribosomique S6 (RPS6) et la kinase 4 cyclindépendante (CDK4) ont été identifiés comme gènes candidats en corrélation avec ces aberrations génomiques. Une analyse ultérieure de la CGH par réseau d'oligonucléotides a révélé des délétions récurrentes impliquant 5q14.2-q21.3, 6q16-25.3, 9p24.2-q12 et 9p21.3 dans les chondrosarcomes de haut grade. Ces études indiquent que l'aneuploïdie est associée à la progression de la tumeur et à un grade plus élevé. Il a été montré que l'inactivation de la p16 est limitée aux

chondrosarcomes de haut grade et que des altérations de la p53 sont observées dans la progression des chondrosarcomes.

Récemment, deux voies différentes sont apparues dans la tumorigenèse des chondrosarcomes centraux et périphériques. Dans un développement osseux normal, le hérisson indien (IHH) et l'hormone parathyroïdienne (PTH1H ; également connue sous le nom de protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne) fonctionnent dans une boucle de rétroaction négative pour inhiber la différenciation des chondrocytes des plaques de croissance en prolifération. Ce processus est complexe et implique également le facteur de transcription GLI3 régulé par l'IHH.

L'activation constitutive de la voie de signalisation de l'IHH est observée à la fois dans les enchondromes et les chondrosarcomes centraux. Une mutation de la PTH1H a été identifiée dans l'enchondromatose (8 %), qui entraîne une signalisation excessive de l'IHH. Il a été proposé que des événements génétiques supplémentaires se produisent impliquant p53, le facteur de croissance de l'insuline, et la COX-2 dans les chondrosarcomes de bas grade avec une progression ultérieure vers un grade supérieur liant l'AKT, le SRC, le facteur inductible par l'hypoxie et les métalloprotéases de la matrice.

Les chondrosarcomes périphériques présentent une diminution de la signalisation des hérissons, contrairement aux chondrosarcomes centraux. Cependant, la PTH1H reste active, probablement par des voies cellulaires autonomes ou autres. Cette activité est associée à l'expression de bcl-2, entraînant l'inhibition de l'apoptose. Certaines de ces protéines sont des cibles en aval présumées de la famille de gènes EXT, qui sont mutées dans de multiples exostoses héréditaires, une lésion précurseur du chondrosarcome périphérique secondaire. Les études sur les anomalies caryotypiques et moléculaires des rares types de chondrosarcomes sont rares. Les chondrosarcomes mésenchymateux présentent une surexpression de p53 ; cependant, les mutations n'ont pas été identifiées. L'expression de la protéine kinase C, PDGFR- et bcl-2 a été déterminée dans 3 cas par analyse immunohistochimique. Dans les chondrosarcomes différenciés, l'expression de p53 et des mutations ont été signalées dans la composante anaplasique et des mutations H-ras dans quelques cas. Les chondrosarcomes à cellules claires ne présentent pas d'altérations de p53 ou de CDKN2A ; cependant, ils expriment la PTH1H, la PDGF et la PDGFR-.

Les chondrosarcomes de bas grade sont des tumeurs localement agressives et rarement métastasées. Ils sont généralement traités par chirurgie seule, généralement par curetage et cryothérapie. Parmi les tumeurs curetées, le taux de récurrence est de 6 % dans le squelette appendiculaire et de 43 % dans le squelette axial. Même dans les cas réséqués, l'incidence de la récurrence locale peut se situer entre 10 % et 35 % selon la pertinence de la résection. Les chondrosarcomes de haut grade se métastasent souvent (survie à 5 ans : 29 %). La chimiothérapie et la radiothérapie sont inefficaces pour les récurrences et les métastases. La découverte de voies de signalisation telles que l'IHH/PTHLH, l'expression de la bcl-2 et le PDGFR- offre la possibilité d'une approche thérapeutique ciblée pour les néoplasmes qui ne se prêtent pas à une prise en charge chirurgicale standard. (Hameed et Dorfman, 2011).

Tableau 4: Caractéristiques de divers cancers des os (Ferguson et Turner, 2018)

Cancer	Origine des cellules malignes	Démographie des patients	Lieux (par ordre d'occurrence)	Sites de métastases
L'Ostéosarcome	Cellules mésoenchymateuses, ostéoblastes	Généralement de 5 à 25 ans (âge médian : 16 ans chez les hommes, 12 ans chez les femmes) ; rare après 60 ans. Plus fréquent chez les hommes et les noirs	Métaphyses des os longs : Fémur distal Humérus proximal Tibia proximal Pelvis Crâne	Os, poumon
Le sarcome d'Ewing	Non confirmé ; on pense qu'il s'agit de cellules souches primitives ou de cellules de la crête neurale.	Âge médian : 15 ans Légèrement plus fréquent chez les hommes et chez les blancs et les Asiatiques.	Diaphyses des os longs : Fémur proximal Humérus proximal Tibia proximal Pelvis Côtes Scapula	Os, poumon
Le Chondrosarcome	Les Chondrocytes en général.	40 à 75 ans Légèrement plus fréquent chez les hommes ; pas de prédominance raciale.	Pelvis Os longs proximaux Côtes Omoplate Les vertèbres	Poumons

Chapitre 04 :
Diagnostic des tumeurs osseuses

1. Démarche diagnostique :

1.1. Présentation clinique :

Les patients atteints d'une tumeur osseuse se présentent généralement aux services médicaux en raison d'une douleur ou d'un gonflement localisé d'une durée de quelques semaines ou de quelques mois. Le traumatisme, souvent mineur, peut-être l'événement déclencheur qui attire l'attention sur la lésion. La douleur, qui peut être légère au début, peut s'aggraver avec l'exercice et est souvent pire la nuit. Une masse distincte de tissus mous peut parfois être observée.

Si l'éventualité d'un cancer des os a été évoquée, le spécialiste peut utiliser plusieurs méthodes pour confirmer ou infirmer le diagnostic et pour évaluer la nature et le stade de la maladie (Poletto, 2020).

La première étape de l'évaluation est le recensement complet des antécédents médicaux et l'examen clinique. Au cours de l'entretien, le médecin vous demandera toutes les informations sur les symptômes que vous ressentez, mais aussi sur votre passé médical, vos autres problèmes de santé et sur les facteurs de risques d'autres maladies bénignes ou de cancer. Par exemple, le médecin s'enquiert de savoir si vous avez des proches parents qui ont un rétinoblastome, si vous avez été traité pour un cancer ou si vous avez subi des irradiations. (Poletto, 2020).

1.2. Imagerie :

Les études d'imagerie sont indispensables pour le diagnostic, la stadification et l'évaluation de la réponse au traitement des sarcomes osseux. L'aspect radiographique d'une tumeur indique son degré d'agressivité, suggérant ainsi si la tumeur est bénigne ou maligne. Les résultats de simples radiographies sont associés à des données cliniques ; des décisions sont ensuite prises quant à la nécessité d'effectuer des études et des procédures d'imagerie supplémentaires. Actuellement, le diagnostic et la planification du traitement des sarcomes osseux impliquent une corrélation multidisciplinaire des données cliniques, radiologiques et pathologiques.

1.3. Localisation de la lésion :

Les sarcomes osseux se produisent à des endroits prévisibles ; la plupart surviennent dans la métaphyse d'un os long, en particulier autour du genou, soit dans le fémur distal, soit dans le tibia proximal. Les sites anatomiques dominants de nombreuses tumeurs osseuses ont été décrits. Les sites dans lesquels ces tumeurs apparaissent reflètent une augmentation de l'activité cellulaire sous-jacente. Comme le fémur distal et le tibia proximal sont les zones du squelette dont la croissance est la plus rapide, on peut comprendre qu'ils soient les sites les plus courants de nombreux néoplasmes osseux. Cependant, les sarcomes osseux peuvent apparaître à d'autres endroits d'un os long, et n'importe quel os du corps peut être concerné. Un aspect important de l'imagerie des sarcomes osseux est la relation de la tumeur avec les tissus mous normaux adjacents et d'autres structures vitales, telles que le faisceau neurovasculaire. La description de la relation entre la tumeur et ces structures normales adjacentes est essentielle à la stadification locale du sarcome osseux et à la planification de l'intervention chirurgicale. (Buzdar et Freedman, 2013).

1.4. La Radiographie :

Depuis la découverte de la radiographie par Wilhelm Conrad Roentgen en 1895, la radiographie conventionnelle a été la première étude d'imagerie de choix pour le diagnostic des tumeurs des os et des tissus mous en raison de son utilité et de sa commodité. (Miwa et Otsuka, 2017). Au moment de la présentation, les sarcomes osseux primaires sont généralement caractérisés par une atteinte locale assez étendue. Les radiographies simples montrent généralement une ostéolyse, une réaction périostique et même une minéralisation de la matrice, selon le type de tumeur osseuse. Outre ces caractéristiques de la tumeur, les radiographies montrent également la localisation spécifique de la tumeur dans l'os : qu'elle soit située dans l'épiphyse, la métaphyse, la diaphyse ou une combinaison de ces sites. (Buzdar et Freedman, 2013).



Figure 29: Images radiologiques. **a.** Enchondrome. **b.** Ostéochondrome. **c.** Tumeur à cellules géantes. **d.** Ostéosarcome. (Miwa et Otsuka, 2017).

1.4.1. Tomodensitométrie (CT) :

Depuis son introduction en 1971, la tomodensitométrie, est utilisée pour le dépistage des maladies, ainsi que pour le diagnostic, l'évaluation de l'effet thérapeutique et la détection des maladies récurrentes et métastatiques. Lors de la réalisation d'un scanner, les radiographies prises sous différents angles sont combinées pour produire des images en coupe transversale (tomographie). En outre, des images tridimensionnelles (3D) de l'objet peuvent être générées à partir d'une grande série d'images par traitement géométrique numérique. La tomodensitométrie fournit des informations structurelles concernant l'emplacement anatomique d'une tumeur et l'implication des structures environnantes. (Miwa et Otsuka, 2017).

Bien que le scanner soit l'un des examens d'imagerie les plus utiles, on pense qu'il s'agit d'un examen invasif en raison de l'exposition aux radiations. On estime que la dose de rayonnement reçue avec un scanner est 100 à 1000 fois plus élevée que celle reçue avec une radiographie conventionnelle. Les lésions de l'ADN induites par les radiations peuvent augmenter le risque de cancer après la tomodensitométrie. (Miwa et Otsuka, 2017).

Bien que La tomodensitométrie soit un examen utile pour la planification chirurgicale, la différenciation entre tumeur bénigne et maligne, et la détection de pathologies récurrentes et/ou métastatiques, cette technique doit être effectuée pour les patients lorsque les avantages sont plus importants que les inconvénients de l'exposition aux radiations. (Miwa et Otsuka, 2017).

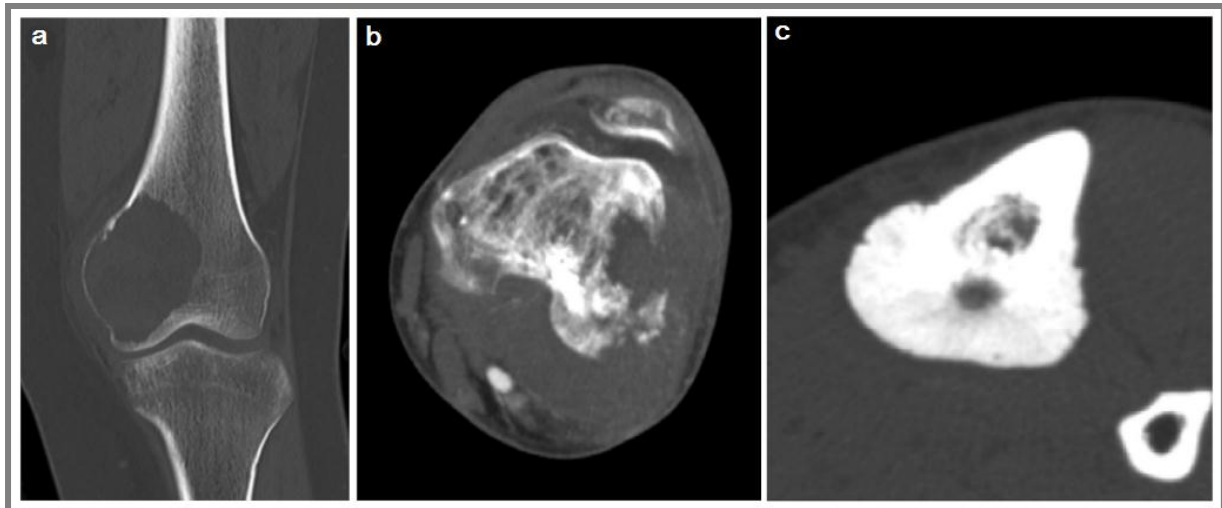


Figure 30: Images de tomodensitométrie de tumeurs osseuses. a. Reconstruction multiplanaire d'une tumeur à cellules géantes. b. Ostéosarcome. c. Image d'un ostéome ostéoïde. La formation du nidus est déterminée. (Aihara, 2016).

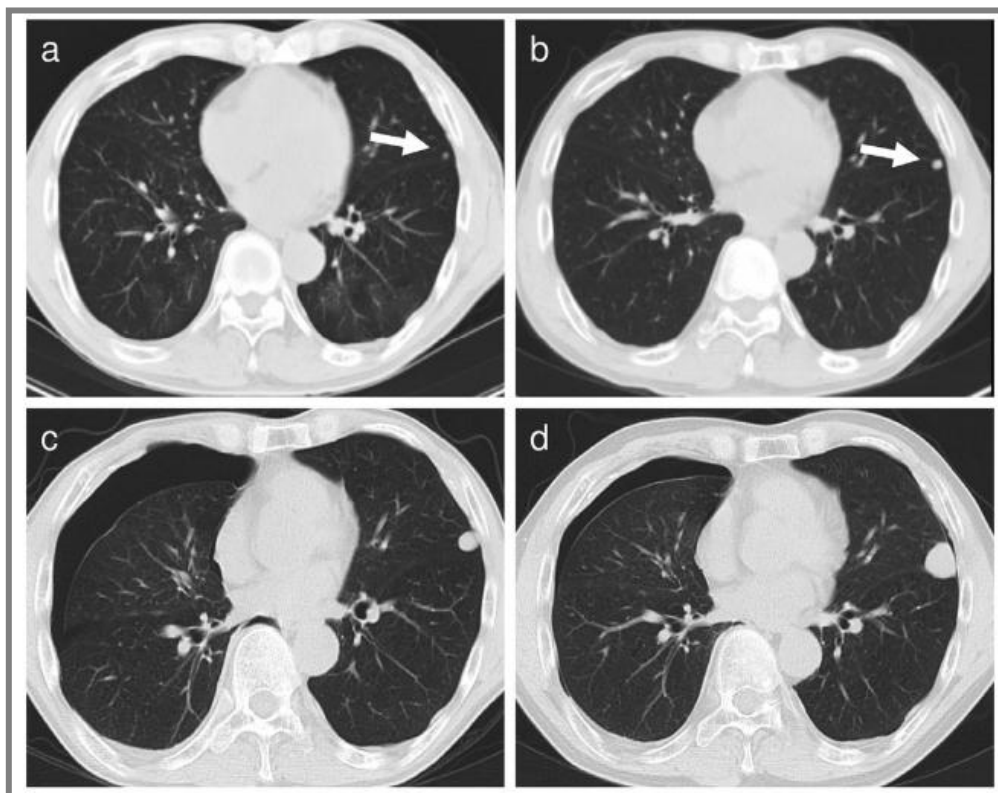


Figure 31: Tumeur pulmonaire métastatique au tomodensitomètre. Évolution temporelle des métastases pulmonaires chez les patients atteints d'ostéosarcome. Le scanner permet de détecter des métastases pulmonaires de plus de 3 mm de diamètre. a. Détection d'un nodule pulmonaire métastatique. b. 4 mois. c. 8 mois. d. 12 mois. (Miwa et Otsuka, 2017).

1.4.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est la modalité d'imagerie la plus complète pour la stadification locale des tumeurs osseuses. Ses points forts sont la résolution spatiale, la résolution du contraste, l'affichage multiplanaire, la sensibilité au flux, l'amélioration du contraste et l'absence de rayonnement ionisant. Le contraste des tissus mous produit par l'IRM est supérieur à celui des autres modalités d'imagerie, ce qui permet de différencier les structures adjacentes. Ce contraste rend l'IRM inestimable pour évaluer l'étendue locale des tumeurs osseuses, y compris l'extension intramédullaire et des tissus mous. En général, l'IRM ne permet pas de poser un premier diagnostic spécifique d'un sarcome osseux. L'IRM avec et sans contraste au gadolinium intraveineux peut distinguer certaines lésions osseuses bénignes, telles que les lipomes (par l'identification du signal de la graisse) et les kystes osseux simples ou anévrysmales (par l'absence d'amélioration interne) ; cependant, dans la plupart des cas, les caractéristiques du signal des différents types de sarcomes sont trop similaires pour être utiles pour les distinguer les uns des autres, et ces caractéristiques peuvent également être partagées avec de nombreuses affections bénignes et non tumorales. L'interprétation des clichés IRM de tumeurs osseuses suspectes ou non diagnostiquées doit donc toujours être accompagnée d'une radiographie. (Buzdar et Freedman, 2013).

En raison de l'utilité des informations obtenues avec cette modalité d'imagerie, l'IRM est nécessaire pour la stadification locale des tumeurs, la planification chirurgicale et l'évaluation de l'effet chimiothérapeutique. (Miwa et Otsuka, 2017).



Figure 32: Images de résonance magnétique. a.Ostéosarcome. Image T2 pondérée (T2WI). b. Chondrosarcome. Image T1 pondérée par le gadolinium (T1WI). (Miwa et Otsuka, 2017).

1.4.3. Scintigraphie nucléaire :

L'émission de rayonnement de l'uranium a été découverte par Antoine Henri Becquerel en 1896, et divers isotopes radioactifs sont utilisés en médecine nucléaire depuis 1936. Contrairement aux rayons X, au scanner et à l'IRM, la scintigraphie nucléaire est un examen fonctionnel qui reflète diverses activités métaboliques, notamment le renouvellement des os, l'activité de la pompe à sodium-potassium et le métabolisme des mitochondries (Miwa et Otsuka, 2017).

Contrairement à l'IRM régionale, la scintigraphie nucléaire fournit une image globale de l'ensemble du squelette. Des scintigraphies osseuses au radionucléide méthylènediphosphonate de technétium ^{99m}Tc -MDP) sont couramment obtenues lors de l'examen des patients atteints de sarcomes osseux. La scintigraphie osseuse ne montre pas seulement le sarcome osseux primaire et son emplacement spécifique, mais révèle

également des métastases éloignées ailleurs dans le squelette, qui pourraient autrement rester non détectées au départ. Cette modalité est également utile pour démontrer les "Skip métastases" qui peuvent se produire séparément du sarcome primaire dans le même os. La scintigraphie squelettique reste la technique d'imagerie de choix pour le dépistage des métastases osseuses. Ces métastases sont relativement rares parmi les sarcomes osseux et sont le plus souvent observées chez les patients atteints d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing. (Buzdar et Freedman, 2013).

Le développement de diverses modalités d'imagerie a contribué à améliorer le diagnostic, la détection des petites lésions, la planification chirurgicale, l'évaluation de l'effet chimiothérapeutique et l'orientation de la chirurgie ou de la biopsie. Toutefois, il n'existe pas d'examen parfait parmi les modalités d'imagerie actuelles, et les orthopédistes sont tenus de connaître les caractéristiques de chaque technique et de choisir des modalités d'imagerie efficaces pour chaque examen. (Miwa et Otsuka, 2017).

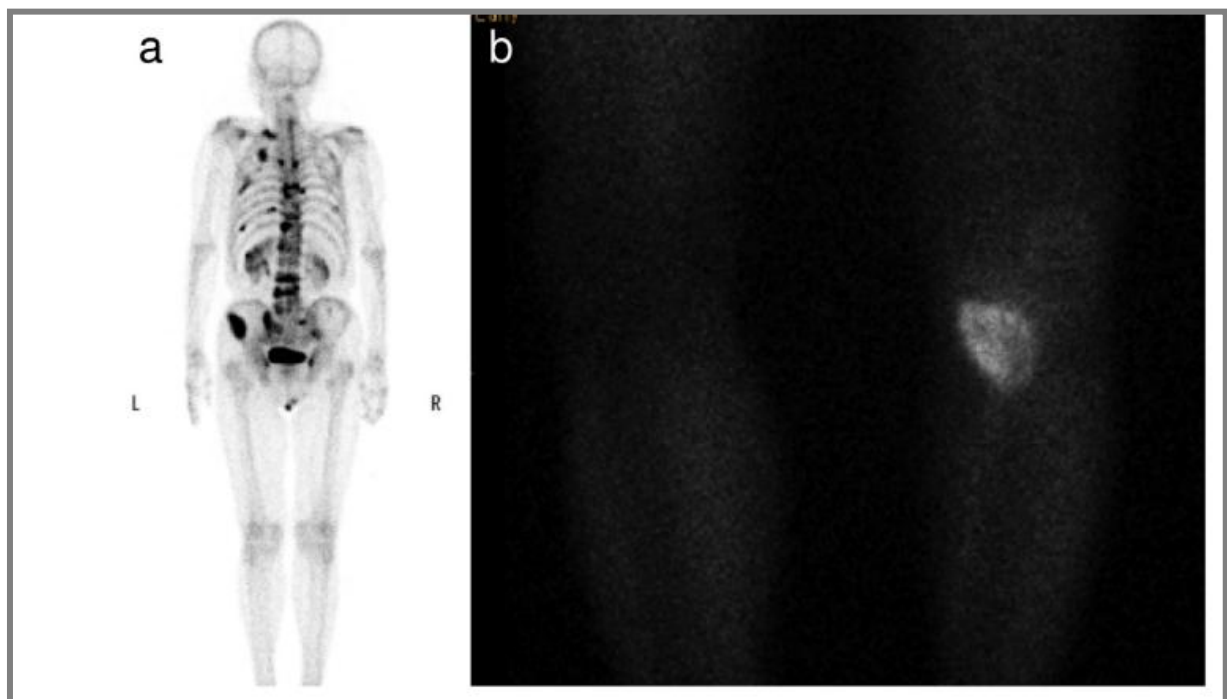


Figure 33: Scintigraphie nucléaire. a. Scintigraphie osseuse. Métastases osseuses multiples du cancer du côlon. b. Scintigraphie au thallium 201. Ostéosarcome du fémur distal. (Miwa et Otsuka, 2017).

1.5. Examen Biologiques :

Lors d'une analyse biochimique sanguine, on mesure le taux de substances chimiques dans le sang. Elle permet d'évaluer la qualité de fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies mais pas de diagnostiquer un cancer des os.

On peut avoir recours à différentes analyses pour mesurer différents types de substances chimiques :

- **Le profil électrolytique** mesure le sodium, le potassium, le chlorure, le magnésium, le phosphate et le bicarbonate. (Société Canadienne du Cancer, 2020).
- **Les tests de la fonction rénale** (aussi appelés profil rénal) mesurent l'azote uréique du sang et la créatinine. (Société Canadienne du Cancer, 2020).
- **Les tests de la fonction hépatique** mesurent l'alanine aminotransférase (ALT), la phosphatase alcaline (PA), l'aspartate transaminase (AST), la bilirubine, l'albumine et les protéines totales. (Société Canadienne du Cancer, 2020).
- **Le profil métabolique de base** est constitué du profil électrolytique et des tests de la fonction rénale et il mesure également le glucose et le calcium. (Société Canadienne du Cancer, 2020).
- **Le profil métabolique complet** est constitué du profil électrolytique, des tests de la fonction rénale ainsi que des tests de la fonction hépatique et il mesure également le glucose et le calcium. (Société Canadienne du Cancer, 2020).

1.6. Test auditif :

On peut vous faire passer un test auditif afin de révéler à votre équipe de soins votre capacité à bien entendre et de détecter tout problème d'audition avant que la chimiothérapie commence. Certains types d'agents chimiothérapeutiques administrés pour le cancer des os peuvent causer des troubles auditifs. (Fischbach et al. 2018)

1.7. Bilan d'extension :

Repose sur un ensemble de teste radiographique standard tel que la TDM et l'IRM (Guinebretière et al., 2001) , ce dernier consiste une radiographie du thorax, un scanner thoracique avec injection de produit de contraste iodé (recherche de métastase pulmonaire),une scintigraphie osseuse du corps entier au technétium 99 (recherche de

métastase ostéomédullaire) et une échographie hépatique (métastase hépatique) (Guinebretière et al., 2001).

1.8. La biopsie :

La biopsie est un acte chirurgical de grande importance qui doit être réalisé de manière rigoureuse et le plus rapidement possible. C'est une étape primordiale dans le diagnostic des différentes tumeurs osseuses dont dépend le programme thérapeutique, cette dernière détermine la forme et le type et le stade du cancer (Blay et Ray-Coquard 2006) elle ne doit pas être considérée comme une intervention exploratrice et seule permettant d'affirmer la certitude d'un diagnostic ou elle doit s'ajouter dans une stratégie thérapeutique préalablement établie (Journeau et al., 2006). Donc elle est estimée comme un diagnostic de certitude. (Dubousset et al., 2001).

Une biopsie mal faite peut avoir d'énormes conséquences, son seul danger réside dans le risque de dissémination des cellules malignes mais ceci reste hypothétique car les cellules malignes circulantes existent spontanément (poitout, 2005). Le but ultime de toute biopsie est de mettre le pathologiste ; à qui revient la responsabilité finale du diagnostic ; dans les meilleurs délais pour y parvenir.

1.8.1. Intérêt de la biopsie :

- Confirmer le diagnostic et affirmer la malignité ;
- Permet le diagnostic anatomopathologique et l'appréciation de la sensibilité à la chimiothérapie ;
- Reconnaître l'ostéof ormation par les cellules tumorales ;
- Apprécie le niveau d'agressivité cellulaire (par nombre de mitose).

1.8.2. Les différents types de biopsie :

- **Biopsie à l'aiguille fine :**

Elle n'est réalisable que lorsque la tumeur est molle, Elle ne permet qu'une étude cytologique et parfois cytogénétique, mais ne permet pas le diagnostic de certitude. Son intérêt réside dans la confirmation d'une récurrence locale surtout lorsqu'elle montre des cellules

malignes. Elle peut permettre aussi dans certains cas de faire la cytogénétique. (Dubousset et al., 2001).

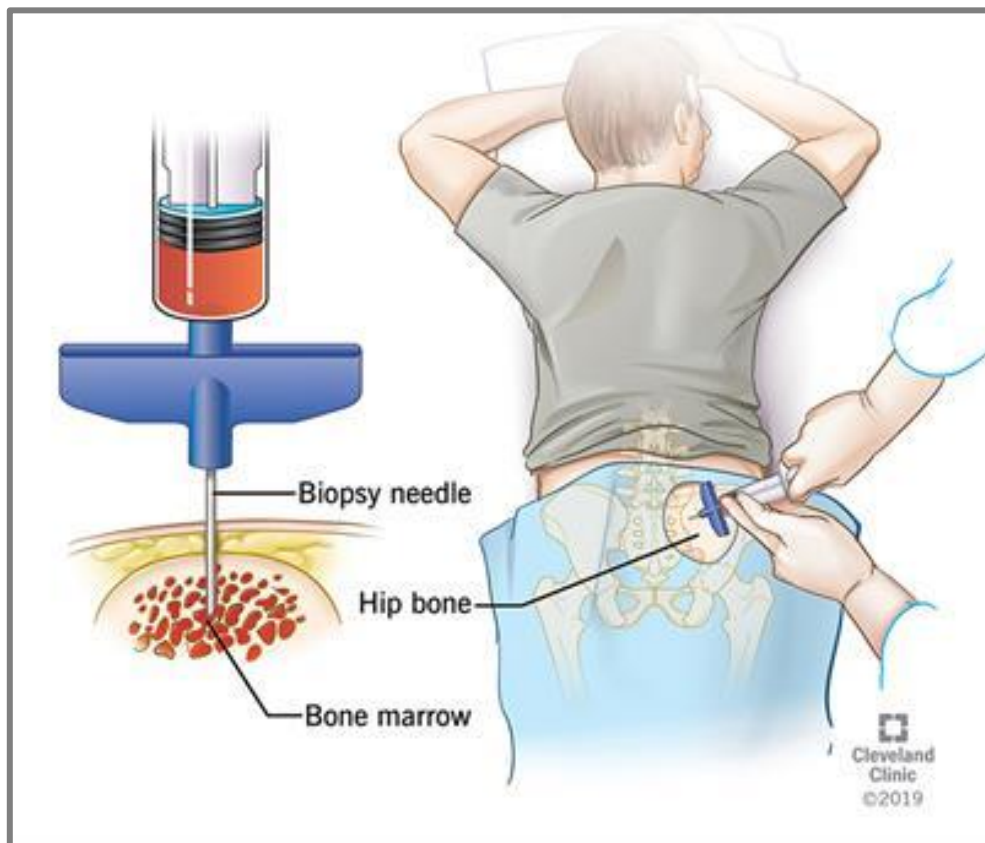


Figure 34: Biopsie osseuse à l'aiguille fine (Cleveland clinic, 2020)

- **Biopsie au trocart :**

Elle nécessite pour sa réalisation un opérateur entraîné en s'aidant de la TDM pour mieux guider le geste chirurgical et le trajet doit être excisé avec la lésion lors de l'exérèse en bloc (Thiesse, 2015) .Si la tumeur est peu ossifiée, les trocarts à rotation rapide peuvent être utilisés. Si la tumeur est très dure, il faut utiliser un trocart muni de dents, animé d'un mouvement lent, soit manuel, soit mécanique (poitout, 2005) .Le seul inconvénient de cette technique est de donner des réponses moins constantes que la biopsie chirurgicale et ne permet pas un choix des prélèvements guidés par l'aspect macroscopique (ce qui, pour des lésions polymorphes, est un grand avantage) (poitout, 2005).

- **Biopsie à ciel ouvert (chirurgicale) :**

C'est la plus fréquemment utilisé. La voie d'abord de la biopsie doit tenir compte de la résection tumoral qui va suivre afin de pouvoir réaliser une résection du trajet en monobloc avec la lésion. Ainsi une biopsie effectuée de manière inadéquate met en danger le pronostic vital du patient, et peut conduire à une amputation secondaire de nécessité.

Elle permet une évaluation macroscopique de la lésion et un choix contrôlé des sites de prélèvement (poitout, 2005).

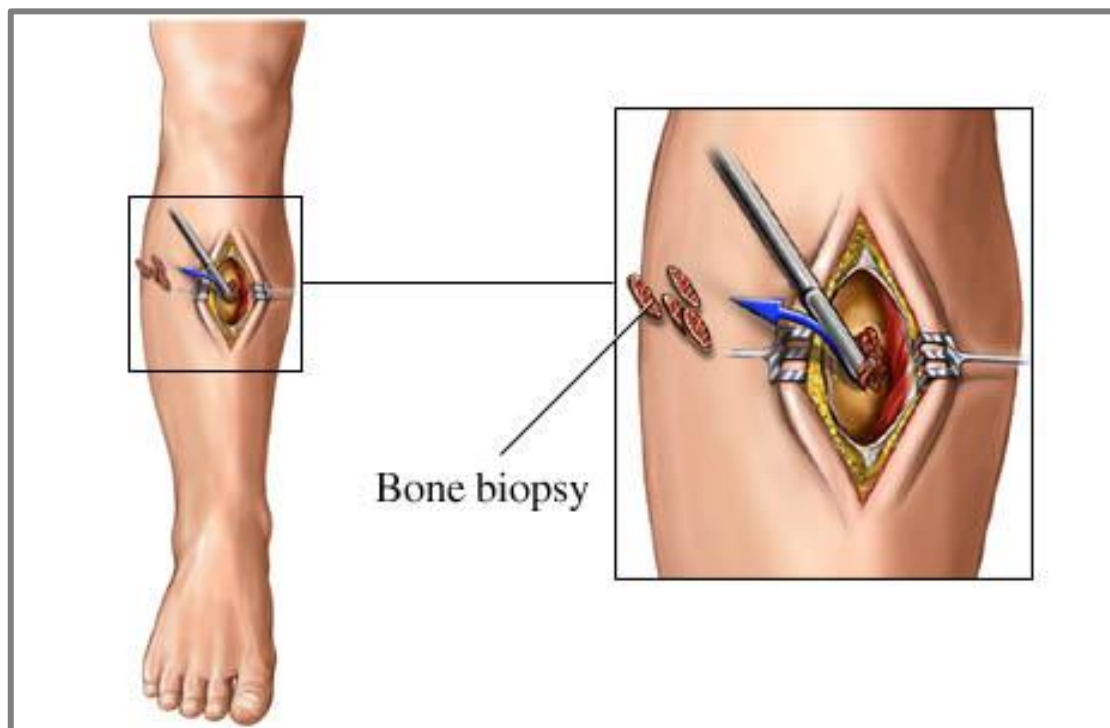


Figure 35: Biopsie chirurgicale (Healthwise 2020).

- **Biopsie extemporanée :**

La biopsie extemporanée est beaucoup plus indiquée dans les tumeurs des tissus mous que pour les tumeurs osseuses. Malgré la qualité des techniques actuelles elle permet la plupart du temps de ne donner qu'une orientation diagnostique et non d'affirmer un diagnostic histologique précis. (poitout, 2005).

2. Dépistage :

Le dépistage organisé des ostéosarcomes, et du sarcome d'Ewing, n'est pas envisageable en raison de la rareté de ces maladies et de la proportion très élevée des lésions bénignes osseuses.

3. Prévention :

La prévention des cancers des os primitifs à proprement parler n'est pas possible. En effet, il n'existe, à ce jour, aucune mesure préventive connue, simplement parce que la cause des cancers des os reste inconnue.

Toutefois, si l'on se réfère au décodage biologique des maladies, on sait que les cancers des os découlent d'une dévalorisation profonde. (Ooreka, 2020).

Chapitre 05 :
Diagnostic des tumeurs osseuses

La planification du traitement repose sur une consultation oncologique multidisciplinaire. Lors de cette dernière, la planification du traitement est discutée en fonction des informations mentionnées précédemment.

Le traitement associera habituellement des interventions qui :

- agiront localement sur le cancer, comme une intervention chirurgicale, la radiothérapie ou l'immunothérapie.
- agiront sur les cellules cancéreuses dans tout le corps au moyen d'un traitement général comme la chimiothérapie.

Le choix du traitement dépendra du type et du stade de la tumeur, en tenant compte des risques qui se présentent pour le patient.

1. Traitement de l'ostéosarcome :

Avant 1970, l'excision chirurgicale était le seul traitement des ostéosarcomes. Les amputations d'extrémités étaient courantes pour obtenir des marges nettes, et le taux de survie à 5 ans des patients atteints de tumeurs classiques de haut grade était inférieur à 20 % (Anderson, 2016) (Bielack et al. 2016) Au cours des deux décennies suivantes, la chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire) et adjuvante (postopératoire) s'est révélée efficace (Bernthal et al. 2012). Le pilier actuel du traitement des ostéosarcomes est la chimiothérapie néoadjuvante, suivie de la résection chirurgicale et de la chimiothérapie adjuvante. La radiothérapie est moins efficace et est rarement utilisée. Le taux actuel de survie à 5 ans est de plus de 70 % chez les personnes atteintes d'une maladie non métastatique (Bernthal et al. 2012).

1.1. Chimiothérapie :

Les schémas de chimiothérapie néoadjuvante visent à provoquer une nécrose de la tumeur et à réduire la taille de la tumeur primaire, ainsi que le nombre et la taille des métastases pulmonaires. (Bernthal et al. 2016) (Jones et al. 2012). Elle a augmenté la faisabilité de la chirurgie de sauvetage des membres en réduisant la quantité de tissu nécessaire pour obtenir de larges marges. La chimiothérapie adjuvante a permis de réduire les métastases postopératoires. Parmi les médicaments chimiothérapeutiques dont

l'efficacité contre l'ostéosarcome a été prouvée, on trouve le méthotrexate à forte dose, doxorubicine (Adriamycine), et cisplatine. (Marina, 2010).

1.2. Chirurgie:

L'excision chirurgicale est le traitement définitif de l'ostéosarcome. L'objectif de la résection est d'enlever les tumeurs primaires avec des marges claires pour limiter la récurrence et les métastases. Actuellement, 90 à 95 % des patients atteints d'ostéosarcome des membres évitent l'amputation grâce à des résections qui épargnent les membres. (Wittig et al. 2002) Le succès de la chirurgie de sauvetage des membres est en grande partie attribuable à l'amélioration de la planification préopératoire grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), aux progrès des techniques de chirurgie des tissus mous et vasculaires, ainsi qu'à l'amélioration de la fabrication et de l'expansion des endoprothèses. (Jones et al. 2012) L'amputation des membres est encore nécessaire pour certaines grosses tumeurs, dans lesquelles les structures vasculaires vitales sont compromises, et pour une réponse médiocre ou une progression tumorale pendant la chimiothérapie. (Reed et al. 2017).

1.3. Thérapie ciblée :

Les agents qui inhibent les voies de transduction des signaux sont parmi les rares thérapeutiques prometteuses développées dans le domaine des sarcomes. Les plus étudiés dans les ostéosarcomes sont ceux qui inhibent la cible mammifère de la rapamycine (mTOR). mTOR, membre de la famille des phosphatidylinositol 3 (PI3) kinases, est une sérine/thréonine kinase qui phosphoryle diverses cibles en aval qui ont un impact sur la prolifération cellulaire et la traduction de l'ARNm, entre autres fonctions. C'est un élément essentiel de la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. L'altération de la signalisation mTOR a été démontrée dans diverses tumeurs malignes et a été liée à un pronostic plus défavorable dans les ostéosarcomes. (Zhou et al. 2010). L'inhibition directe de mTOR par la rapamycine ou ses analogues s'est révélée prometteuse in vitro et in vivo. Dans un essai de phase II, une réponse partielle ou une stabilité a été démontrée chez 30% des patients traités avec AP23573, un analogue de la rapamycine. (Vemulapalli et al. 2011).

Les données suggèrent que le bénéfice des inhibiteurs mTOR sera en grande partie la stabilisation de la maladie et que les avancées vers une survie accrue nécessiteront une thérapie combinée. (Mita et al. 2008) Dans ce sens, leur efficacité semble potentialisée in

vitropar l'ajout de zolendronate de sodium, un bisphosphonate couramment utilisé. (Moriceau et al. 2010).

Inhibiteurs de la tyrosine kinase transmembranaire, L'imatinib, par exemple, a été une cible populaire et parfois efficace pour de nouvelles thérapies dans plusieurs tumeurs malignes (Cirocchi et al. 2010). Leur emplacement à la surface et leur effet sur les cascades de transduction du signal en aval les rendent particulièrement intéressants pour la conception de thérapies ciblées. Les récepteurs du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) ont fait l'objet d'études approfondies dans l'ostéosarcome. Les récepteurs IGF-1, IGF-2 et IGF-3 ont tous été trouvés surexprimés dans les sarcomes. (Scotlandi et al. 2009). L'une des fonctions normales de l'IGF-1 est la régulation de la croissance longitudinale du squelette. (Ahmed et Farquharson, 2010) Ainsi, la dérégulation de l'IGF-1 et de son récepteur pourrait être impliquée dans l'ostéosarcome. (Scotlandi et Picci, 2008).

Le récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R) fonctionne de façon dimérique en se liant à l'IGF-1 et à l'IGF-2, ce qui affecte la signalisation intracellulaire de la PI3 kinase et de la protéine kinase activée par le mitogène (MAPK). Le développement d'anticorps monoclonaux contre l'IGF-1R a rencontré un certain succès préclinique. Dans des modèles animaux ayant subi des xénogreffes d'ostéosarcomes, un anticorps seul a induit des réponses complètes dans deux tumeurs (Kolb et al. 2008). La rapamycine, en combinaison avec différents anti-IGF-R induit une réduction des xénogreffes chez 3 animaux sur 4. (Kurmasheva al. 2009). Les essais cliniques d'anticorps monoclonaux sont en cours. Le développement de petites molécules inhibitrices de l'IGF-R 1 a été limitée par la toxicité des agents chimiques.

2. Traitement de sarcome d'Ewing :

Chimiothérapie spécifique à la maladie avant et après une intervention chirurgicale l'excision est la norme pour les maladies locales et métastatiques. (Marina N. 2010) (Giuffrida et al. 2009) Une différence majeure dans le traitement du sarcome d'Ewing par rapport à l'ostéosarcome est l'utilisation de la radiothérapie comme alternative à la chirurgie. Radiothérapie est utilisé pour les lésions primaires d'Ewing qui ne sont pas susceptibles de la résection chirurgicale en raison de l'emplacement ou de la taille de la tumeur, lorsque les marges chirurgicales sont positives pour la tumeur résiduelle, lorsque les compromis est présent à partir des tumeurs de la colonne vertébrale, et pour les métastases pulmonaires.

Dans la mesure du possible, la chirurgie est généralement préférée parce que les excisions à marge nette ont amélioré la survie dans le sarcome d'Ewing. On pense également que les radiations infligent une plus grande morbidité à long terme en retardant l'enfance la croissance osseuse, et le rayonnement est associé au développement de néoplasmes ultérieurs. (National Cancer Institute 2020) (Biswas et al. 2014).

2.1. Chimiothérapie :

La chimiothérapie néoadjuvante standard consiste en une alternance de cyclophosphamide, de vincristine et de doxorubicine avec l'étoposide et l'ifosfamide. Cela peut être combiné avec la radiothérapie, la chirurgie, ou les deux. La survie actuelle sans événement et la survie globale ont été signalées jusqu'à 65 % et 82 % avec une maladie localisée et 25 % et 39 % avec une maladie métastatique détectable (Rodriguez-Galindo et al. 2008)

Les études se concentrent sur l'intensification des agents alkylants et l'administration d'une chimiothérapie plus intense sur une période plus courte, qui peut donner une amélioration significative de la survie lorsqu'il y a une bonne réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante (Rajani et Gibbs.2010).

2.2. Chirurgie :

La majorité des patients peuvent être pris en charge par une chirurgie de sauvetage des membres, ce qui évite l'amputation. Les conditions préalables à la récupération d'un membre comprennent la résection complète de la tumeur, la capacité à conserver les structures neurovasculaires critiques du membre et la création d'une construction stable pour la locomotion. (Sluga et al.2001).

Un traitement chirurgical approprié entraîne un taux de récurrence locale inférieur à 10 % (Bacci et al. 2004) (Baccial. 2006) Les marges chirurgicales positives sont corrélées à une récurrence locale. Les patients dont les marges sont appropriées ont une meilleure survie sans événement à 5 ans que ceux qui ont subi une résection intralésionnelle ou marginale (Sluga et al. 2001).

La résection chirurgicale doit être évaluée en fonction de sa morbidité et de sa capacité à préserver ou à reconstruire la fonction squelettique. (Laskar et al. 2008).

Les résections qui impliquent des structures neurologiques, y compris les nerfs sciatiques, tibiaux ou péroniers, ne sont plus considérées comme des indications absolues d'amputation car ces patients peuvent se débrouiller avec un entraînement à la marche et un appareil orthopédique. Généralement, les lésions du pied ou de la jambe distale sont plus souvent envisagées pour une amputation en raison de la morbidité élevée associée à la couverture du lambeau et à l'excellent fonctionnement des orthèses modernes (Rajani et Gibbs.2010).

2.3. Radiothérapie :

Le sarcome d'Ewing est le plus radiosensible des sarcomes osseux. La radiothérapie peut être utilisée comme principale modalité de contrôle local ou combinée avec la chirurgie. Les indications de la radiothérapie comprennent les marges positives imprévues dans les tumeurs réséquées, les tumeurs non résécables, les tumeurs pour lesquelles la résection entraînerait une morbidité inacceptable (par exemple, la cotyle et la colonne vertébrale), et les tumeurs qui ont une faible réponse chimiothérapeutique. (Indelicato et al.2008) En outre, la radiothérapie est souvent utilisée en plus de la chirurgie et de la chimiothérapie de façon néoadjuvante.

Les protocoles de traitement comprennent l'utilisation d'une radiothérapie par faisceau externe qui intègre le volume brut de la tumeur avec une marge adéquate, généralement de 5 à 10 cm. Les traitements typiques comprennent 55,8 Gy à 60,0 Gy pour le contrôle local primaire, sans chirurgie. Dans le cas d'intervention chirurgicale, 45 Gy est administrée en préopératoire. Les doses postopératoires sont plus élevées en raison d'une hypoxie tissulaire locale. La plupart des traitements sont administrés par radiothérapie conforme en 3D ou par radiothérapie à modulation en intensité. Le rôle du rayonnement par faisceau de protons dans la colonne vertébrale et le crâne est bien accepté ; son rôle dans les sites plus accessibles reste à déterminer. (Rajani.et.Gibbs.2010)

Les complications à long terme de la radiothérapie sont devenues plus apparentes, car la chimiothérapie néoadjuvante a permis d'augmenter le taux de survie. En outre, comme la plupart des patients sont immatures sur le plan squelettique, ces complications comprennent l'arthrofibrose, l'écart entre la longueur des jambes, la fracture pathologique et les malignités secondaires (Davis et al.2005).

2.4. Thérapie ciblée :

Les protocoles de traitement seront probablement dérivés de l'élucidation des anomalies moléculaires qui provoquent le sarcome d'Ewing. La cible la plus évidente est la fonction EWS/FLI-1, des Travaux précliniques bloquant l'interaction oncogénique des protéines d'EWS-FLI-1 avec l'hélicase d'ARN A en utilisant un inhibiteur de petite molécule a inhibé la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffes orthotopiques (Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, et al. 2009). En outre, il a été démontré que l'administration d'oligonucléotides antisens EWS/FLI-1 et de rapamycine induisait l'apoptose des cellules Ewing en culture. (Mateo-Lozano S, Tirado OM, Notario V.2003) Ces travaux in vitro ont ensuite été étayés par la démonstration d'une diminution de la croissance tumorale dans un petit modèle murin de knockdown à ARN interférent (siRNA) (Hu-Lieskovan S, Heidel JD, Bartlett DW, et al.2005).

En 1990, Yee et ses collègues ont démontré pour la première fois que les lignées de cellules Ewing exprimaient l'IGF-1 et son récepteur, l'IGF-1R. Ils ont également montré que les anticorps bloquant l'IGF-1R ralentissaient la croissance cellulaire en culture. Les travaux ultérieurs d'autres chercheurs ont montré que la voie de l'IGF pouvait être régulée par l'EWS/FLI-1, ce qui en fait une cible thérapeutique intrigante. Plusieurs expériences précliniques et essais cliniques en phase précoce se sont révélés prometteurs en utilisant des petites molécules et des anticorps inhibiteurs de la voie de l'IGF. (Rajiv Rajani, Parker Gibbs.2010).L'inhibition de la signalisation de l'IGF, seule quelques patients ont profité dans ces études. Il a été démontré que l'échec d'une monothérapie avec des inhibiteurs de l'IGF-1R peut être dû à la capacité des cellules à passer de l'IGF-1 à l'IGF-2 et à son récepteur amélioré associé, IR-A. (Garofalo C, Manara MC, Nicoletti G, et al.2011). Un autre mode d'échec potentiel dans le blocage de l'IGF-1 par un agent unique est que l'expression de mTOR peut être induite lorsque l'IGF-1R est bloqué. Ainsi, une thérapie combinée avec un inhibiteur mTOR peut être bénéfique. (Salazar R, Reidy-Lagunes D, Yao J.2011) Comme les voies PI3 kinase et MAPK sont activées de manière constitutive dans le sarcome d'Ewing secondairement par la rétroaction autocrines de l'IGF-1R, les inhibiteurs PI3 kinasedéveloppés dans d'autres tumeurs malignes peuvent également présenter un avantage. (Ordonez JL, Osuna D, Herrero D, et al.2009).

Bien que le CD99 ne soit pas spécifique au sarcome d'Ewing, son blocage a été suggéré comme cible de thérapie. L'inhibition par des anticorps induit l'apoptose en culture, ralentit la formation de la tumeur in vivo et agit en synergie avec la doxorubicine et la vincristine in vitro. Des travaux récents ont suggéré que le CD99 pourrait jouer un certain rôle dans la pathogénèse. (Rajiv Rajani, Parker Gibbs.2010).

L'immunothérapie a connu un passé mouvementé dans le traitement des sarcomes. Des chercheurs ont présenté des données en faveur de l'utilisation de cellules tueuses naturelles (NK) in vivo élargies dans le sarcome d'Ewing. La cytotoxicité des NK est induite par des récepteurs d'activation, dont le plus étudié est le NKG2D. Les chercheurs ont pu développer des cellules NK en culture et ont démontré une cytotoxicité significative contre les cellules d'Ewing, médiée par le ligand et le récepteur NKG2D. En outre, ils ont pu augmenter l'effet cytotoxique lorsque les cellules étaient traitées avec des radiations qui auraient augmenté l'expression du ligand NKG2D en réponse au stress. Ces expériences et d'autres encore permettent d'envisager avec un certain optimisme le développement de thérapies complémentaires pour augmenter les agents cyotoxiques actuels. (HM, Rosenblatt JD, Tolba K, et al.2010).

3. Traitement du chondrosarcome :

Contrairement à l'ostéosarcome et au sarcome d'Ewing, le chondrosarcome est généralement résistant à la chimiothérapie. On pense que les cellules cartilagineuses malignes ont des connexions vasculaires limitées, ce qui rend l'administration d'agents chimiothérapeutiques inefficace. (Lieberman JR. 2009) (Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, et al 2009) La résection chirurgicale est le principal traitement du chondrosarcome primaire et métastatique. Comme pour le traitement du sarcome d'Ewing, la radiothérapie est réservée aux cas où les marges chirurgicales adéquates ne peuvent être atteintes. De nombreux essais médicaux ont pu évaluer des molécules de thérapie ciblée dans le cadre d'essais cliniques. (Rajiv Rajani, Parker Gibbs.2010).

3.1. Radiothérapie :

Traditionnellement, la radiothérapie n'a pas été utile pour le contrôle local ou à distance du chondrosarcome. Il résiste à la radiothérapie et à la chimiothérapie en raison de sa

faible tension d'oxygène, de sa faible vascularité et de son faible taux de division cellulaire. (Jamil N, Howie S, Salter DM.2010) Des doses supérieures à 70 Gy sont requises et même à cette dose, la récurrence est fréquente. Les articulations environnantes et les structures neurovasculaires et visqueuses sont à risque d'adhérence, de fibrose et de nécrose. La thérapie par faisceau de protons a été jugée bénéfique dans le cadre de tumeurs partiellement réséquées autour de la base du crâne et de la colonne vertébrale et a été utilisée avec des résultats raisonnables dans les tumeurs non résécables (Nguyen QN, Chang EL.2008).

3.2. Chimiothérapie :

Comme la radiothérapie, la chimiothérapie n'est généralement pas efficace dans les chondrosarcomes. En plus du temps de doublement prolongé et de la vascularité limitée, il a été suggéré que la P-glycoprotéine du gène de multirésistance 1 (MDR-1) pourrait jouer un rôle dans la résistance à la chimiothérapie. (Wyman JJ, Hornstein AM, Meitner PA, et al 1999) (Terek RM, Healey JH, Garin-Chesa P, et al. 1998) Pour les chondrosarcomes classiques, les recommandations actuelles n'incluent pas l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

3.3. Chirurgie :

La prise en charge standard du chondrosarcome consiste en une large résection chirurgicale sans le bénéfice d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie adjuvante. Comme pour tous les sarcomes osseux, la reconstruction squelettique est généralement nécessaire et se présente le plus souvent sous la forme d'endoprothèses métalliques, d'allogreffes ou de composites alloprothétiques.(Gibbs CP Jr, Weber K, Scarborough MT.2002) Dans les cas de lésions de bas grade, un certain soutien est apparu pour le curetage avec l'utilisation d'un adjuvant, comme le phénol, la cryochirurgie ou le laser à l'argon.(Mohler DG, Chiu R, McCall DA, et al.2010).

Le taux local de récurrence et de métastase des chondrosarcomes de bas grade et de grade intermédiaire est extrêmement faible si l'excision complète est atteinte. Les taux de survie globaux sont encore décevants dans les tumeurs de haut grade, avec 50% de survie à long terme. Les chondrosarcomes différenciés sont pires, avec un taux de survie de 20 % à 5 ans (Bruns J, Fiedler W, Werner M, et al.2005).

4. Pronostic :

Le pronostic varie fortement entre les trois types de cancer des os et est influencé par de nombreuses variables (Marina N.2010) L'indicateur de pronostic le plus significatif pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing est la présence de métastases au moment du diagnostic. Les patients atteints d'ostéosarcome métastatique ou de sarcome d'Ewing ont un taux de survie de seulement 20 à 30 %, contre 70 à 80 % pour les maladies localisées. (Anderson. 2016) (Duchman et al. 2015) La réponse à une chimiothérapie néoadjuvante est un autre marqueur pronostique important pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing. Patients avec des ostéosarcomes qui ont une nécrose de plus de 90% de la tumeur primaire lors de l'examen histologique des tissus chirurgicaux ont un taux de survie à 10 ans plus élevé que les patients avec une réponse moindre. (Bernthal et al. 2012) Le principal facteur de pronostic pour les patients atteints de chondrosarcomes est le grade de la tumeur. Environ 85 % de ces tumeurs sont de bas grade, et la survie globale est favorable. (Marina N.2010).

Partie 02 :
Étude expérimentale

1. L'objectif de l'étude :

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les différents types de tumeurs osseuses diagnostiquées chez les patients pris en charges au niveau du service d'oncologie du Centre Anti Cancer (CAC) de SIDI BEL ABBES tout en analysant les caractéristiques épidémiologiques et clinico-pathologiques de ces tumeurs ainsi de décrire la démarche diagnostique et les différents types de traitement institué.

2. Patients et méthodes :

2.1. Lieu de l'étude :

Ces patients ont été initialement accueillis, bilantés ou opérés au sein des structures suivantes :

- Service de traumatologie CHU de SBA.
- Service de chirurgie infantile CHU de SBA.
- Service d'anatomopathologie CHU de SBA.
- Service d'oncologie CAC de SBA.

2.2. Population cible :

L'étude est basée sur 25 cas de patients hospitalisés allant de 16 ans jusqu'à 60 ans avec une présence masculine supérieure 16H (64%) / 9F (36%). Sur une période de 2 mois allant du mois de Février 2020 au mois d'Avril 2020.

2.3. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus l'ensemble des patients et patientes présentant une T histologiquement prouvée, sans restriction d'âge.

2.4. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de notre étude les patients présentant :

- Une tumeur osseuse maligne secondaire (métastase osseuse).
- Une tumeur primitive maligne des parties molles envahissant l'os adjacent.

- Un sarcome d'Ewingextra – osseux, un ostéosarcomeextra – osseux ou un chondrosarcome extra – osseux.
- Une tumeur hématopoïétique à localisation osseuse.

2.5. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée au service d'oncologie du CAC (centre anti cancer) de Sidi Bel Abbes. Cette étude s'est étalée sur une période de huit ans allant du 29Mai 2012 au 22Octobre 2019.

Durant cette période, 25 patients présentant une TO ont été diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) Abdel Kadder HASSENI de Sidi bel Abbes.

- L'étude anatomopathologique (étude de la biopsie de la tumeur, étude de la pièce de résection chirurgicale) a été réalisée en totalité ou en partie au niveau du service d'anatomie pathologique du CHU Abdel Kadder HASSENI de Sidi bel Abbes.
- La prise en charge et le suivi oncologique propre ont été assurés au service d'oncologie-radiothérapie du CAC Sidi Bel Abbes. (Age, sexe, antécédents médicaux, familiaux, chirurgicaux, profession, adresse, localisation des tumeurs, diagnostic, motif de consultation, signes cliniques).

2.6. Recueil des données :

Nous avons identifiés à partir des données des registres du service de traumatologie l'ensemble des patients présentant une TO. Ces patients ont par la suite été localisés au sein du service d'oncologie au niveau du CAC, que ce soit à l'étape diagnostique ou à l'étape de prise en charge thérapeutique.

Le recueil des données s'est fait à partir :

- des comptes rendu de l'étude anatomopathologique de la biopsie osseuse et/ou de la pièce opératoire.
- des dossiers d'hospitalisation des malades au sein des services d'oncologie pour tout complément d'information concernant le volet clinico-radiologique.

- des dossiers de PEC et suivi au sein du service d'oncologie radiothérapie pour les informations concernant le volet thérapeutique et l'évolution de la maladie.

Une fiche d'exploitation (annexe) a été élaborée afin de nous renseigner sur les caractéristiques cliniques, radiologiques, anatomopathologiques, de prise en charge (PEC) thérapeutique et évolutives de chaque cas de tumeur. Les éléments qui figurent dans cette fiche sont les suivants :

- Les antécédents personnels et familiaux.
- Le motif de consultation.
- L'examen clinique.
- Le bilan biologique.
- Le bilan radiologique.
- L'étude anatomopathologique.
- Le traitement.
- La surveillance.

2.7. Analyse statistique :

Le traitement des résultats est effectué à l'aide du logiciel StatView (Version 5, 1998 SAS Institute Inc. France) afin d'établir les statistiques descriptives (moyenne \pm écart type).

Les données sont ainsi analysées en utilisant le test de corrélation de Pearson pour déterminer la relation entre l'âge, le sexe et les différents paramètres mesurés. Ainsi que l'analyse de variance (ANOVA) à un seul facteur (effet de sexe, et effet de groupage sanguin) avec un seuil de signification de 5%.

Les graphiques en courbes sont tracés à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2007.

3. Considération éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

[Résultats et discussion]

1. Fréquence des tumeurs osseuses :

Le nombre des tumeurs osseuses découvertes chaque année au niveau de service d'oncologie du CAC SBA est de 3.125 ± 0.927 , dont le nombre moyen des tumeurs osseuses malignes est de 2.5 ± 0.866 et celui des tumeurs osseuses bénignes est de 0.625 ± 1.11 durant les huit dernières années. L'augmentation conjointe des tumeurs osseuses malignes et bénignes à été révélée depuis 2018 pour atteindre le pic en 2019. Cette augmentation est liée essentiellement à l'amélioration des pratiques médicales qui permet le dépistage de tumeurs osseuses. (Figure 37)

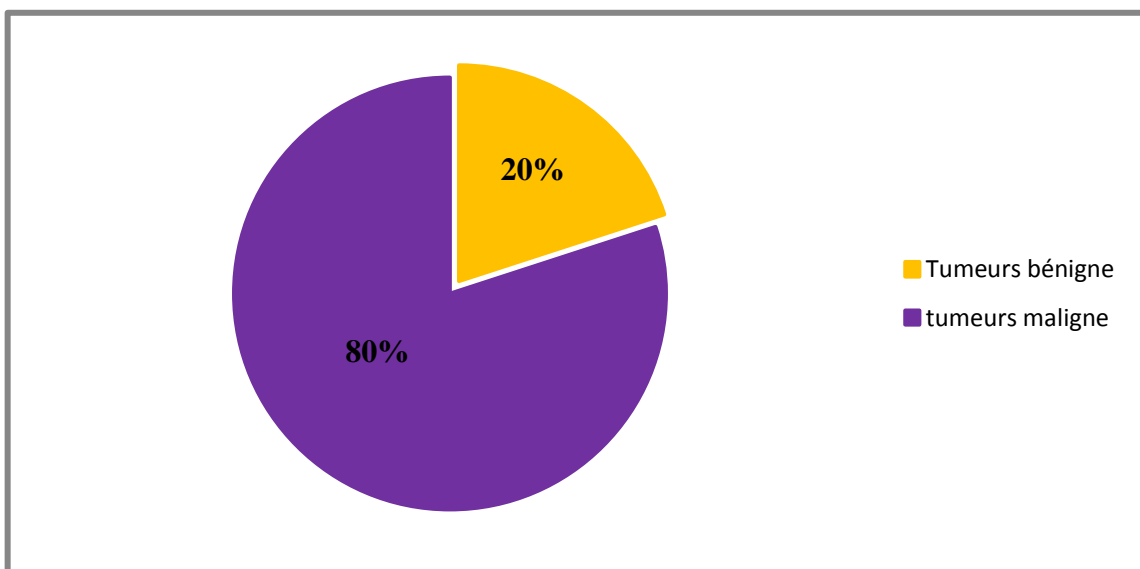


Figure 36: Répartition des patients selon la nature des tumeurs bénignes ou malignes. (2012-2019).

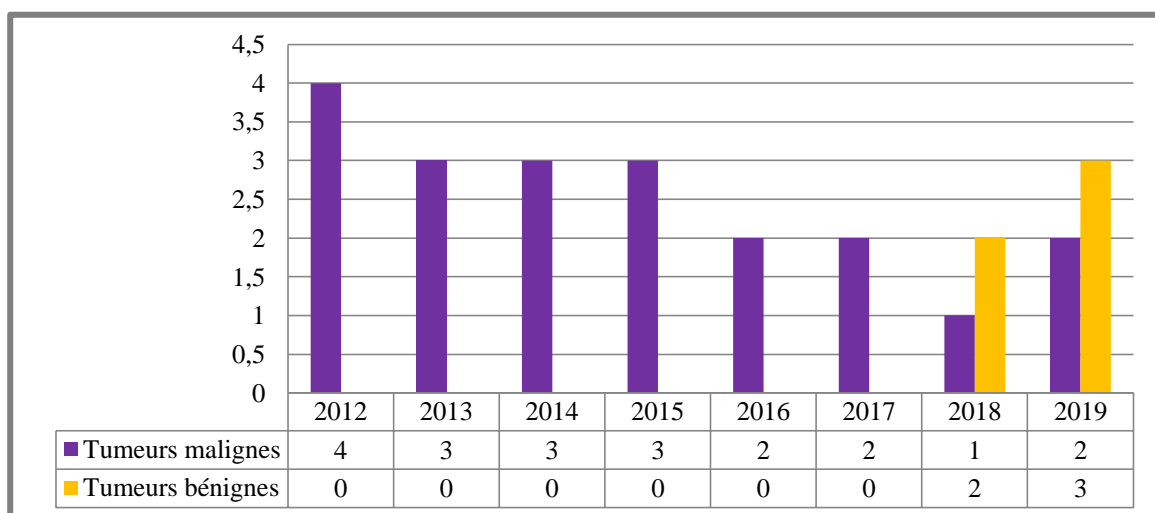


Figure 37: Répartition des tumeurs osseuses en fonction des années de diagnostic (2012-2019).

2. Motif de consultation et signes fonctionnels :

2.1. Douleur :

Nos résultats indiquent que la douleur est le maître symptôme, présente chez 13 patients dans notre série d'étude soit 52% de l'effectif total. Pour les tumeurs bénignes ; 1 patient présente une douleur soit 4% de l'effectif de ces derniers tandis que pour les tumeurs malignes 12 patients ont un caractère douloureux soit 48 % de l'effectif de ces derniers.

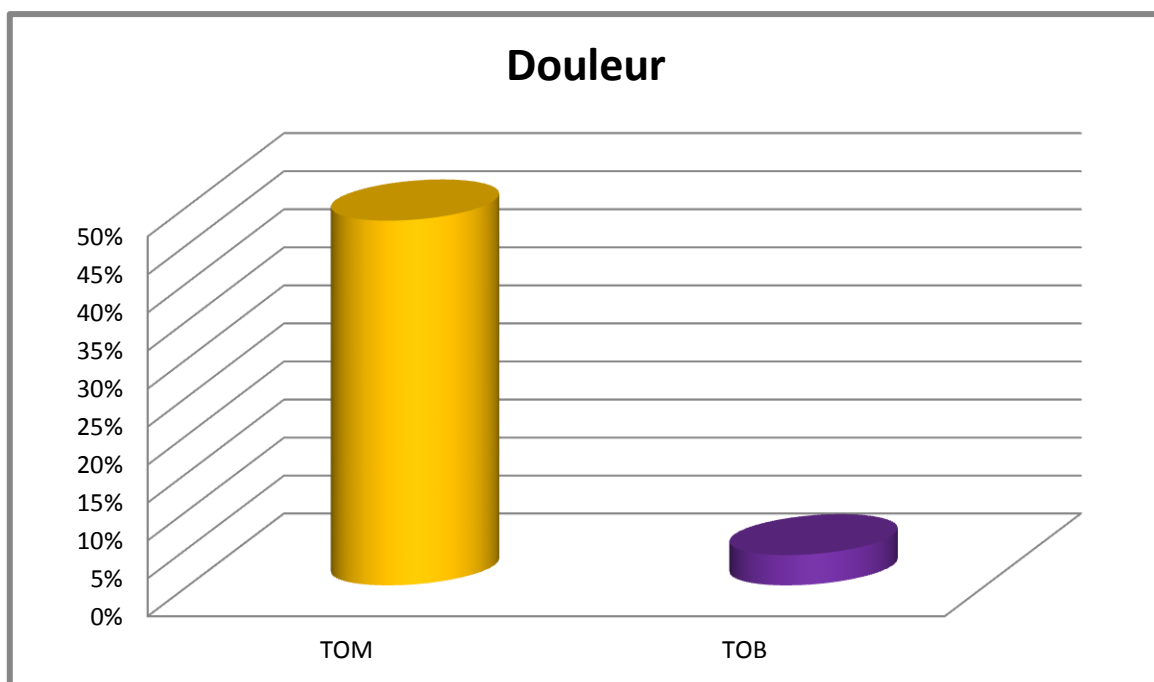


Figure 38: Distribution des patients en fonction de signe de douleur. (2012-2019).

2.2. Distribution des patients en fonction de signe de tuméfaction :

Nos résultats révèlent qu'il existe Seize cas de patients ayant consulté pour motif d'apparition d'une masse dure, soit 64 % de notre effectif total. L'apparition d'une masse constitue le deuxième mode de révélation observé le plus fréquemment dans notre série.



Figure 39: Ostéosarcome révélée par une masse latérale du genou chez un patient de 29 ans (Originale).

2.3. Distribution des patients selon le signe de gêne fonctionnelle :

Dans notre série la limitation de la mobilité est objectivée chez 2 patients soit 8 % de l'effectif total. Parmi les patients ayant présenté des TOM 2 patients présentent une gêne fonctionnelle soit 10 % de l'effectif de ces derniers.

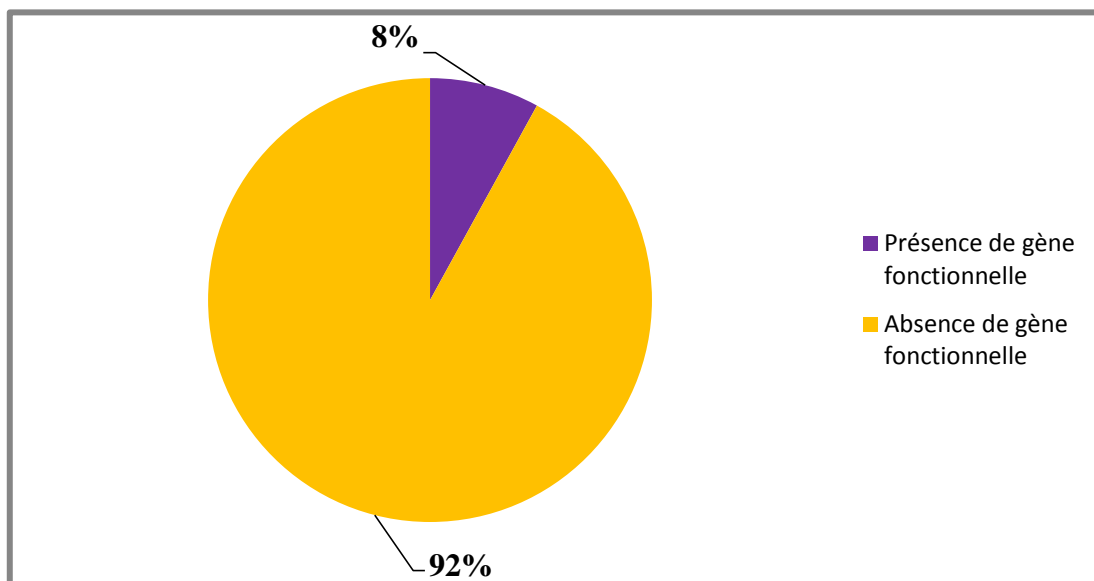


Figure 40: Répartition des patients selon la présence ou non de la limitation de la mobilité. (2012-2019).

2.4. Distribution des patients selon le signe de traumatisme :

Chez 6 patients inclus dans notre série d'étude la tuméfaction est de 24% de l'effectif total, ce qui les a poussés à consulter au service de traumatologies et orthopédie.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des motifs de consultation.

Motif de consultation	Présence du motif	Absence du motif
Douleur	13 (52%)	12 (48%)
Tuméfaction	16 (64%)	9 (36%)
Gêne fonctionnelle	2 (8%)	23 (92%)
Traumatisme	6 (24%)	19 (76%)

La douleur et la présence d'une masse constituent les deux modes de révélation cardinaux des TOMP qui conduisent au diagnostic. D'autres symptômes comme la limitation de la mobilité ou gêne fonctionnelle peuvent être également retrouvés. D'autres, à l'exemple des fractures pathologiques (FP) sont moins courants. (Janati, 2011)

La quasi-totalité de nos patients ont consulté pour douleur, une tuméfaction ou une gêne fonctionnelle (boiterie). Comme presque dans toutes les données de la littérature.

3. Distribution des patients en fonction de sexe :

Parmi nos 25 patients, la répartition selon le sexe est la suivante (figure 42) : 9 sont de sexe féminin soit 36% de l'effectif global et 16 sont de sexe masculin soit de 64% avec un sex-ratio H/F = 0.5625.

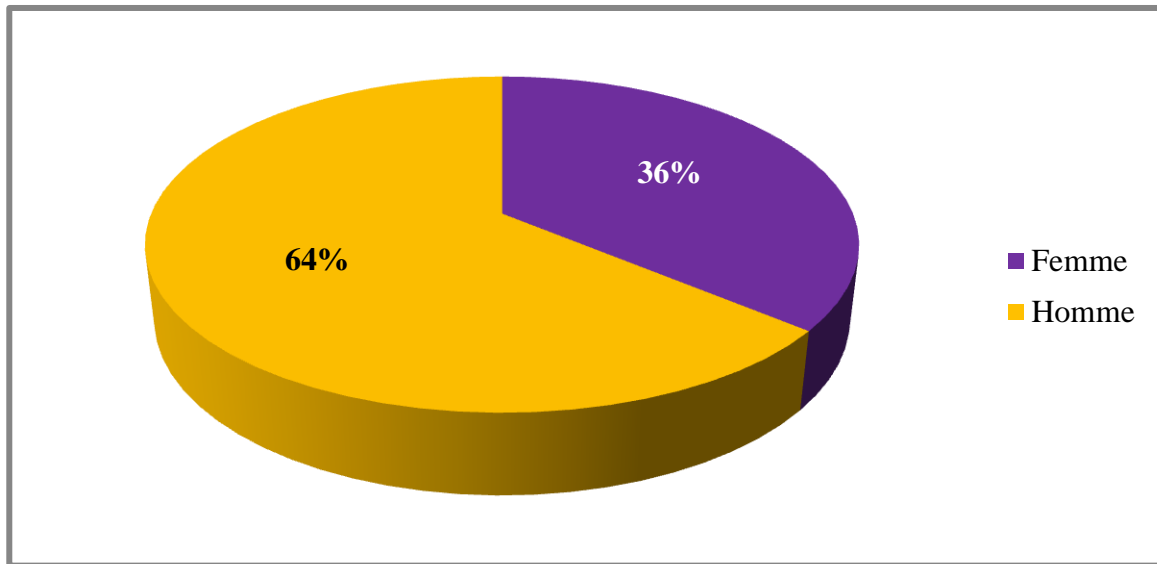


Figure 41: Répartition des patients en fonction du sexe. (2012-2019).

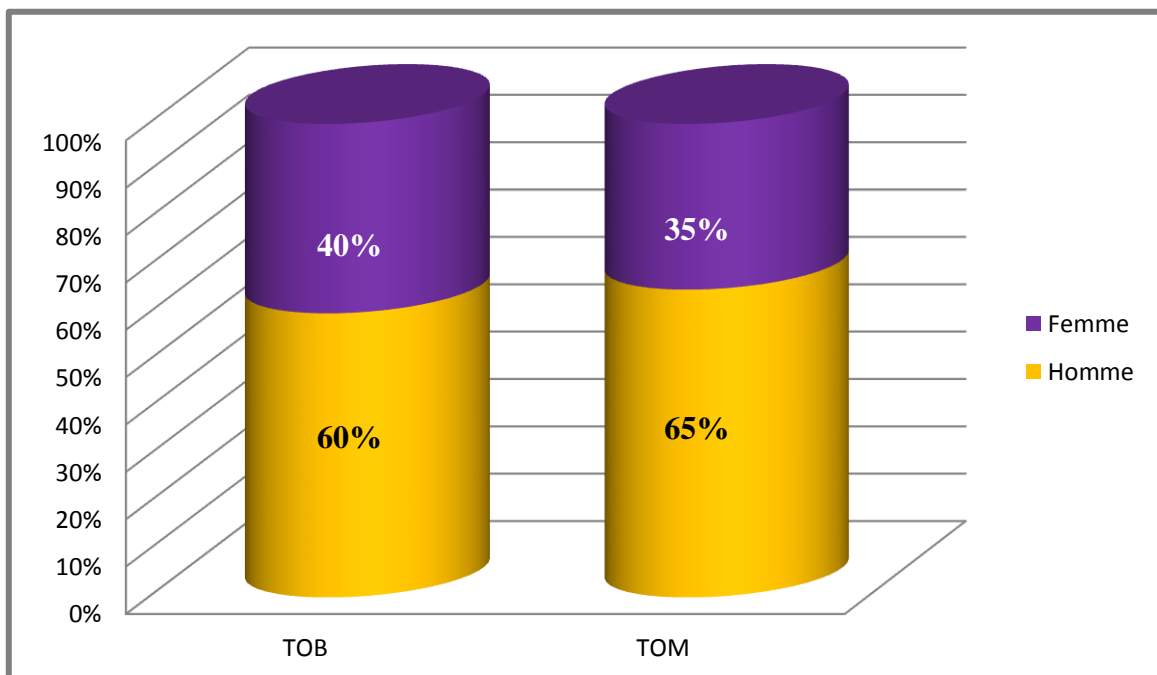


Figure 42: Répartition des tumeurs bénignes et malignes en fonction de sexe. (2012-2019).

L'analyse bivariée des TOP selon le sexe et le type de la tumeur indiquée dans la figure 42 illustre que pour les hommes inclus dans l'étude, on dénombre 3 présentant des tumeurs bénignes soit 60% de l'ensemble des tumeurs bénignes. Alors que 13 hommes présentent des tumeurs malignes soit 65% de l'ensemble de ces derniers. Par contre les femmes présentent 2 tumeurs bénignes soit 40% de l'ensemble des tumeurs bénignes. Alors que 7 femmes présentent des tumeurs malignes soit 35% de l'ensemble de ces derniers.

De ce fait on peut observer une fréquence élevée des tumeurs bénignes et malignes chez le sexe masculin, à ce niveau nos données concordent avec celles de la littérature. Camara (2006) rapporte une prédominance des tumeurs osseuses bénignes et maligne chez le sexe masculin.

Ces mêmes constats ont été rapportés par Janati, (2011) concernant les tumeurs osseuses malignes primitives. Avec une exclusivité féminine dans les TOM d'ostéosarcome non spécifique par rapport aux autres types histologiques.

4. Distribution des patients en fonction de l'âge :

L'âge moyen des patients est estimé de 30.64 ans \pm 12.70 avec des extrêmes d'âge allant de 16 ans à 60 ans.

La figure 43 représente la répartition des patients en fonction des différentes tranches d'âge, l'âge moyen des tumeurs bénignes de notre série est de 34 ans \pm 11.43 avec des extrêmes allant de 25 à 56 ans. Nos résultats concordent avec ceux rapportés par Dabak et al. (2013) qui ont indiqués que l'incidence des tumeurs à cellules géantes est prédomine chez les adultes.

Pour les tumeurs malignes primitives l'âge moyen est de 29.8 ans \pm 12.54 avec des extrêmes allant de 16 ans à 66 ans.

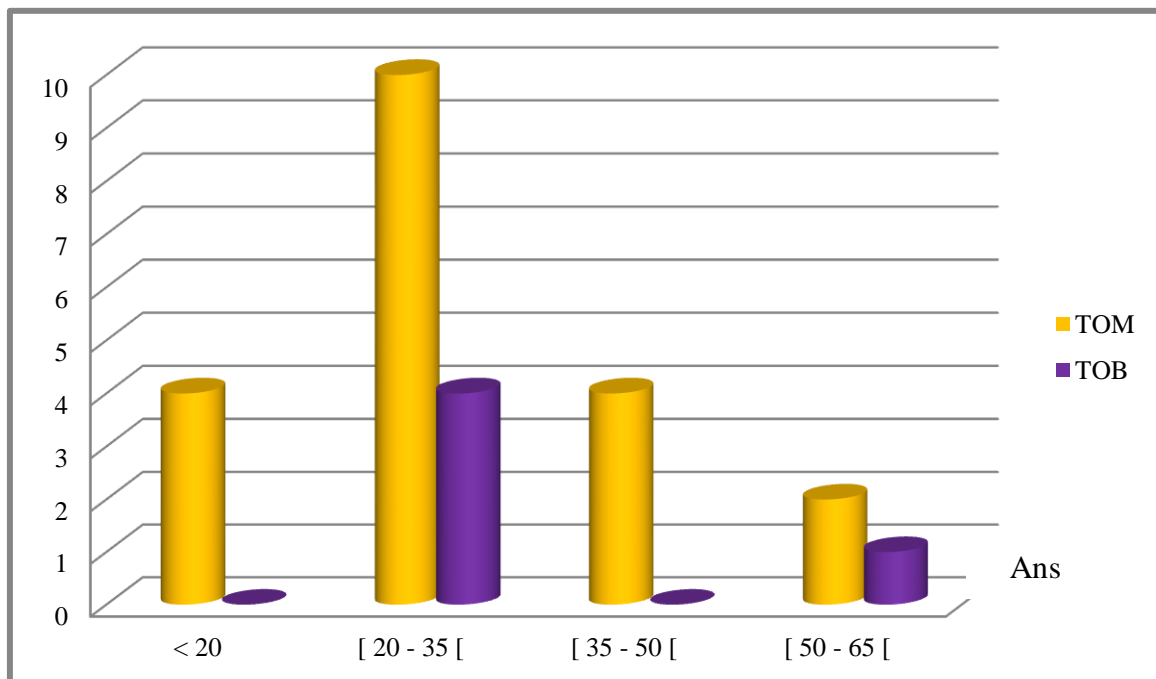


Figure 43: Répartition des malades selon la tranche d'âge. (2012-2019).

Tableau 6: Répartition des types anatomopathologiques des tumeurs en fonction de l'âge et du sexe.

Histogène			n	%	Répartition des cas		NB total	Moyen d'âge et extrémités
					Homme	Femme		
TOM	Ostéosarcome	Ostéosarcome (Non spécifique) :	6	24%	2	4	13	31.076 ±13.86 (18-60)
		• Ostéosarcome ostéoblastique	3	12%	3	0		
		• Ostéosarcome Fibroblastique	1	4%	1	0		
		• Ostéosarcome chondroblastique	3	12%	2	1		
	Sarcome d'Ewing	-	6	24%	4	2	6	26.4 ±9.911 (16-44)
	Chondrosarcome	-	1	4%	1	0	1	24
TOB	Tumeur à cellules géantes	-	5	20%	3	2	5	34 ±12.548 (24-56)
							25	

Les taux d'incidences des OS sont généralement liés à l'âge et ont une distribution bimodal, Le premier pic bien défini se produit principalement au cours de la deuxième décennie de la vie : entre 15 et 19 ans. Ce pic est suivi d'une diminution de l'incidence de la survenue avec un plateau chez les sujets âgés entre 25 et 60 ans. Un deuxième pic plus faible est observé au cours des 7e et 8e décennies de vie. Ksontini *et al* (2016)

Les résultats que nous avons obtenus dans notre étude montrent une incidence des OS sur un seul plateau chez les sujets adultes [18-60 ans] excluant de fait les pics susmentionnés.

La fréquence et l'incidence relatives du sarcome d'Ewing en fonction de l'âge reflètent celles de l'ostéosarcome, le pic principal se produisant au cours de la deuxième décennie de la

vie. Bien que l'incidence diminue rapidement après l'âge de 20 ans, des cas sont observés dans toutes les tranches d'âge. OMS (2016) .Ces mêmes constats sont rapportés par notre étude.

En raison de la rareté des cas de chondrosarcomes dans notre étude (un seul cas), nous n'avons pu comparer ce résultat avec d'autres.

Tableau 7: Test ANOVA pour taille de tumeur (mm) en fonction du sexe et de l'âge.

	ddl	Somme des carrés	Carré moy	Valeur de F	Valeur de P	Lamda	Puissance
Sexe	1	2570,785	2570,785	0,507	0,4845	0,507	0,101
Age (ans)	1	7740,787	7740,787	1,525	0,2305	1,525	0,207
Sexe* Age (ans)	1	159,191	159,191	0,031	0,8611	0,031	0,053
Résidu	21	106569,704	5074,748				

Une corrélation positive non significative ($p=0.48$) entre la taille et le sexe est notée chez nos sujets, ainsi qu'une faible corrélation entre la taille de la tumeur et l'âge des patients ($p=0.23$).

Nous constatons que la taille de la tumeur varie d'avantage en fonction du sexe qu'en fonction de l'âge.

5. Paramètres anthropométriques :

5.1. Distribution des patients en fonction du poids :

Le poids moyen des patients est estimé de $72.12 \text{ kg} \pm 16.939$ avec des extrêmes de poids allant de 36 kg à 111 kg.

Pour les tumeurs bénignes de notre série le poids moyen est de $87,6 \text{ kg} \pm 12.158$ avec des extrêmes allant de 70 kg à 100 kg et concernant les tumeurs malignes primitives ce dernier est de $68.25 \text{ kg} \pm 15.247$ avec des extrêmes allant de 36 kg à 111 kg. (Figure 44)

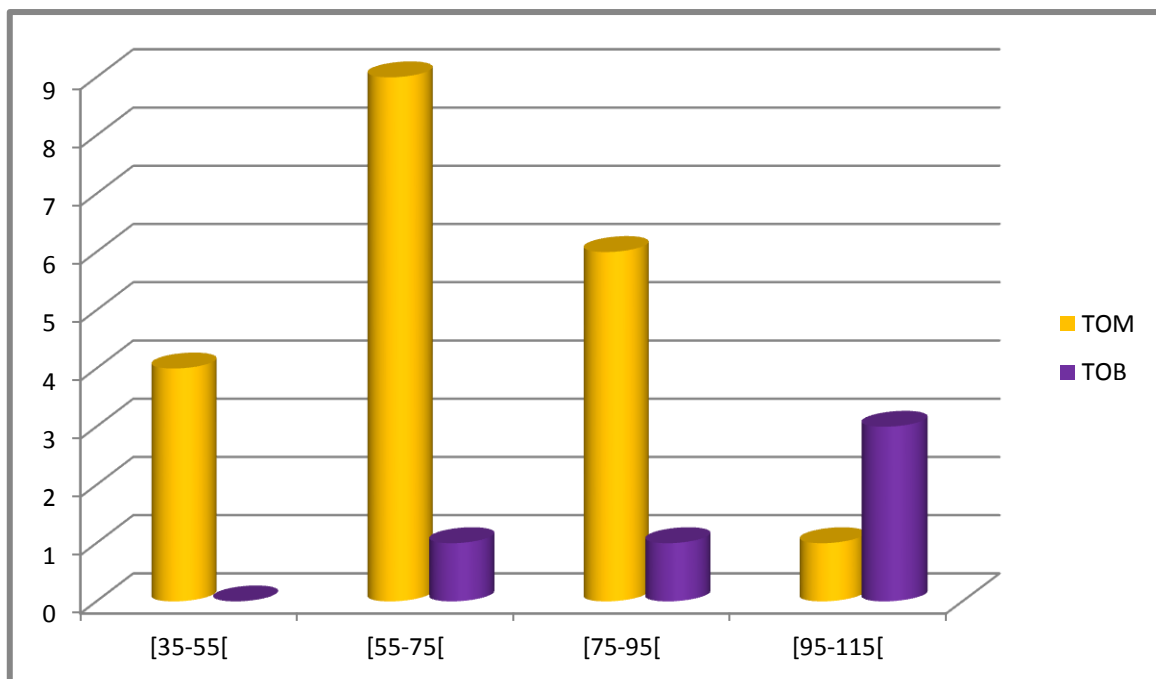


Figure 44: Distribution des patients en fonction de poids (Kg). (2012-2019).

Tableau 8: Test de corrélation entre la taille de la tumeur et le poids (kg)

	corrélation	Nombre	z	p	95% inf.	95% sup.
Taille de la tumeur (mm), poids (kg)	-0,030	25	-0,139	0,8897	-0,420	0,370

Une forte corrélation entre la taille de la tumeur (mm) et le poids des patients est notée ($p=0.88$)

5.2. Distribution des patients en fonction de la taille :

La taille moyenne des patients est estimée de 171.84 cm \pm 10.613 avec des extrêmes de taille allant de 150cm à 186 cm.

Pour les tumeurs bénignes de notre série, la taille moyenne est de 172,4 cm \pm 3.72 avec des extrêmes allant de 168 cm à 178 cm et concernant les tumeurs malignes primitives de notre série le poids moyen est de 171,7 cm \pm 11.472 avec des extrêmes allant de 150 cm à 186 cm. (Figure 45)

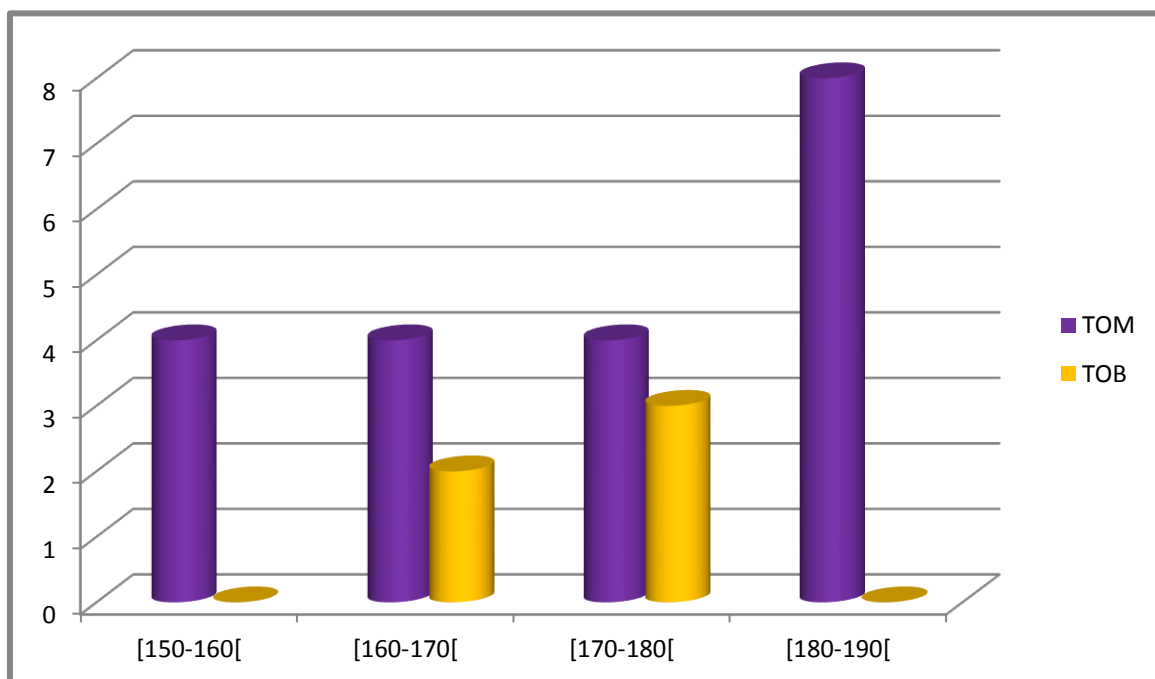


Figure 45 : Distribution des patients en fonction de la taille (Cm). (2012-2019).

Tableau 9: Test de corrélation entre la taille de la tumeur et la taille (cm).

	corrélation	Nombre	z	p	95% inf.	95% sup.
Taille de la tumeur (mm), Taille (cm)	0,346	25	1,695	0,0901	-0,056	0,652

Une faible corrélation entre la taille de la tumeur (mm) et la taille des patients est notée ($p=0.09$).

6. Antécédents pathologiques :

Nos résultats indiquent que 34% des patients présentent des antécédents médicaux, chirurgicaux et/ou familiaux alors que 56% n'en présentent aucun antécédent pathologique. Les antécédents étaient répartis comme suit :

Tableau 10: Tableau récapitulatif des antécédents observés chez les patients

	Type de l'antécédent	Nombre d'effectif	Pourcentage
Les antécédents médicaux :	Hypertension artérielle	1	4%
	Allergique à la Pénicilline	1	4%
Les antécédents chirurgicaux	Résection humérale	1	4%
	Tumeur osseuse à cellule géante	1	4%
	Hernie inguinale	1	4%
	Lame plaque du genou	1	4%
	Adénofibrome	1	4%
	Lipome cuisse	1	4%
	Kyste glande de bartholin	1	4%
Les antécédents Familiaux	Pseudomyxomépéritonéa	1	4%
	Cancer de la vessie	2	8%
	Cancer du col utérin	1	4%
	Néoplasie maligne des poumons	1	4%
	Cancer du sein	1	4%

7. Diagnostic para-clinique :**7.1. Bilan radiologique :***Tableau 11:* Types d'examens radiologiques à demander.

Examen à demander	Rx standard	Échographie	Scanner	TDM	IRM	Scintigraphie
Nombres de cas	25	14	11	18	22	5
Pourcentage	100%	60%	44%	64%	84%	20%

La répartition entre les TOB et les TOM était comme suit :

- Pour la radiographie standard face et profil : elle a été pratiquée chez tous les patients et constitue l'examen initial.
- Pour l'échographie des parties molles couplées au doppler : 14 patients présentant des TOM soit 70 % de l'effectif de ces derniers.
- Pour le scanner : 1 patient présentant des TOB soit 20 % de l'effectif de ces derniers, pour 10 patients présentant des TOM soit 50% de l'effectif de ces derniers.
- Pour la TDM : 1 patient présentant des TOB soit 20 % de l'effectif de ces derniers, pour 17 patients présentant des TOM soit 85% de l'effectif de ces derniers.
- Pour l'IRM : 4 patients présentant des TOB soit 80% de l'effectif de ces derniers, pour 18 patients présentant des TOM soit 90% de l'effectif de ces derniers.
- Pour la scintigraphie : 1 patient présentant des TOB soit 20% de l'effectif de ces derniers, pour 4 patients présentant des TOM soit 20% de l'effectif de ces derniers.

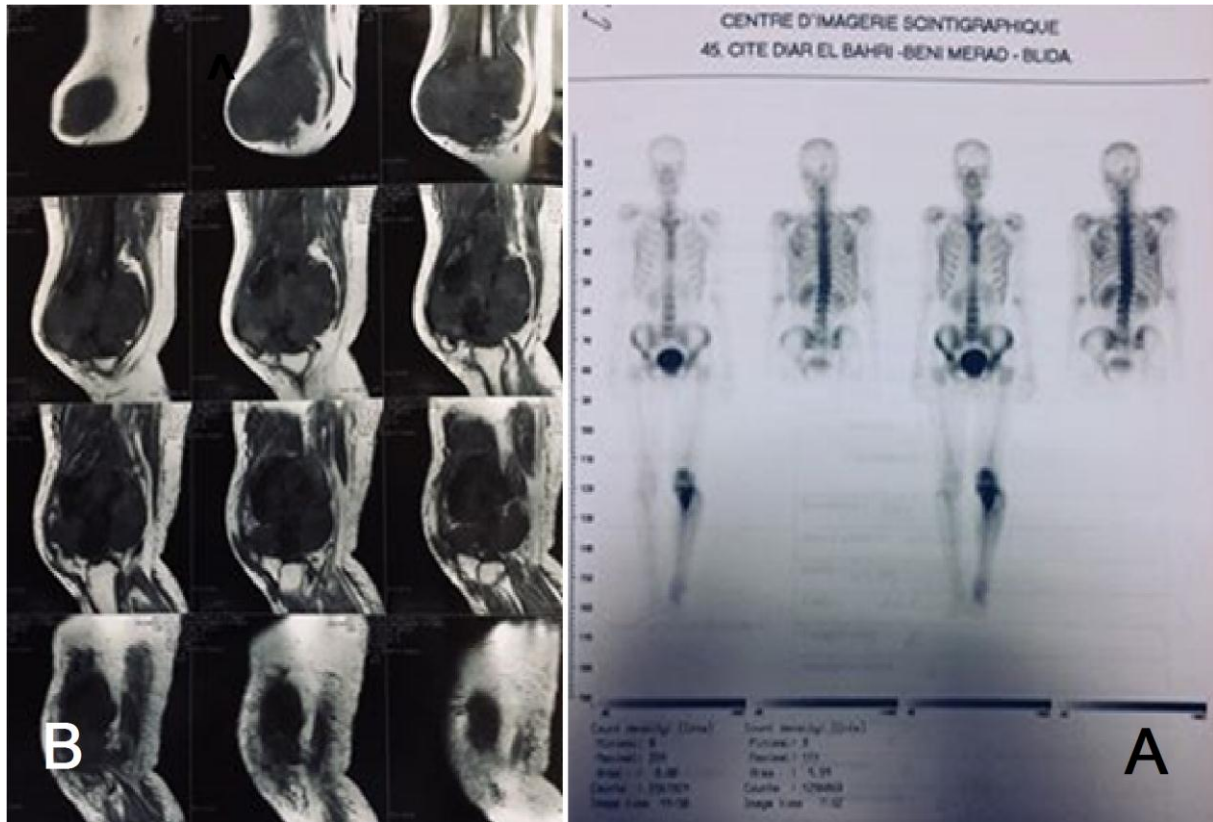


Figure 45: A : scintigraphie, B : une TDM (Original).

Tableau 12: Examens demandés selon la nature bénigne ou maligne des TO.

Examen/Tumeur	Rx standard	Échographie	Scanner	TDM	IRM	Scintigraphie
TOM	20	14	11	17	18	4
Pourcentage TOM	100%	60%	55%	85%	90%	20%
TOB	5	0	1	1	4	1
Pourcentage TOB	100%	0%	20%	20%	80%	20%

Il est reconnu que le diagnostic des tumeurs osseuses est un diagnostic anatomoclinique, qui combine l'analyse de l'aspect anatomopathologique et radiologique de la tumeur, que ce soit pour diagnostiquer la malignité de la lésion ou pour le diagnostic de type histologique. Grâce à l'utilisation de nouvelles technologies d'imagerie, notamment l'IRM, la scintigraphie et la TDM, la radiologie des tumeurs osseuses a fait de nombreux

progrès. Actuellement, l'analyse radiologique est essentielle pour le diagnostic positif et le suivi des patients. Janati (2011).

Dans notre étude la radiographie standard a mis en évidence 5 cas de tumeurs osseuses bénignes avec une prédominance des tumeurs à cellules géantes, et 20 cas de tumeurs osseuses malignes avec une prédominance des ostéosarcomes.

7.2. Dimension tumorale :

La taille tumorale a été précisée dans 25 observations soit (100%), Elle a varié entre 13 et 260 mm avec une moyenne de $104.176 \text{ mm} \pm 71.378$

La taille tumorale des TOB était de $40.2 \text{ mm} \pm 20.291$ variant de 13 mm et 69mm, alors que pour lesTOM la taille moyenne était de $120.17 \text{ mm} \pm 70.616$, variant de 27mm et 260 mm.

Tableau 13: Mensuration du processus tumoral.

Taille/mm	[10-80 [[80-150 [[150-220 [[220-290 [
TOB	5 (20%)	0	0	0
TOM	8 (23%)	5 (20%)	4 (16%)	3 (12%)

Tableau 14: Statistiques descriptives de la taille de la tumeur en fonction du sexe, l'âge, poids et taille.

Paramètres		Effectif n=x	Moyenne Écart-type	Minimum	Maximum	Test statistique
Homme	Age (ans)	16	30,64 ±12,951	16	60	0,3967
	Poids (kg)	16	73,5 ± 19,967	36	111	0,4145
	Taille (Cm)	16	176,875 ±8,516	155	186	0,6478
Femme	Age (ans)	9	31 ± 13,019	18	57	0,9372
	Poids (Kg)	9	69.667 ± 10,137	49	80	0,2467
	Taille (Cm)	9	162,889 ± 7,817	150	175	0,5487

7.3. Examens biologiques :

Tableau 15: Types d'examens biologiques à demander.

Examen a demandé	FNS	Urée/Créa	TGO/TGP	Ionogramme	ALC
Nombre de cas	25	25	15	6	12
Pourcentage	100%	100%	60%	24%	48%

Calcémie	LDH	Albumine	Bilirubine	Vit D	Homostase
14	2	11	5	2	2
56%	8%	44%	20%	8%	8%

La répartition entre les TOB et les TOM était comme suit :

- Pour le FNS et l'Urée/Créa : il a été pratiqué chez tous les patients (100%) et constitue l'examen initial.
- Pour TGO/TGP : 1 patient présentant des TOB soit 20% de l'effectif de ces derniers, pour 14 patients présentant des TOM soit 70 % de l'effectif de ces derniers.
- Pour l'ionogramme : 1 patient présentant des TOB soit 20 % de l'effectif de ces derniers, pour 5 patients présentant des TOM soit 25% de l'effectif de ces derniers.
- Pour l'ALC : 12 patient présentant des TOM soit 60 % de l'effectif de ces derniers.
- Pour Calcémie : 5 patients présentant des TOB soit 100% de l'effectif de ces derniers, pour 9 patients présentant des TOM soit 45% de l'effectif de ces derniers.
- Pour le LDH : 2 patient présentant des TOM soit 10% de l'effectif de ces derniers.
- Pour l'Albumine : 5 patient présentant des TOB soit 100 % de l'effectif de ces derniers, pour 6 patients présentant des TOM soit 30% de l'effectif de ces derniers.
- Pour la Bilirubine : 5 patient présentant des TOM soit 25 % de l'effectif de ces derniers.
- Pour la vit D : 2 patients présentant des TOB soit 40% de l'effectif de ces derniers.

- Pour l'homostase : 1 patient présentant des TOB soit 20% de l'effectif de ces derniers, pour 1 patient présentant des TOM soit 5% de l'effectif de ces derniers.

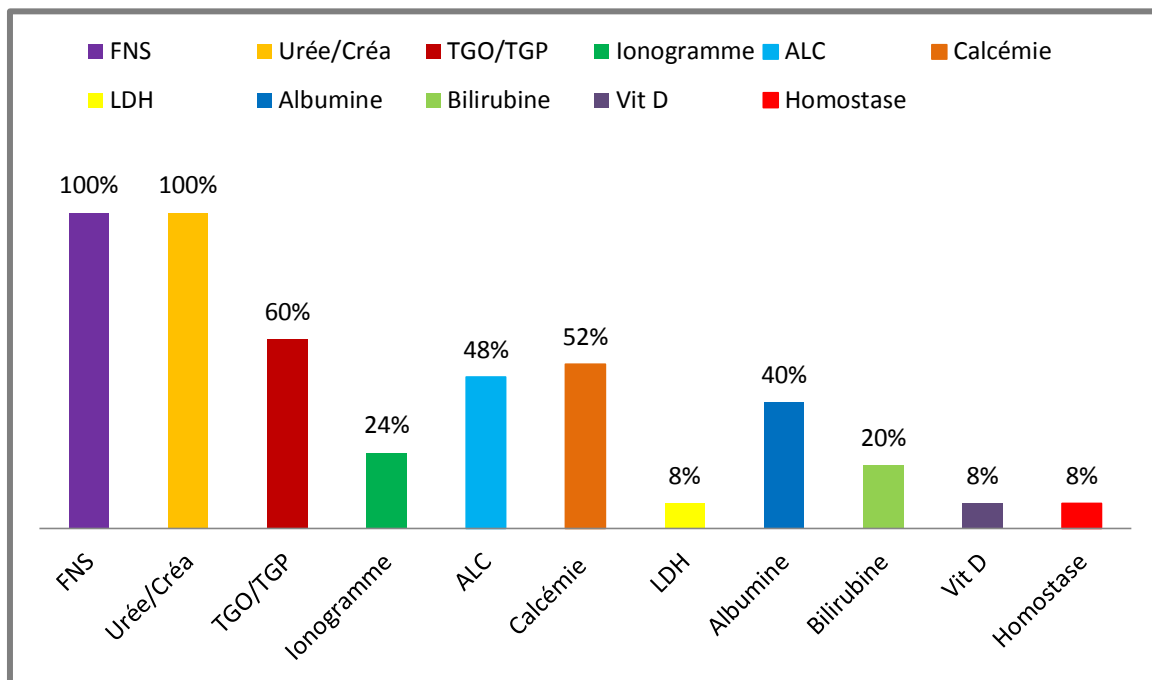


Figure 46: Histogramme des bilans biologiques demandés.

7.4. Distribution des patients en fonction de groupage sanguin :

La répartition des tumeurs osseuses selon le type du groupe sanguin est une approche futuriste dans le domaine de la santé. Dans notre série nous pouvons constater que les patients dont leur groupe sanguin (O+) est les plus présents. Nos résultats indiquent que onze patients atteint de TOP on le groupe O+ soit 44% de l'effectif total, alors que seuls 7 présentent le groupe sanguin A+ (28%), 5 cas ont le groupe B+ (20%) et 2 cas ont lu groupe O- (8%).

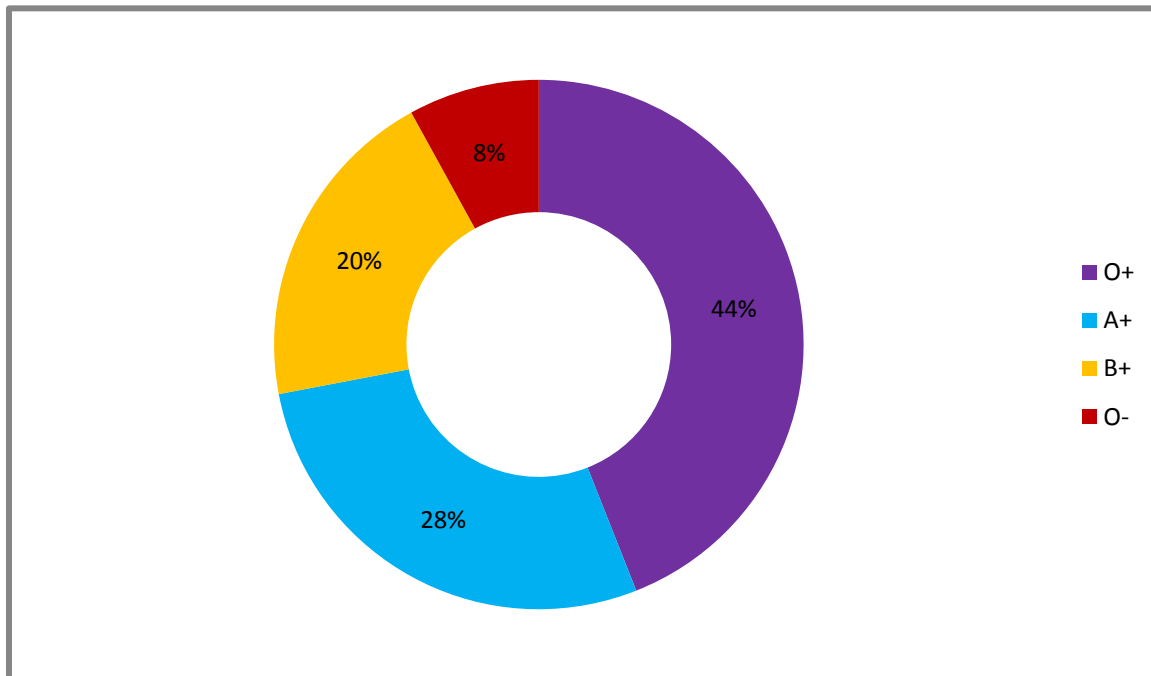


Figure 47: Pourcentage des différents groupes sanguins chez les patients.

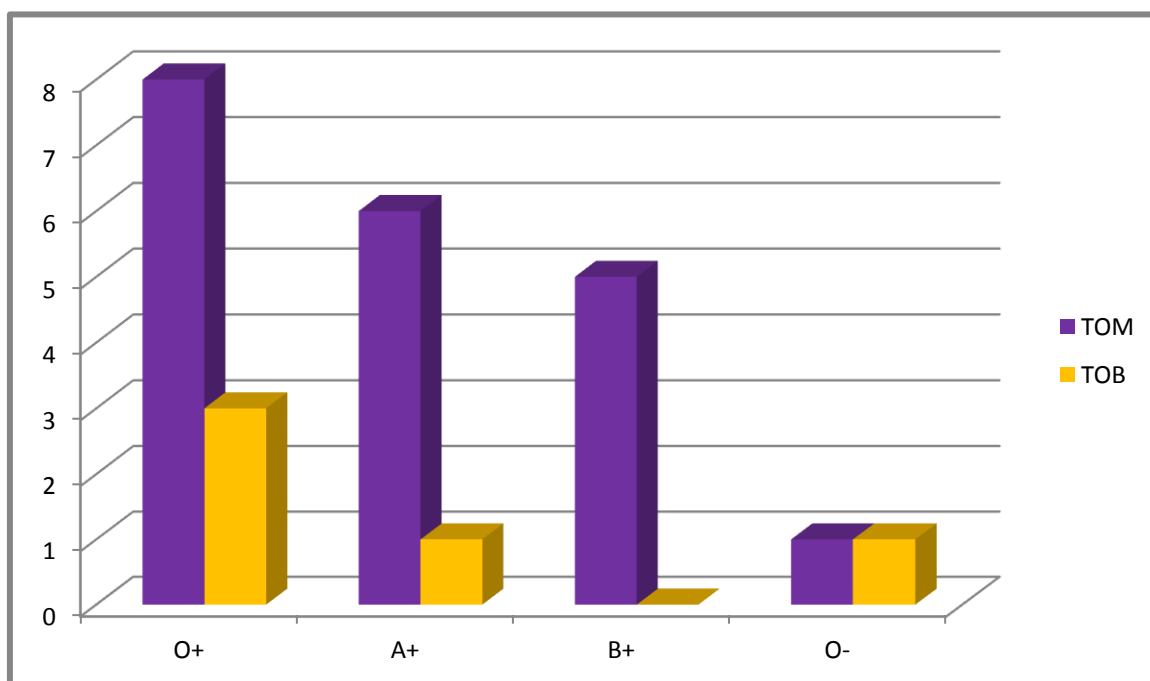


Figure 48: Répartition des TOB et des TOM primitives selon le groupage sanguin.

Résultats et discussion :

Les tumeurs bénignes et malignes surviennent avec prédilection chez les patients dont leur groupe sanguin est O+, ainsi on a trouvé les résultats suivant :

- Pour les patients présentant le groupe sanguin O+ 3 ont une TOB alors que 8 présentent des TOM primitive.
- Pour les patients présentant le groupe sanguin A+ :1 patient présente une TOB alors que 6 présentent des TOM primitives.
- Pour les patients présentant le groupe sanguin B+ : 5 ont des TOM primitive.
- Pour les patients présentant le groupe sanguin O - : 1 patient présente une TOB alors que 1 patient présente une TOM primitives.

Tableau 16: Test ANOVA pour la taille de la tumeur en fonction de groupe sanguin et de l'âge.

	ddl	Somme des carrés	Carré moy	Valeur de F	Valeur de P	Lamda	Puissance
Groupe sanguin	3	9420,057	3140,019	,591	,6291	1,774	,145
Age (ans)	1	1652,827	1652,527	,311	,5842	,311	,081
Groupe sanguin* Age (ans)	3	3031,761	1010,587	,190	,9015	,571	,078
Résidu	17	90280,635	5310,626				

Une corrélation positive significative ($p=0.62$) entre la taille de la tumeur et le groupe sanguin.

Tableau 17: test PLSD de Fisher pour la taille de la tumeur (mm) en fonction de groupe sanguin.

	Diff. Moy.	Diff, crit.	Valeur p
A+, B+	3,514	90,027	,9353
A+, O+	51,823	74,338	,1596
A+, O-	65,414	123,275	,2785
B+, O+	48,309	82,927	,2358
B+, O-	61,900	128,637	,3242
O+, O-	13,591	118,189	,8112

Nous constatons que les patients ayant les groupes sanguins A+, B+, O+, O- sont prédisposés à développer une tumeur avec un volume important.

8. Types histologiques des TO :

8.1. Tumeurs osseuses bénignes :

Nos résultats indiquent une dominance absolue des tumeurs à cellules géantes qui représentent 100% de l'ensemble des TOB. (Figure 49).

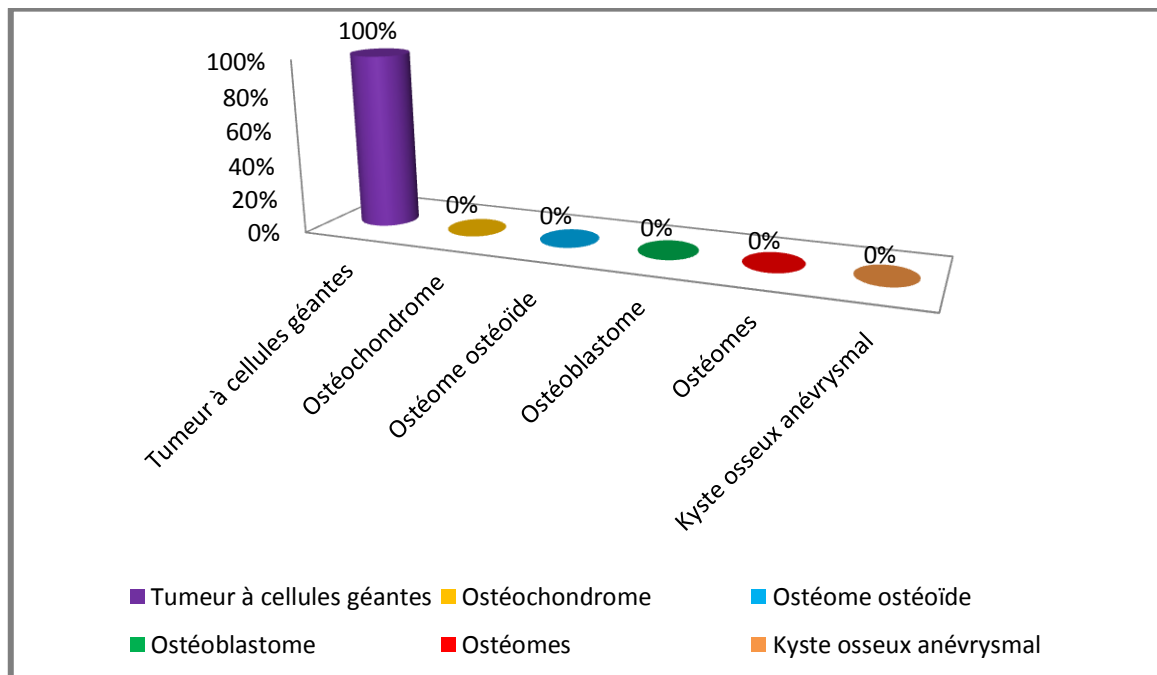


Figure 49: Répartition des TOB en fonction de l'origine histologique.

8.2. Les tumeurs osseuses malignes :

L'analyse des données dans notre étude montre que les ostéosarcomes sont le type histologique prédominant (52%), suivis par le sarcome d'Ewing (24%) et le chondrosarcome (5%).

Les résultats obtenus par Dorfman et al (1987) dans une série de 2627 cas, montrent une différence de statistiques par rapport à ce que nous avons obtenu. Il s'avère que les types histologiques qu'ils ont étudiés se présentent dans l'ordre suivant : l'ostéosarcome étant la tumeur maligne primitive la plus fréquente, représentant environ 35 % des cas, suivie par le chondrosarcome (25 %) et le sarcome d'Ewing (16 %).

Par ailleurs, nos résultats concordent bien avec ceux de (Janati, 2011) qui les présente dans le même ordre que nous : l'ostéosarcome (41.3%) suivie par le sarcome d'Ewing (36.4%) et les chondrosarcomes 11.7%.

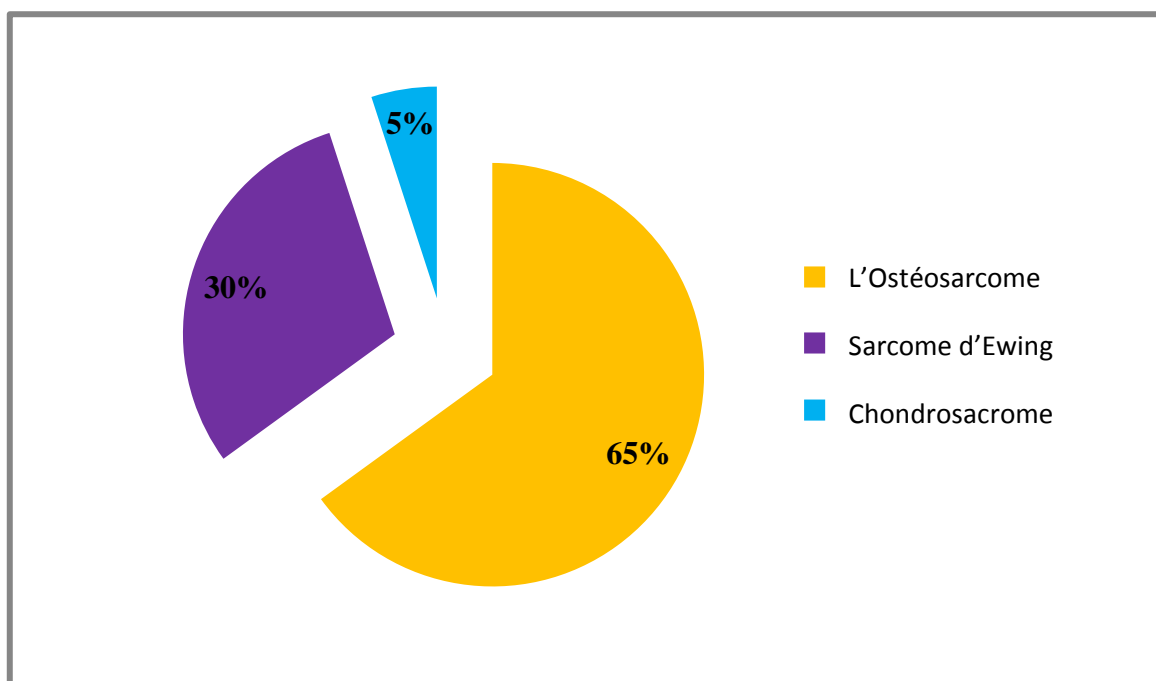


Figure 50: Répartition des tumeurs osseuses malignes en fonction de l'origine histologique.

9. Localisation des tumeurs sur le squelette :

9.1. Parties osseuses atteintes :

Les résultats de notre étude indiquent une légère prédominance du côté gauche avec 13 cas (52%) contre 11 cas du côté droit (44%), on note un 1 cas (4%) de la partie médiane du corps.

9.2. Siège de la tumeur sur l'os :

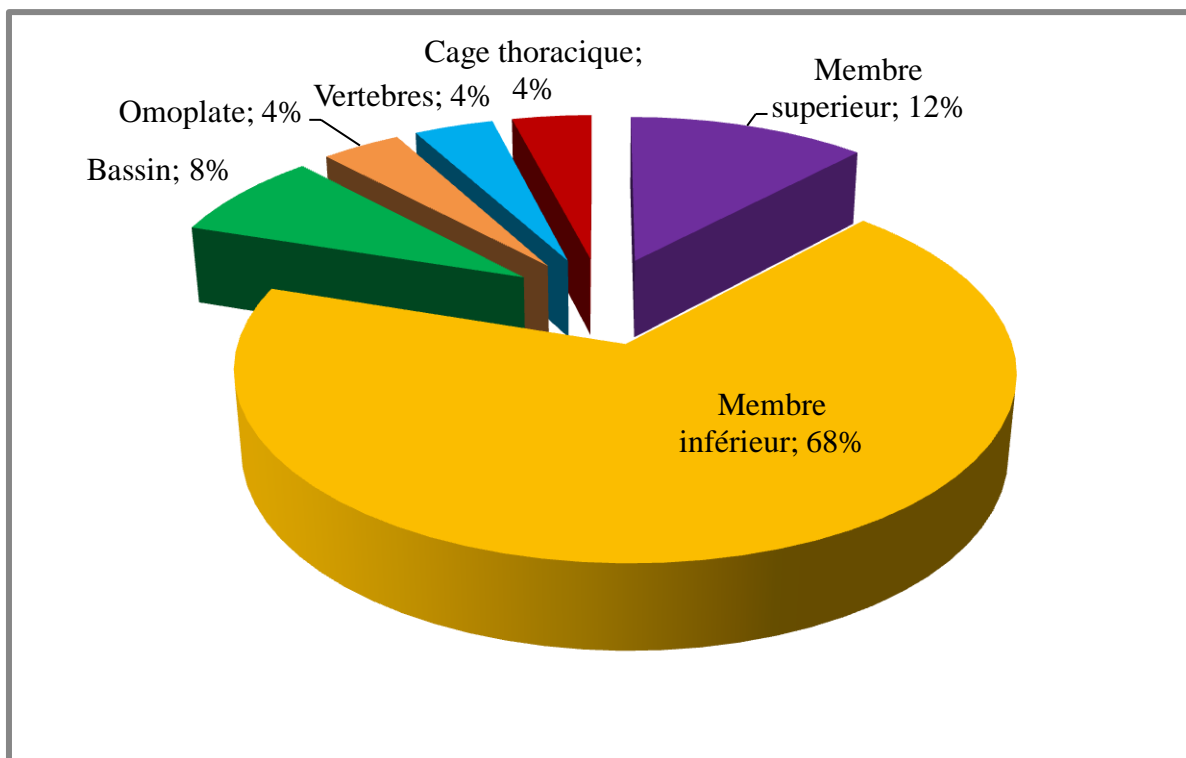


Figure 51: Répartition des patients selon la localisation tumorale.

Les tumeurs osseuses se répartissent sur l'ensemble du squelette. La localisation au niveau des membres était la plus fréquente.

20 patients avaient une localisation au niveau des membres soit 80% de l'effectif total, alors que seuls 2 avaient au niveau du bassin (8%), 1 cas de localisation au niveau de l'omoplate (4%), 1 cas de localisation au niveau des vertèbres (4%) et 1 cas de localisation au niveau de la cage thoracique (4%).

Résultats et discussion :

Les tumeurs osseuses sont fréquemment situées au niveau du membre inférieur avec 17 cas (68 %). (Figure 15). Ces résultats concordent bien avec ceux de Dorette (2019) et Camara (2006) qui trouvaient respectivement 63.5% et 60%.

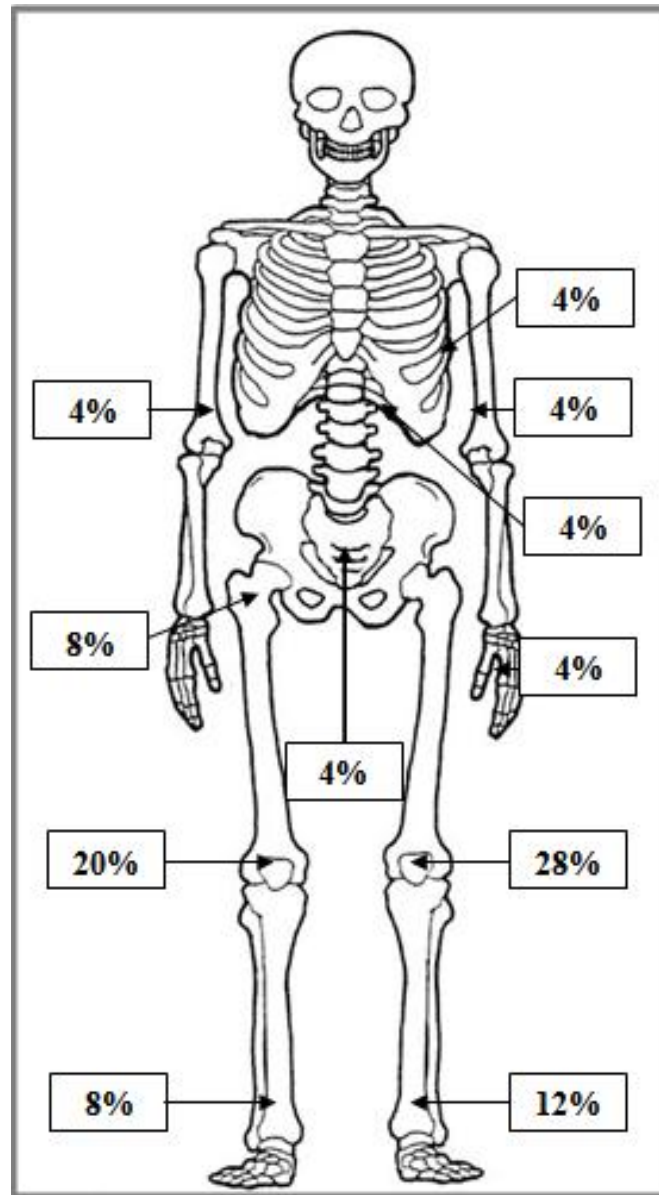


Figure 52: Localisation topographique des tumeurs osseuses (Original).

La localisation se répartissait comme suit :

- Membre supérieur : l'humérus est la première localisation du membre supérieur (8%), suivi de 4 % au niveau du radius.

Résultats et discussion :

- Membre inférieur : le fémur représente (48 %) des localisations du membre inférieur, suivi du tibia (20%). Ce résultat concorde avec celui de (Dorette, 2019) qui a trouvé que les atteintes fémorale et tibiale ont été prédominantes avec respectivement 32,7% et 23,1% des cas.

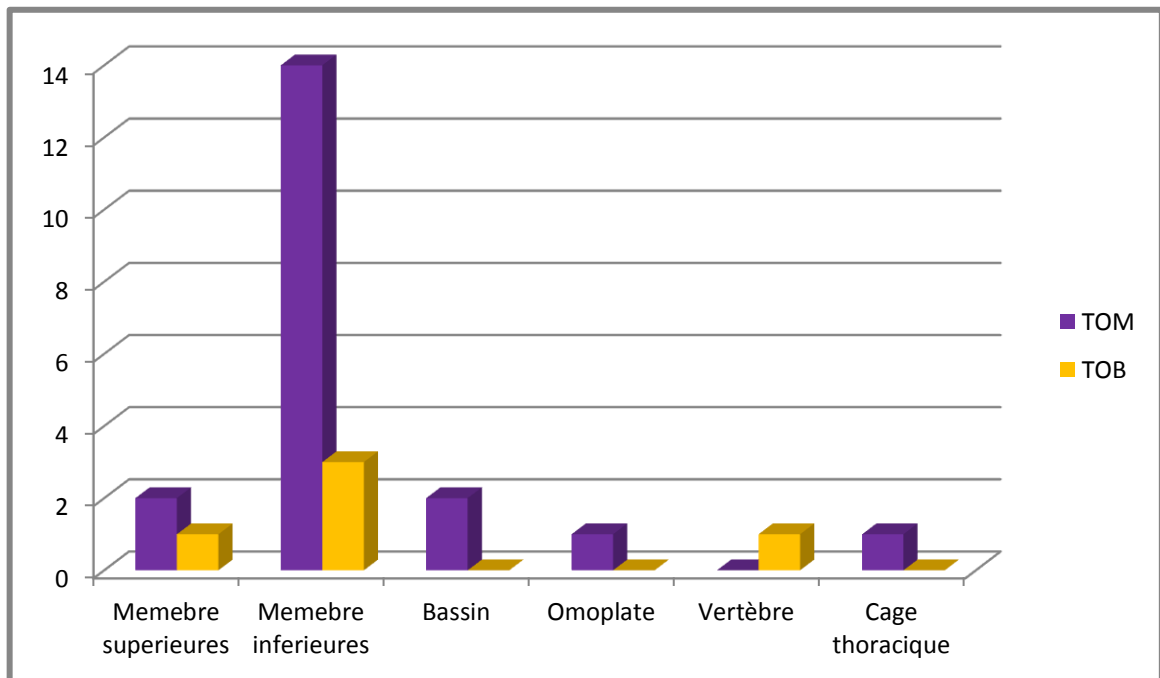


Figure 53: Répartition des TOB et des TOM primitives selon le siège des tumeurs au niveau du squelette humain.

Les tumeurs bénignes et malignes surviennent avec prédilection au niveau des membres inférieurs.

- Pour les patients ayant présenté une localisation au niveau des membres supérieurs 1 avait une TOB alors que 2 avaient des TOM primitive.
- Pour les patients ayant présenté une localisation au niveau des membres inférieurs : 3 avaient une TOB alors que 14 avaient des TOM primitives.
- Les patients ayant présenté une localisation au niveau du bassin : 2 avaient des TOM primitive.
- Un patient a présenté une TOB localisée au niveau d'une vertèbre(T12).
- Autre patient a présenté une TOM localisée au niveau de la cage thoracique.

Résultats et discussion :

- L'unique atteinte de l'omoplate est rapportée chez un patient ayant présenté une TOM.

Tableau 18: Répartition des tumeurs malignes selon la localisation.

TOM	Humérus	Radius	Cage thoracique	Omoplate	Vertèbres	Aile iliaque	Fémur	Tibia
Ostéosarcome	1 (4%)	0	0	0	0	0	8 (32%)	4 (16%)
Sarcome d'Ewing	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Chondrosarcome	0	0	0	0	0	1 (4%)	0	0
Tumeurs à cellules géante	0	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (4%)	0	3 (12%)	0

9.3. Localisation dans l'os :

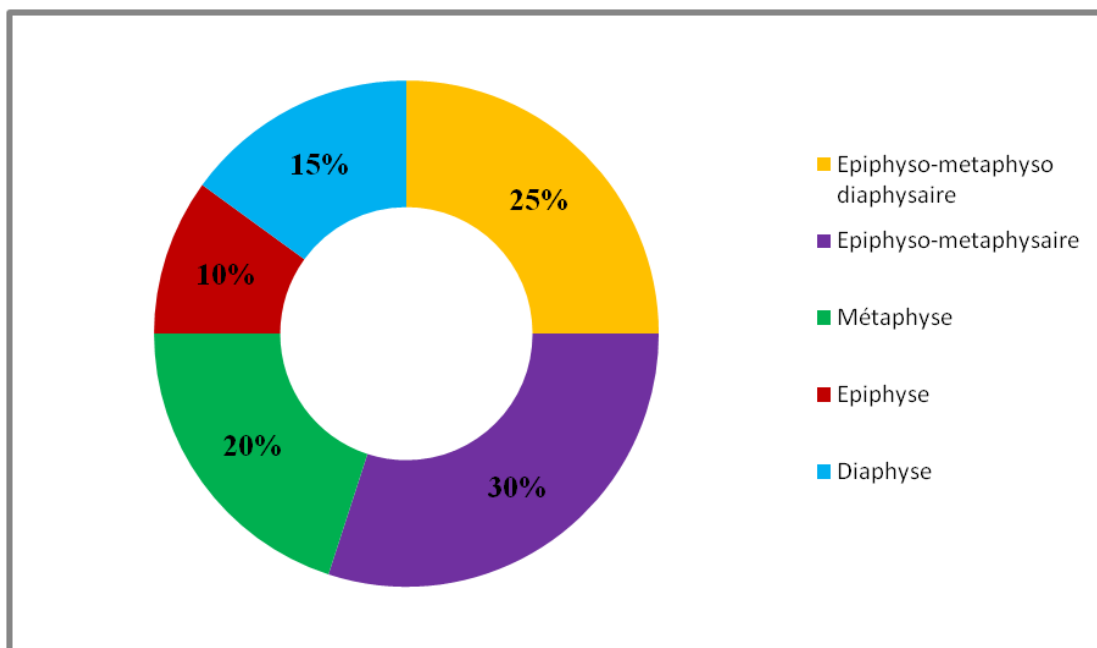


Figure 54: Fréquence de différentes localisations des tumeurs osseuses sur os long.

Les TOP siégeaient sur un os long pour 20 patients (80%) suivie de l'atteinte des os plats qui représente 4 cas (16%), alors que l'atteinte des os irréguliers a été objectivée que chez 1 cas (4%).

Résultats et discussion :

La tumeur est épiphysaire dans 2 observations soit 10%, diaphysaire dans 3 observations soit de 15%, métaphysaire dans 4 observations soit de 20%, épiphyso-métaphysaire dans 6 observations 30% et l'épiphyso-métaphysio diaphysaire a été objectivée chez 5 patients soit 25% de l'effectif total de l'effectif des os longs atteints.

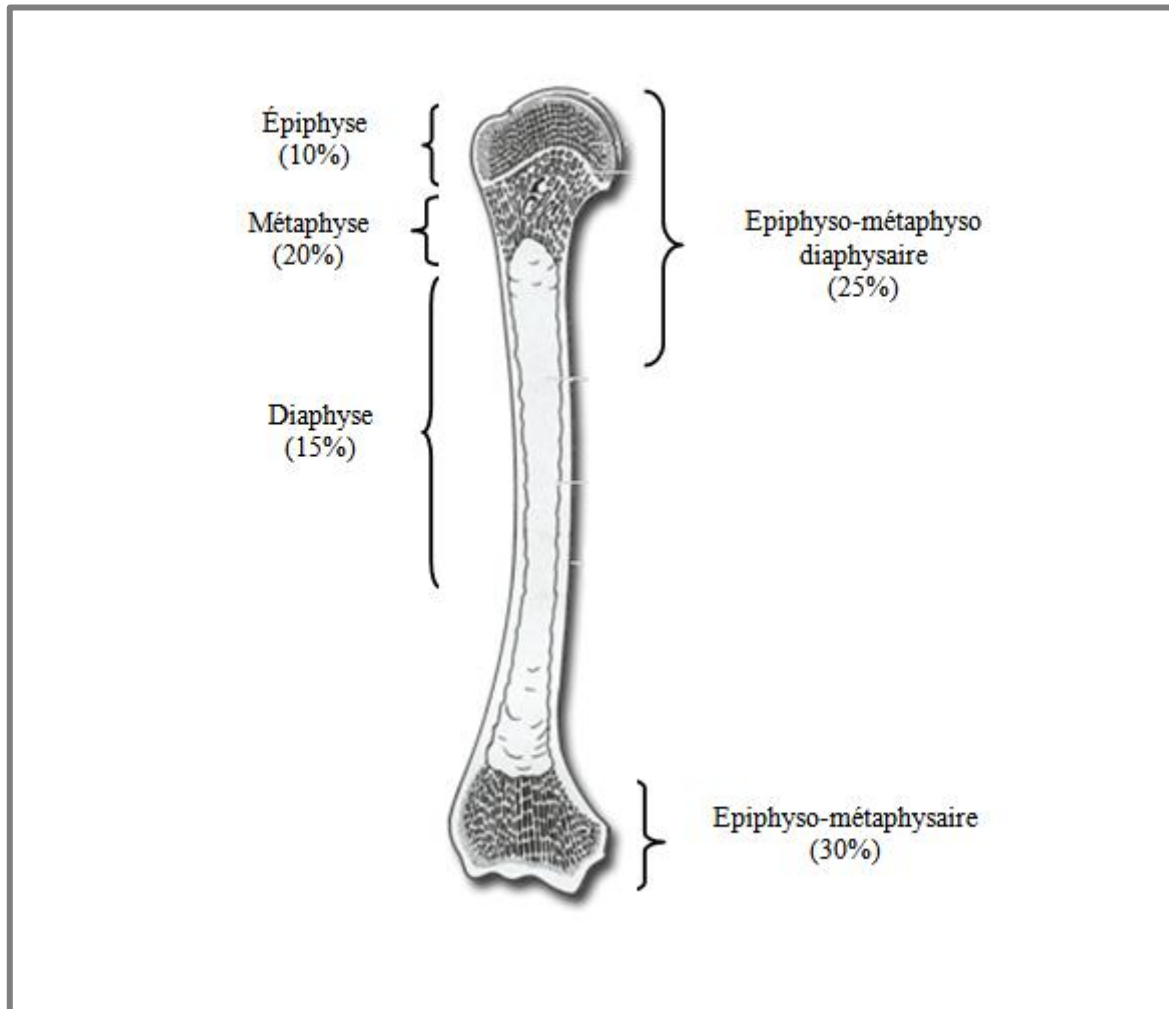


Figure 55: Localisation topographique des tumeurs osseuses au niveau de l'os long.
(Originale)

10. Thérapie :

Les résultats et caractéristiques de toute ou d'une partie de la PEC thérapeutique que nous présentons dans ce chapitre concernent les patients colligés dans notre série.

10.1. Traitement radical :

L'amputation est pratiquée chez 4 patients soit 20%. Le tableau 19 illustre la répartition de la méthode chirurgicale selon le type histologique TO.

Tableau 19: Répartition des TOM primitives selon la méthode chirurgicale.

Les différents types histologiques	Ostéosarcome	Sarcome d'Ewing	Chondrosarcome	Total
Traitement radical	4	0	0	4

10.2. Chimiothérapie :

La CTH est administrée en néo adjuvant à une chirurgie ou une RTH, en adjuvant, dans le cadre curatif ou en palliatif selon la stratégie thérapeutique adoptée au cours de l'évolution de la maladie.

La chimiothérapie est administrée à 20 patients soit 100% de ensemble des TOM primitives et de 100% pour les patients atteint de TOB.

10.3. Radiothérapie :

La radiothérapie est réalisée au service d'oncologie au CAC pour 3 patients soit 12% de l'ensemble des TO soit en adjuvant ou en palliatif.

Tableau 20: Les modalités de traitement des cancers des os.

Cancer	chimiothérapie	radiothérapie	Thérapie radical
Ostéosarcome	Neoajuvant or adjuvant : - Cisplatine - Doxorubicin (Adriamycine) -Methotrexate -Etoposide (Toposar) -Ifosfamide (ifex)	Inefficace	Pour tout type de cancer des os, l'excision chirurgicale des lésions primaires et métastatiques avec des marges claires ; le membre doit être soumis à une exérèse si cela est cliniquement possible
Ewing sarcome	Neoajuvant or adjuvant : -Cyclophosphamide -Doxorubicin -Etoposide -Ifosfamide -Vincristine	Utilisé pour : -Les métastases pulmonaires -Palliation -Les tumeurs paraspinales avec atteinte neurologique -Les marges postopératoires -Les tumeurs non résecables	
Chondrosarcome	Inefficace	Rarement utilisée	

10.4. Surveillance :

Au terme des séquences de traitement reçues par nos patients. Les résultats obtenus sont comme suit :

Pour les TOB : La réponse thérapeutique a été évaluable chez 5 patients. (Guérison)

Pour les TOM : L'évolution de 10 patients a pu être déterminée soit 50% de l'ensemble des TOM primitives, alors que 3 patients ont été perdus de vue soit 15% et 7 patients sont décédés soit 35%

Tableau 21: Répartition des TO primitives selon l'évolution thérapeutique.

Type histologique	Ostéosarcome	Sarcome d'Ewing	Chondrosarcome	TCG
Évolution thérapeutique	13	6	1	5
Décès	4	3	0	0
pourcentage	30.76%	50%	0%	0%

10.5. Bilan d'extension :

Un bilan d'extension est demandé chez l'ensemble des patients présentant des TOM primitives et ce bilan comprenait de principe :

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Une TDM abdominopelvienne
- Une TDM thoracique.
- Un scanner Thoracique.
- Un scanner du rachis dorsolombaire.
- Une échographie abdominopelvienne.
- Une écho-doppler cardiaque.

Ainsi les bilans d'extension réalisés par nos patients étaient inconstants en raison probablement du coût de ces examens paracliniques (Tableau 22).

Tableau 22: Types d'examens radiologiques (bilan d'extension) à demander.

Examen a demandé	TDM thoraco-abdomino-pelvienne	TDM abdominopelvienne	TDM thoracique
Nombre de cas	11	4	10
Pourcentage	44%	16%	40%

scanner Thoracique	scanner du rachis dorsolombaire	échographie abdominopelvienne	écho-doppler cardiaque
2	1	1	16
8%	4%	4%	64%

- Dans tous les cas une TDM thoraco-abdomino-pelvienne est faite chez 11 patients présentant soit 44% des TOM, et elle est pathologique chez 9 patients.
- Une TDM abdominopelvienne est réalisée à 4(16%) reprises, suivie d'une échographie abdominopelvienne qui est réalisée 1 fois soit (4%)
- La TDM thoracique est réalisée chez 10 patients soit (40%) de l'effectif des TO.
- Le scanner du rachis dorsolombaire faite 1 (4%) fois et 2 fois (8%) pour le scanner thoracique.
- L'écho-doppler cardiaque est réalisée chez 16 patients soit (64%) de l'effectif des TO.

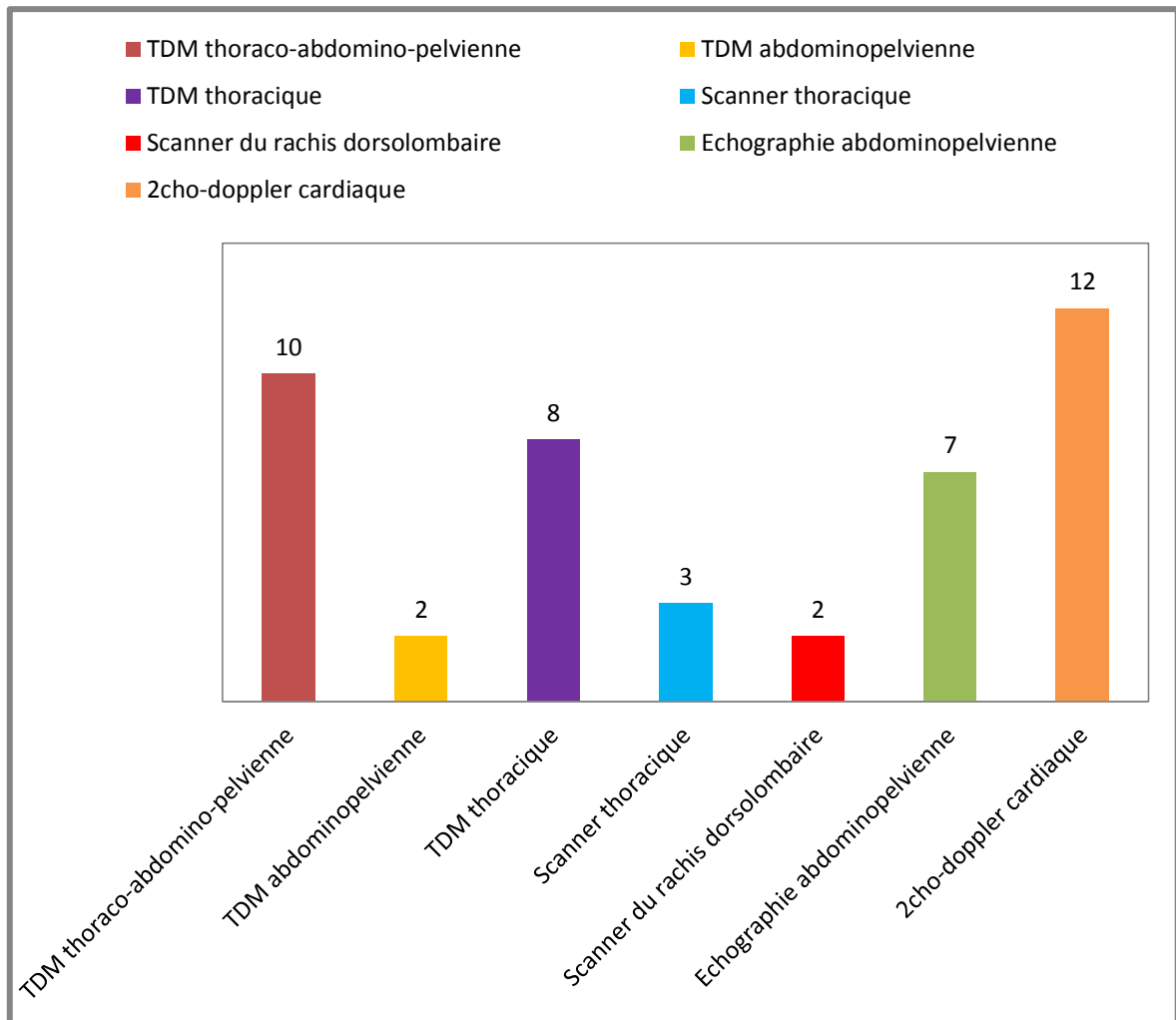


Figure 56: Histogramme des bilans d'extensions prescrits.

10.6. Métastase :

Seize patients ont présenté une métastase soit 64% de l'effectif des TOM, Alors que aucun patient des TOB présente une métastase. (Figure 57).

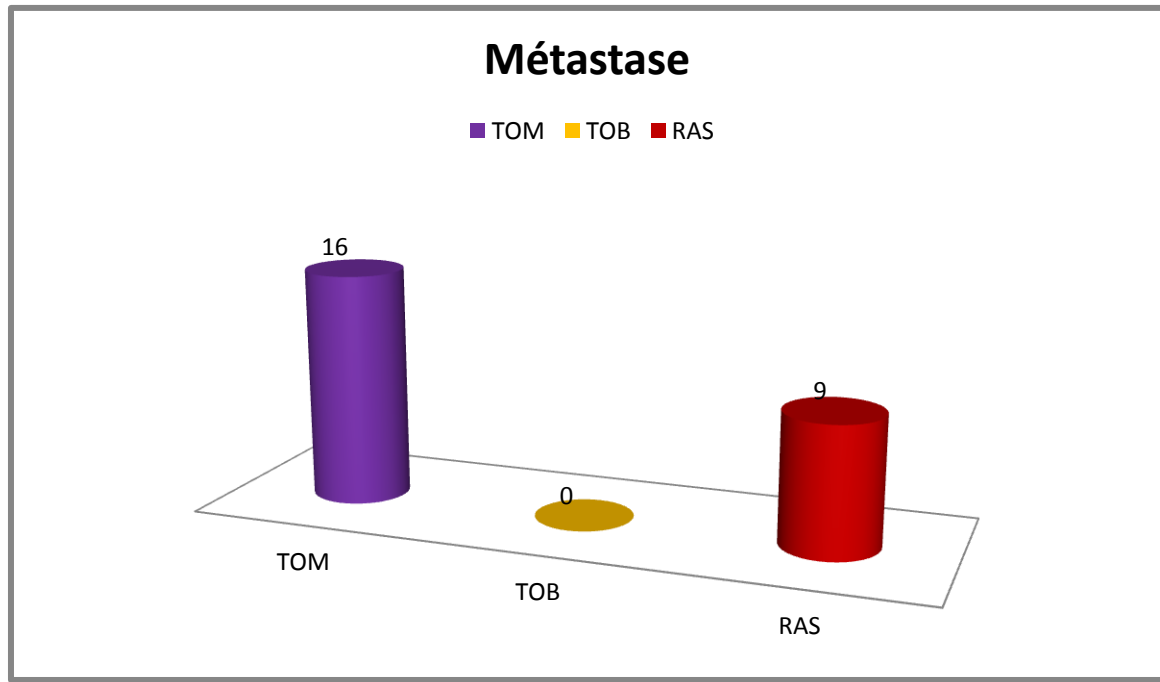


Figure 57: Répartition des métastases en fonction de la TOP.

La localisation des métastases répartissait comme suit :

- Métastase à distance : 13 patients ont subi une métastase à distance soit (81,25%) de l'effectif de ce dernier.
- Métastase skip : 5 patients ont subi une métastase à distance soit (31.25%) de l'effectif de ce dernier.

NB : Un patient peut présenter plusieurs type de métastase à la fois soit métastase skip et/ou métastase à distance.

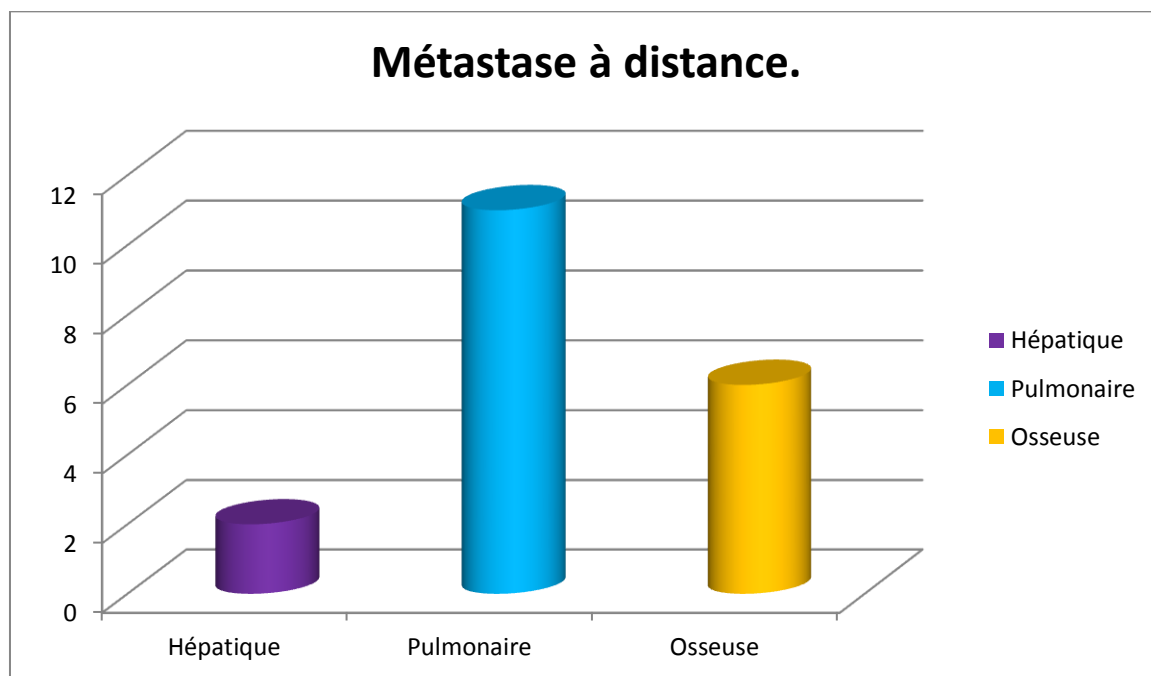


Figure 58: Répartition des métastases à distance selon l'organe atteint.

(Conclusion)

Conclusion

En dépit de sa rareté, la pathologie tumorale osseuse a connu ces dernières décennies des avancées scientifiques et technologiques majeures que ce soit dans la compréhension de sa physiopathogénie ou au niveau de la démarche diagnostique et thérapeutique.

Actuellement, la prise en charge est relativement améliorée et codifiée par plusieurs avancées scientifiques et technologiques.

Le diagnostic de ce type de tumeur repose essentiellement sur un examen clinique minutieux et un bilan radiologique adapté, qui orientent une biopsie diagnostique et conditionne le choix de la technique chirurgicale qui doit être conservatrice si possible et associée à une thérapie adjuvante au besoin.

La complexité de cette prise en charge, notamment liée aux risques élevés de récurrence et de rechute locale, nécessite l'intervention d'équipes pluridisciplinaires dans des centres spécialisés. La place de la radiothérapie et la chimiothérapie reste encore à codifier en particulier pour les tumeurs osseuses malignes.

Nous avons constaté d'après cette étude statistique que les tumeurs osseuses sont en augmentation d'une année à une autre. Le caractère malin des tumeurs est le plus dominant avec une atteinte de 80% par rapport aux tumeurs bénignes dont l'incidence est de (20%).

Pour les tumeurs malignes, le sexe masculin est le plus touché (65%) par rapport au sexe féminin qui est de l'ordre de (35%) et la même chose par rapport aux tumeurs bénignes dont l'incidence est de (60%) pour les hommes et (40%) pour les femmes.

On note que la tranche d'âge la plus touchée pour les tumeurs bénignes et malignes est entre (20-35 ans).

Notre étude montre une dominance absolue des tumeurs à cellules géantes qui représentent 100% de l'ensemble des tumeurs osseuses bénignes.

Les ostéosarcomes constituent le type histologique le plus fréquent parmi les tumeurs osseuses malignes (60%) suivi par les sarcomes d'Ewing (35%) et les chondrosarcomes (5%).

L'évolution des tumeurs bénignes est favorable après traitement par contre le taux de récurrences est plus augmenté en cas de tumeurs malignes tandis que la chimiothérapie pré-opératoire rend le pronostic vital et fonctionnel du membre favorable.

En fin les tumeurs osseuses constituent un problème de santé publique dont le diagnostic et la prise en charge doivent être précoces afin d'éviter les complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel à court terme (les amputations) et le pronostic vital à long terme (les métastases).

[Références bibliographiques]

- Aaron M. H, Yusuke S, Russell S. Mary C. Bone and cancer: Genetics of Osteosarcoma: London. Springer-Verlag 2009 ; 19-30.
- Ahmed SF, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *J Endocrinol* 2010; 206(3):249–59.
- Aihara, A. Y. Imaging evaluation of bone tumors. *Radiol Bras* 2016.
- Akasbi, N., Abourazzak, F. E., Talbi, S., Tahiri, L., & Harzy, T. La dysplasie fibreuse : état des lieux. *Pan African*. 2015 ; 1-5.
- Alain Ramé. Anatomie et physiologie pour les AS et AP. 4eme éditions France : Elsevier Masson 2018.
- Aldis. H.P, Darren.S. Educational Case: Primary Osteosarcoma. *Academic Pathology* 2019 ; 6: 1–8.
- Anderson ME. Update on survival in osteosarcoma. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47(1): 283-292.
- Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40(1):73–83.
- Bacci G, Longhi A, Briccoli A, et al. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3):766–72.
- Bellido, T. Osteocyte-Driven Bone Remodeling. *Calcified Tissue International* 2013 ; 94(1) : 25–34.
- Bergemer. Processus hormonal de la croissance osseuse. <https://www.imedix.fr/jean-etienne/hormone-de-croissance-somatotropine.html>. Consulté le 09/02/2020
- Berman SD, Calo E, Landman AS, et al. Metastatic osteosarcoma induced by inactivation of Rb and p53 in the osteoblast lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(33):11851–6.

- Berman SD, Yuan TL, Miller ES, et al. The retinoblastoma protein tumor suppressor is important for appropriate osteoblast differentiation and bone development. *Mol Cancer Res* 2008; 6(9):1440–51.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012; 118(23): 5888-5893.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012; 118(23): 5888-5893.
- Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012; 118(23): 5888-5893.
- Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Res*. 2016; 5: 2767.
- Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. *F1000Res*. 2016; 5: 2767
- Biswas B, Rastogi S, Khan SA, et al. Outcomes and prognostic factors for Ewing-family tumors of the extremities. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96(10): 841-849.
- Blay, J., & Ray-Coquard, I. Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes (154a). marseille, Université Médicale Virtuelle Francophone, France: Polycopié national de cancérologie 2006.
- Broadhead, ML. Clark, JC. Myers, DE. et al. The molecular pathogenesis of osteosarcoma a review. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma2011 ; Vol 2011 :12.
- Bruns J, Fiedler W, Werner M, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma—a fatal disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131(6):333–9.

- Buzdar, A. U., & Freedman, R. S. Bone Sarcoma . MD Anderson Cancer Care Series 2013 ; 7-23.
- Calo E, Quintero-Estades JA, Danielian PS, et al. Rb regulates fate choice and lineage commitment in vivo. Nature 2010; 466(7310):1110–4.
- Charbonnier. B. Cycle de remodelage osseux.https://www.researchgate.net/figure/2-Representation-schematique-du-cycle-de-remodelage-osseux-courtoisie-banque-dimages_fig2_321862706 . Consultée le 12/03/2020.
- Chen, Z. Guo, J. Zhang, K. Guo, Y. TP53 Mutations and Survival in Osteosarcoma Patients:A Me-ta-Analysis of Published Data. Disease Markers 2016 ; 5.
- Cho HM, Rosenblatt JD, Tolba K, et al. Delivery of NKG2D ligand using an anti-HER2 antibody- NKG2D ligand fusion protein results in an enhanced innate and adaptive antitumor response. Cancer Res 2010 ; 70(24) :10121–30. 318
- Ciocchi R, Farinella E, La Mura F, et al. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. Tumori 2010; 96(3):392–9.
- Cleveland Clinic. *Leukemia: Diagnosis and Tests*.<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4365-leukemia/diagnosis-and-tests> Consulté le mai 19, 2020.
- Committed osteo-progenitors. J Bone Miner Res 2012; 27(6):1322–34.
- Cui, J. Wang, W. Li, Z. Zhang, Z. Wu, B. Zeng, L. Epigenetic changes in osteosarcoma. Bull. Cancer 2011 ; 98 : 62-68.
- D'Amico serge. Corps humain: Comprendre notre organisme et son fonctionnement. 4eme éditions. Canada: Ed. Québec Amérique 2014.
- Dani N, Olivero M, Mareschi K, et al. The MET oncogene transforms human primary bone-derived cells into osteosarcomas by targeting

- David JP, Mehic D, Bakiri L, et al. Essential role of RSK2 in c-Fos-dependent osteosarcoma development. *J Clin Invest* 2005; 115(3):664–72.
- Davis AM, O’Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 75(1):48–53
- Delamarche, P. STAPS: Anatomie, physiologie, neuroscience et biomécanique. France: Ed Elsevier, 2018.
- Desai, S. S., & Jambhekar, N. A. Pathology of Ewing’s sarcoma/PNET: Current opinion. *Indian J Orthop* 2010 ; 363.
- Dominique Heymann. Fondation arc pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/sarcomes-osseux/que-sont-sarcomes-osseux>, 17/05/2020.
- Dubousset, J., Forest, M., & Tomeno, B. Tumeurs des os. Généralités diagnostiques (biopsie et anatomie pathologique). *Encycl Méd Chir* 2001 ; p. 14 .
- Dubousset, J., Forest, M., & Tomeno, B. Tumeurs des os : Généralités diagnostiques (Biopsie et anatomie pathologique). *EMC appareil locomoteur* 2001 ;p. 3-6.
- Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39(4): 593-599.
- Elaine, M. Anatomie et physiologie humaine. Canada: Ed RENOUVEAU. 2019.
- Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, et al. A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing’s sarcoma. *Nat Med* 2009; 15(7):750–6.
- Fattore, A., Del. Bone cells and the mechanisms of bone remodelling. *Frontiers in Bioscience* 2012. ; E4(1) : 2302

- Ferguson, J. L., & Turner, S. P. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. American Academy of Family Physicians 2018 : 207.
- Fischbach FT, Fischbach MA. Fischbach's A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. USA: (10th Édition). Wolters Kluwer ; 2018
- Fromigué O, Hamidouche Z, Marie PJ. Blockade of the RhoA-JNK-c-Jun-MMP2 cascade by atorvastatin reduces osteosarcoma cell invasion. *J Biol Chem* 2008; 283(45):30549–56.
- Garcia, R. A., Inwards, C. Y., & Unni, K. K.. Benign bone tumors. recent developments. *Seminars in Diagnostic Pathology* .2011, p 77.
- Garofalo C, Manara MC, Nicoletti G, et al. Efficacy of and resistance to anti-IGF-1R therapies in Ewing's sarcoma is dependent on insulin receptor signaling. *Oncogene* 2011; 30(24):2730–40.
- Gerard J. Principles of anatomy & physiology. 15 éditions. United States of America: John Wiley & Sons, 2017.
- Gerard J. Tortora. Éléments d'anatomie et de physiologie. 2 eme éditions Canada : Pearson, 2016.
- Gibbs CP Jr, Weber K, Scarborough MT. Malignant bone tumors. *Instr Course Lect* 2002 ; 51:413–28.
- Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(5): 1063-1072.
- Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(5): 1063-1072

- Giulia, O et Norman, J. The Epidemiology of Osteosarcoma. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma* 2009; 152: 3-13.
- Grünewald, T. G. P., Cidre-Aranaz, F., Surdez, D., Tomazou, E. M., de Álava, E., Kovar, H., Dirksen, U. Ewing sarcoma ;*Nature Reviews Disease Primers* 2018 : 4(1)
- Guinebretière J.M., L. C., Péchoux, L., Missenard, Bonvalot, Terrier, & Vanel. *Ostéosarcome de forme commune*. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 2001.
- Guinebretiere, J.M. Le Cesne, A. Le Pechoux, C. Missenard, G. Bonvalot, S. Vanel, D. *Ostéosarcome de forme commune, Encycl Méd Chir Appar. Locomoteur*. (2001) 1–13.
- Guinebretiere, J.M. Le Cesne, A. Le Pechoux, C. Missenard, G. Bonvalot, S. Vanel, D. *Ostéosarcome de forme commune. Encycl Méd Chir Appar. Locomoteur* 2001 : 1–13.
- Guinebretière, J.M. Le Cesne, A. Le Péchoux, C. Missenard, G. Bonvalot, S. Terrier, P. Vanel,D.*Ostéosarcome de forme commune. Appar. Locomoteur* 2001; 1–13.
- H Ross . *Histology a text and atlas (with correlated cell and molecular biology)*. 7eme éditions. China: Ed Wolters Kluwer.2016.
- Hakim, D., Pelly, T., Kulendran, M., & Caris, J. Benign tumours of the bone. A review. *Journal of Bone Oncology* . 2015, p :1-3.
- Hameed, M., & Dorfman, H. (2011). Primary malignant bone tumors—recent developments. *Seminars in Diagnostic Pathology* ; 28(1) : 86–101.
- Hansen, M.F. Seton, M. Merchant, A. Osteosarcoma in Paget’s disease of bone. *J. Bone Miner* 2006; 2: 58-63.
- Hashimoto, K. Hatori, M. Hosaka, M. Watanabe, M. Hasegawa, T. Kokubun, S. Osteosarcoma arising from giant cell tumor of bone ten years after primary surgerya case report and review of the literature. *Tohoku J. Exp. Med* 2006; 208: 157–162.
- Healthwise, Bone Biopsy: Open. <https://www.healthlinkbc.ca/health-topics/tp10189> Consulté le mai 19, 2020,

- Heino, T. J., Hentunen, T. A., & Väänänen, H. K. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor- β : Enhancement by estrogen. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2002 ; 85(1) : 185–197.
- Heymann, D. BONE CANCER PRIMARY BONE CANCER AND BONE METASTASES: Deregulation of osteoblast differentiation in primary bone cancers. Paris, France : Academic Press 2014 39-49.
- Hu-Lieskovan S, Heidel JD, Bartlett DW, et al. Sequence-specific knockdown of EWS-FLI1 by targeted, nonviral delivery of small interfering RNA inhibits tumor growth in a murine model of metastatic Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2005 ; 65(19) : 8984–92.
- Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, et al. Impact of local management on long-term outcomes in Ewing tumors of the pelvis and sacral bones: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1):41–8.
- Jamil N, Howie S, Salter DM. Therapeutic molecular targets in human chondrosarcoma. *Int J Exp Pathol* 2010; 91(5):387–93.
- Jones KB, Ferguson PC, Lam B, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on image-directed planning of surgical resection for distal femoral osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(15): 1399-1405.
- Jones KB, Ferguson PC, Lam B, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on image-directed planning of surgical resection for distal femoral osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(15): 1399-1405.
- Journeau, P., Dautel, G., & Lascombes, P. Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006 ; 25(4) : 432–439.
- Keith L. *Clinically Oriented Anatomy*. 8eme éditions. Canada: Wolters Kluwer, 2018.

- Kolb EA, Gorlick R, Houghton PJ, et al. Initial testing (stage 1) of a monoclonal antibody (SCH 717454) against the IGF-1 receptor by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6):1190–7.
- Kurmasheva RT, Dudkin L, Billups C, et al. The insulin-like growth factor-1 receptor-targeting antibody, CP-751,871, suppresses tumor-derived VEGF and synergizes with rapamycin in models of childhood sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69(19): 7662–71.
- Laskar S, Mallick I, Gupta T, et al. Post-operative radiotherapy for Ewing sarcoma: when, how and how much? *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(5): 575–80.
- Lawrence, E. *Snell's clinical anatomy by regions*. China: Ed Wolters Kluwer ;2019.
- Lee JS, Thomas DM, Gutierrez G, et al. HES1 cooperates with pRb to activate RUNX2-dependent transcription. *J Bone Miner Res* 2006; 21(6):921–33.
- Lengner, CJ. Steinman, HA. Gagnon, J. et al. Osteoblast differentiation and skeletal development are regulated by Mdm2-p53 signaling. *J Cell Biol* 2006 ; 172(6) : 909–21.
- Lieberman JR. Malignant bone tumors. In: *AAOS Comprehensive Orthopaedic Review*. Rosemont, Ill.: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2009: 417-442.
- Limaiem, F., Davis, D., & Sticco, K. (2020, 06 23). *Cancer, Chondrosarcoma*. Consulté le 07 18, 2020, sur National Center for Biotechnology Information NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538132/>
- Liu, D. *TUMORS and CANCERS skin–soft tissue–bone–urogenitals*. Australia : Ed CRC Press ; 2018.
- López-Guerrero, J.A. López-Ginés, C. Pellín, A. Carda, C. Llombart-Bosch. A. Deregulation of the G1 to S-phase cell cycle checkpoint is involved in the pathogenesis of human osteosarcoma. *Diagn. Mol. Pathol* 2004 ; Part B. 13 : 81–91.
- Marina N. Malignant bone tumors. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. London, UK: Academic Press; 2010: 739-757.

- Mateo-Lozano S, Tirado OM, Notario V. Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins and inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene* 2003;22(58): 9282–7.
- Meera, H et Howard, D. Primary malignant bone tumors—recent developments. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2011 ;(28): 86-101.
- Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. *Histology a text and atlas. 7eme editions .China: Wolters Kluwer Health, 2016.*
- Mita MM, Mita AC, Chu QS, et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26(3):361–7.
- Miwa, S., & Otsuka, T. Practical use of imaging technique for management of bone and soft tissue tumors. *journal of orthopedic science* 2017 ; 1-10.
- Mohler DG, Chiu R, McCall DA, et al. Curettage and cryosurgery for low-grade cartilage tumors is associated with low recurrence and high function. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(10):2765–73.
- Moore, D. D., & Haydon, R. C. Ewing's Sarcoma of Bone. *Orthopaedic Oncology* 2014 : 93–115.
- Moriceau G, Ory B, Mitrofan L, et al. Zoledronic acid potentiates mTOR inhibition and abolishes the resistance of osteosarcoma cells to RAD001 (Everolimus): pivotal role of the prenylation process. *Cancer Res* 2010 ; 70(24):10329–39.
- Motamedi, K., & Seeger, L. L. . Benign Bone Tumors. *Radiologic Clinics of North America* 2011 ; 49(6), 1115–1134.
- Navet, B. Homéogènes Dlx, signalisation RANK/RANKL et ostéosarcomes. *Biologie – Médecine – Santé, Université Bretagne Loire ; 2016*

- Ng AJ, Mutsaers AJ, Baker EK, Walkley CR. Genetically engineered mouse models and human osteosarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012 ; 2(1):19.
- Nguyen QN, Chang EL. Emerging role of proton beam radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Curr Oncol Rep* 2008; 10(4):338–43.
- Nguyen, S. Manuel d'Anatomie et de physiologie 2eme éditions .France : Ed Lamarre 2017.
- Ooreka. Prévention du cancer des os. <https://cancer-des-os.ooreka.fr/comprendre/prevention-cancer-des-os>. consulté le 17 avril 2020.
- Ordonez JL, Osuna D, Herrero D, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? *Cancer Res* 2009; 69(18):7140–50.
- Ozaki, T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *Journal of Orthopaedic Science* 2015 ; 20(2) : 250–263.
- Perera, J. R., Saifuddin, A., & Pollock, R. Management of benign bone tumours. *Orthopaedics and Trauma*. 2017 ; 31(3), 151–160.c
- Pichon, N., Negrier, A., Genah, I., & Bousson, V. Tumeurs osseuses benignes de la hanche. *Revue du Rhumatisme monographies*. 2019 ; 8-9.
- Pierre J. Marie, Olivia Fromigué, Dominique Modrowski. Deregulation of osteoblast differentiation in primary bone cancers. *Bone Cancer: Primary Bone Cancer and Bone Metastases*. United States of America ,Dominique Heymann,2015, 39-49
- Planell, J. *Bone Repair Biomaterials*. 1^{er} edition . Catalonia, Spain: Ed Woodhead Publishing Limited. 2009.
- Poitout, D. *Tumeurs des os, primitives et secondaires (154)*,. Faculté de Médecine de Marseille, France 2005.
- Rajiv Rajani, Parker Gibbs, Treatment of bone tumors. *Surgical Pathology* 5 (2012) 301–318.
- Rajiv, R et Parker Gibbs,C. Treatment of bone tumors. *Surgical Pathology*. *Surgical Pathology* 2011 ; (5) :301–318.

- Reed DR, Hayashi M, Wagner L, et al. Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer*. 2017; 123(12): 2206-2218.
- Riggi, N. Cironi, L. Provero, P. Suvà, M.-L. Kaloulis, K. Garcia-Echeverria, C. Hoffmann, F. Trumpp, A. Stamenkovic, I. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res* 2005; 65: 11459–11468.
- Ritter, J et Bielack, S Osteosarcoma. *Annals of Oncology* 2010; 21 (7): 320–325.
- Rodriguez-Galindo C, Navid F, Liu T, et al. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 814–20.
- Rucci, N. Molecular biology of bone remodelling. *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2018 ;49-56.
- Sage J, Miller AL, Perez-Mancera PA, et al. Acute mutation of retinoblastoma gene function is sufficient for cell cycle re-entry. *Nature* 2003; 424: 223–8.
- Salazar R, Reidy-Lagunes D, Yao J. Potential synergies for combined targeted therapy in the treatment of neuroendocrine cancer. *Drugs* 2011; 71(7):841–52.
- Sampson ER, Martin BA, Morris AE, et al. The orally bioavailable met inhibitor PF-2341066 inhibits osteosarcoma growth and osteolysis/ matrix production in a xenograft model. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26(6) :1283–94.
- Sandberg, A.A. Bridge, J.A. updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma, *Cancer Genet Cytogenet* 2003 ; 140 : 1–12.
- Scotlandi K, Picci P, Kovar H. Targeted therapies in bone sarcomas. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9(7):843–53.
- Scotlandi K, Picci P. Targeting insulin-like growth factor 1 receptor in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(4):419–27.

- Shimizu T, Ishikawa T, Sugihara E, et al. c-MYC overexpression with loss of Ink4a/Arf transforms bone marrow stromal cells into osteosarcoma accompanied by loss of adipogenesis. *Oncogene* 2010; 29(42):5687–99.
- Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing’s sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2001 ;(392):394–9.
- Stephanie P et Brett M. NCBI (National Center for Biotechnology Information). 29 juin 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549868/>
- Tang, Y., Wu, X., Lei, W., Pang, L., Wan, C., Shi, Z., et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nature medicine* 2009 ; 757- 765.
- Tardoski, S. Traitement des métastases osseuses par association d’un bisphosphonate avec des ultrasons de faible intensité. *Cancer*. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015.
- Terek RM, Healey JH, Garin-Chesa P, et al. p53 mutations in chondrosarcoma. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7(1):51–6.
- Thomas DM, Carty SA, Piscopo DM, et al. The retinoblastoma protein acts as a transcriptional coactivator required for osteogenic differentiation. *Mol Cell* 2001; 8(2):303–16.
- Turner, C. H., & Pavalko, F. M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: The mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J Orthop Sci* 1998 ; 346–355.
- Vemulapalli S, Mita A, Alvarado Y, et al. The emerging role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of sarcomas. *Target Oncol* 2011; 6(1):29–39.
- Vitte, E. Anatomie et physiologie. 5eme éditions. France: Ed De Boeck, 2018.

- Walkley CR, Qudsi R, Sankaran VG, et al. Conditional mouse osteosarcoma, dependent on p53 loss and potentiated by loss of Rb, mimics the human disease. *Genes Dev* 2008; 22(12):1662–76.
- Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am FAM Physician*. 2002; 65(6): 1123-1132.
- Wu X, Cai ZD, Lou LM, Zhu YB. Expressions of p53, c-MYC, BCL-2 and apoptotic index in human osteosarcoma and their correlations with prognosis of patients. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(2):212–6.
- Wu, X. Cai, Z. Lou, L. Zhu, Y. Expressions of p53, c-MYC, BCL-2 and apoptotic index in human osteosarcoma and their correlations with prognosis of patients. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 212–216.
- Wyman JJ, Hornstein AM, Meitner PA, et al. Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines: expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance. *J Orthop Res* 1999; 17(6):935–40.
- Zhou Q, Deng Z, Zhu Y, et al. mTOR/p70S6K signal transduction pathway contributes to osteosarcoma progression and patients' prognosis. *Med Oncol* 2010; 27(4):1239–45.

(Annexes)

Questionnaire d'enquête :

Nom et prénom :				
Age :				
Sexe :				
Groupe sanguin :				
Domicile :				
Profession :				
Date de première consultation :				
Motif de consultation :	Douleur	Tuméfaction	Traumatisme	Autre
Diagnostic anatomo-pathologique :				
Localisation :				
	Épiphyse	Métaphyse	Diaphyse	
Les antécédents :	Personnels : - Médicaux :			
	- Chirurgicaux :			
Signes généraux du patient :	Familiaux :			
	Aspect général :			
	Poids :			
	Taille :			
	Température :			
	Amaigrissement :			
	Asthénie :			
Signes fonctionnels :	Douleur :			
	Hémorragie :			
	Gène fonctionnelle :			

Questionnaire d'enquête :

Signes physiques :	Aspect :
	Taille :
	Volume :
Examens demandés :	Examens biologiques :
	Examens radiologiques :
Examens complémentaires :	
Bilan d'extension :	
Chimiothérapie préopératoire :	
Chimiothérapie :	Traitement :
	Cure : <ul style="list-style-type: none">- C1 :- C2 :- C3 :- C4 :- C5 :- C6 :
Chimiothérapie postopératoire :	
Délai entre chirurgie et la 1^{ère} chimio	
Métastase :	

Questionnaire d'enquête :

Complications :