



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biochimie et biologie cellulaire et moléculaire

قسم : الكيمياء الحيوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie/Nutrition Moléculaire et Santé

Intitulé :

ETUDE RETROSPECTIVE DES TUMEURS OSSEUSES (l'ostéosarcome)

Présenté et soutenu par : Bouachba Med Aymen

Le : 27/06/2018

Bouhaha Oussama

Jury d'évaluation :

Président du jury : Arezki Yaou Maitre Assistant A – UFM Constantine

Rapporteur : kabouche Sami Maitre Assistant A – UFM Constantine

Examinatrice : Chakmak Lynda Maitre Assistant A – USB Constantine03

*Année universitaire
2018 - 2019*

REMERCIEMENTS

***Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant,
pour m'avoir donné la force et la patience.***

Nous tenons tout d'abord à remercier notre directeur de mémoire, Monsieur **KABOUCHE SAMY**, Maître assistant « A » à l'université Constantine 1. Recevez ici nos sincères remerciements pour la confiance, les conseils que vous nous avez accordés tout le long de ce travail. Merci également pour votre encadrement, votre disponibilité et votre gentillesse. nous vous adressons notre profonde reconnaissance pour vos remarques et conseils en vue d'améliorer ce manuscrit.

Nos remerciements vont aussi aux membres de jury : Monsieur **AREZKI Yaou**, Maître Assistant « A » à l'université Constantine 1 et Madame **CHAKMAK Lynda**, Maître Assistante « A » à l'université Constantine 3. Recevez mes plus vifs remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse également mes remerciements à toute l'équipe de **CHU** (Constantine hôpital universitaire ben badis) pour leur accueil sympathique au sein de service d'orthopédie, pour leurs précieux conseils nous avons permis de mener bien notre travail sur les tumeurs osseuses (Ostéosarcome) , domaine qui m'était jusque-là inconnu.

Un merci spécial pour nos camarades et amis (es) qui ont participé de près ou de loinpour accomplir notre recherche.

DÉDICACES

*Avant tout nous remercions **ALLAH** pour le tout.*

Nous dédions ce modeste travail

A nos très chers parents sources de tendresse et la force

De courage d'étude

Nous vous remercions d'être toujours à nos cotés de nous soutenir, aimer,

Protéger et pour tous ce que vous avez fait pour nous.

A nos chers frères et sœurs

A nos meilleurs amis

A tous les membres de nos familles

A tous les tout nos amis (es)

Bouaachba Med Aymen , Bouhaha Oussama

Liste d'abréviation

BMP	Bone Morphology Protein
CHU	Centre Hospitalo Universitaire
EDTMP	Ethylène diamine tétra-méthylène
GH	Growth Hormone: hormone de la croissance
IGF1	Insulin-like growth factor 1
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
M	Métastase
N	Node (Ganglion lymphatique)
P53	Protéine p53
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
Rb	Rétinoblastome
RTE	Radiothérapie externe
STIR	Séquence d'inversion- récupération
T	tumeur

Table de matières

Introduction.....	2
Partie 1.....	3
Synthèse bibliographique.....	3
Chapitre 01.....	4
Considération générale sur le tissu osseux	4
1. Considération générale sur le tissus osseux.....	5
1.1. Rôle de système osseuse :.....	5
1.2. Anatomie du système squelettique.....	5
1.3. Le squelette.....	6
1.4. La structure de l'os.....	7
1.5. Les types d'os	8
1.6. La couleur de l'os.....	9
1.7. Le Développement du tissu osseux	10
1.8. Composition de l'os :	10
1.9. La matrice extracellulaire :	10
1.10. Les cellules osseuses.....	10
1.11. Mécanismes de l'ostéogenèse :	12
1.12. Modelage et remodelage osseux.....	13
1.12.1. Modelage osseux.....	13
1.12.2. Le remodelage osseux	14
Chapitre 02.....	18
Les tumeurs osseuses.....	18
2. 2.LES TUMEURS OSSEUSES.....	19
2.1. Définition.....	19
2.2. Epidémiologie	19
2.3. Classification histologique.....	20
2.3.1. Tumeurs osseuses bénignes	21
2.3.1.1. Tumeurs produisant du tissu osseux	21
2.3.1.2. Tumeurs fabriquant du cartilage	22
2.3.1.3. Tumeurs synthétisant du tissu conjonctif.....	24
2.3.1.4. Tumeurs produisant des cellules histiocytaires.....	24
2.3.1.5. Tumeurs produisant des cellules géantes	24
2.3.1.6. Les dystrophies osseuses et dystrophies pseudo-tumorales	24
2.3.1.7. L'ostéite chronique.....	25

2.3.1.8. Autres lésions histologiques à l'origine de tumeurs bénignes.....	25
2.3.2. Tumeurs osseuses malignes primitives.....	26
2.3.2.1. Tumeurs fabriquant du tissu osseux	26
2.3.2.2. Tumeurs fabriquant du tissu cartilagineux.....	26
2.3.2.3. Tumeurs synthésant du tissu conjonctif.....	26
2.3.2.4. Tumeurs fabriquant de la moelle osseuse	26
2.3.2.5. Tumeurs fabriquant des cellules géantes	26
2.3.2.6. Autres lésions malignes primitives.....	27
2.3.3. Tumeurs à malignité locale	27
2.4. Métastases osseuses.....	27
Chapitre 03.....	29
Ostéosarcome	29
3. L'OSTEOSARCOME.....	30
3.1. Définition.....	30
3.2. Epidémiologie	31
3.3. Facteurs de risque.....	32
3.4. Anatomopathologie	33
3.4.1. Macroscopiquement	33
3.4.2. Microscopiquement	34
3.5. La physiopathologie	34
3.5.1. Marqueurs génétiques de l'ostéosarcome	34
3.5.2. Mécanismes du développement d'un ostéosarcome.....	35
3.5.3. Lien entre la croissance de l'individu et l'ostéosarcome.....	37
3.5.4. Métastases d'ostéosarcome.....	39
3.5.4.1. la propagation des métastases	39
3.6. Caractéristiques de l'ostéosarcome	40
3.7. Les différentes formes des ostéosarcomes.....	40
3.7.1. Les ostéosarcomes primitifs	40
3.7.1.1. Le sarcome télangiectasique	41
3.7.1.2. L'ostéosarcome multicentrique	41
3.7.1.3. L'ostéosarcome de bas grade	41
3.7.1.4. Les ostéosarcomes de surface	42
3.7.2. Les ostéosarcomes secondaires.....	42
3.8. Les causes d'un ostéosarcome	42
3.9. Symptômes et signes d'un ostéosarcome	43
3.9.1. La douleur.....	43
3.9.2. Un gonflement « tuméfaction »	43

3.9.3. Une fracture pathologique	43
3.9.4. Les signes fonctionnels de l'hypercalcémie	43
3.10. Le diagnostic	44
3.10.1. Le bilan initial.....	44
3.11. . Dépistage et prévention.....	48
3.11.1. Le dépistage.....	48
3.11.2. La prévention.....	49
3.12. Le traitement.....	49
3.12.1. La chirurgie	50
3.12.2. La chimiothérapie	50
3.12.3. .La radiothérapie	51
3.12.4. Les médicaments.....	52
3.12.4.1. Médicaments contre l'angiogenèse	52
Partie 2	54
Matériel et méthode	54
1. Objectif.....	55
2. Patients et méthodes.....	55
3. CRITERES D'INCLUSION.....	56
4. PRESENTATION DES CAS	56
Partie 3	57
Résultats et discussion	57
1. RESULTATS.....	58
1.1. Résultats obtenu pour L'ostéosarcome.....	58
1.2. Les tumeurs osseuses selon leur nature	64
2. DISCUSSION.....	67
2.1. Discussion des résultats de l'ostéosarcome	67
2.2. Étude comparative entre les tumeurs osseuses et l'ostéosarcome.....	70
3. Recommandations.....	70
Conclusion	72
La conclusion	73
Bibliographie.....	74

Liste de figure

Figure 1: système squelettique humain.	6
Figure 2 : La structure de l'os	7
Figure 3 : structure des os long (fémure).	8
Figure 4 : structure des os plats.....	8
Figure 5 : les os courts (A) La rotule. (B) La calcanéum.	9
Figure 6 : la structure des os irréguliers.	9
Figure 7 : les 4 types des cellule osseuse.....	12
Figure 8 : Développement squelettique.	13
Figure 9 : cycle de remodelage osseux.	17
Figure 10 : Répartition de l'ostéome <i>Pièce opératoire montrant l'ostéome</i> stéoïde.(14).....	21
Figure 11 : Répartition par topographiesage et Répartition par sexe.....	23
Figure 12 : Un chondrome solitaire.(14)	23
Figure 13 : Un ostéosarcome	30
Figure 15 : sexe ratio	31
Figure 14 : Age de survenue de l'ostéosarcome.	31
Figure 16: Ostéosarcome du fémur inférieur : amputation de la cuisse.	34
Figure 17: Les tumeurs osseuses sont à l'origine d'un dérèglement des cellules responsables de ce renouvellement.	36
Figure 18: Origine et croissance d'un ostéosarcome.....	38
Figure 19: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon l'âge	58
Figure 20: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le sexe.....	59
Figure 21: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon la profession.....	59
Figure 22: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège	60
Figure 23: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège au niveau du membre supérieur	61
Figure 24: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège au niveau du membre inférieur	61
Figure 25: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon les manifestations cliniques.....	62
Figure 26: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome Selon le traitement	63

Figure 27: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon la nature .	64
Figure 28: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon les résultats anatomo-pathologiques	64
Figure 29: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon le type radiologique	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : représentation récapitulative des cas étudiés.....	56
---	----

INTRODUCTION

Introduction

Une tumeur est une masse de tissu qui se forme dans un organe lorsque ses cellules se multiplient de façon incontrôlable. Pour la plupart des tumeurs osseuses, la cause est inconnue

La plupart des tumeurs osseuses sont bénignes ; certaines sont malignes .Bien que le nombre de tumeurs osseuses malignes soit très peu élevé, l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en répertorie plus de 20 types différents. Ces dernières peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing sont les trois variétés les plus importantes de tumeurs osseuses malignes.

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente quel que soit l'âge du patient, elle touche surtout les enfants et les adolescents et siège le plus souvent au niveau des membres . Cette tumeur rare et caractérisée par la formation direct d'un os ou un substance ostéoïde par les cellules tumorales.

Dans la majorité des cas, elle survient chez l'enfant et l'adolescent ou l'adulte jeune.

Cette pathologie se manifeste une prédilection pour la métaphyse des os long. Plus de la moitié des cas se produisent ainsi autour du genou avec une distribution préférentielle sur le fémur inférieur (35%), le tibia supérieur (18 %), et le péroné supérieur(3%).

Le but de notre travail est de mettre le point sur les données épidémiologiques, et cliniques; les aspects radiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs des ostéosarcomes.

Partie 1

Synthèse bibliographique

Chapitre 01
Considération générale sur le
tissu osseux

1. Considération générale sur le tissu osseux

Le tissu osseux est le tissu le plus dur du corps humain, constitue environ 18% du poids.(1)

1.1. Rôle de système osseuse:

• Il sert de charpente pour l'organisme et protège les viscères par les grandes cavités qu'il forme (crâne, thorax, bassin).

• Il est à la base de la mobilité du corps grâce aux articulations qui permettent aux muscles d'actionner les différents segments du squelette.

• Il représente une réserve importante de minéraux, en particulier de calcium et de phosphore.

• Il permet la fabrication des cellules sanguines, au niveau de la moelle osseuse.

• Il joue aussi un rôle protecteur sur l'organisme en stockant certains métaux lourds, comme le plomb (c'est ce qui cause dans certains cas une intoxication au plomb en cas de fracture).

1.2. Anatomie du système squelettique

Le squelette est la charpente de l'anatomie humaine qui soutient le corps et protégé les organes internes. A la naissance, les bébés ont environ 350 os, dont une grande partie va se couder au cours de la croissance. A l'âge adulte, le squelette est composé de 206 os, dont la moitié environ se trouve dans pieds et les mains. La plupart des os sont liés à d'autres par des articulations flexibles, qui donnent à cette charpente un grand degré de flexibilité.(2)

1.3. Le squelette

Le squelette humain comporte 206 os, dont :

- 80 pour l'axe tête-cou-tronc, 14 pour la face, 8 pour le crâne, 24 vertèbres mobiles, 9 vertèbres soudées pour le sacrum et le coccyx, 24 côtes et un sternum.
- 126 pour les membres Il pèse environ 20 % du poids du corps, soit 13 à 16 kilos pour un individu moyen. Il existe dans le corps des os longs, courts, plats ou irréguliers. Le plus petit est le pisiforme du poignet, de la taille d'un petit pois, et le plus long est le fémur qui peut atteindre 60 cm.

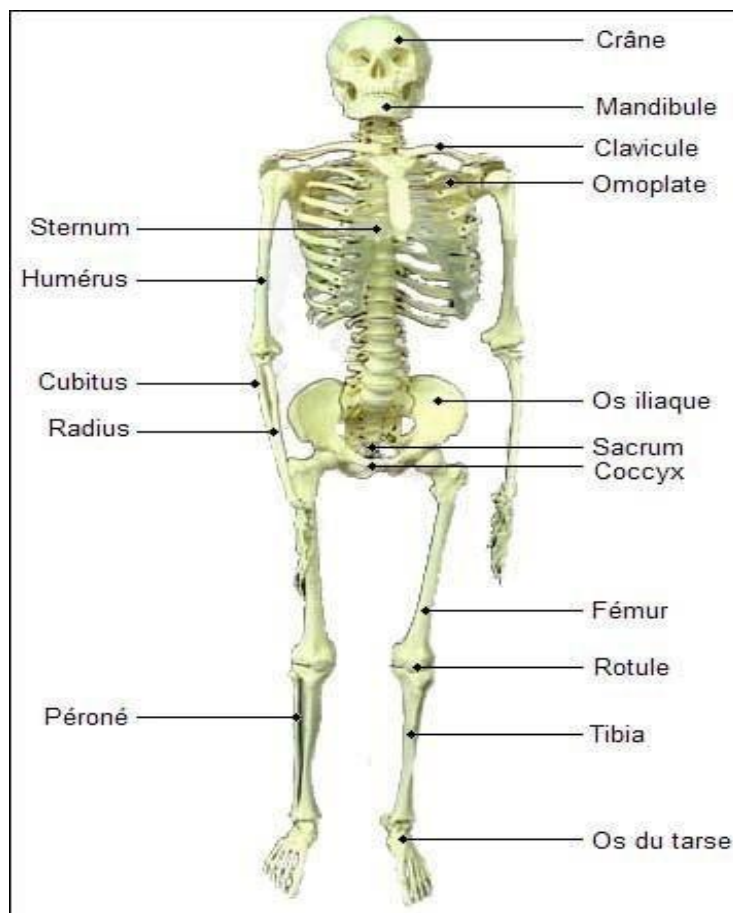


Figure 1: système squelettique humain.

1.4. La structure de l'os

Un os a une structure composée de trois parties :

.La diaphyse : (diaphyses : séparation naturelle) est le corps de l'os ; longue et cylindrique, elle constitue la majeure partie de l'os.

.Les épiphyses : (épi : sur) sont les extrémités distale et proximale de l'os.

.Les métaphyses: (méta : entre) sont les régions où la diaphyse entre en contact avec les épiphyses dans un os adulte, c'est à cet endroit de l'os que se déroule la croissance.(1)

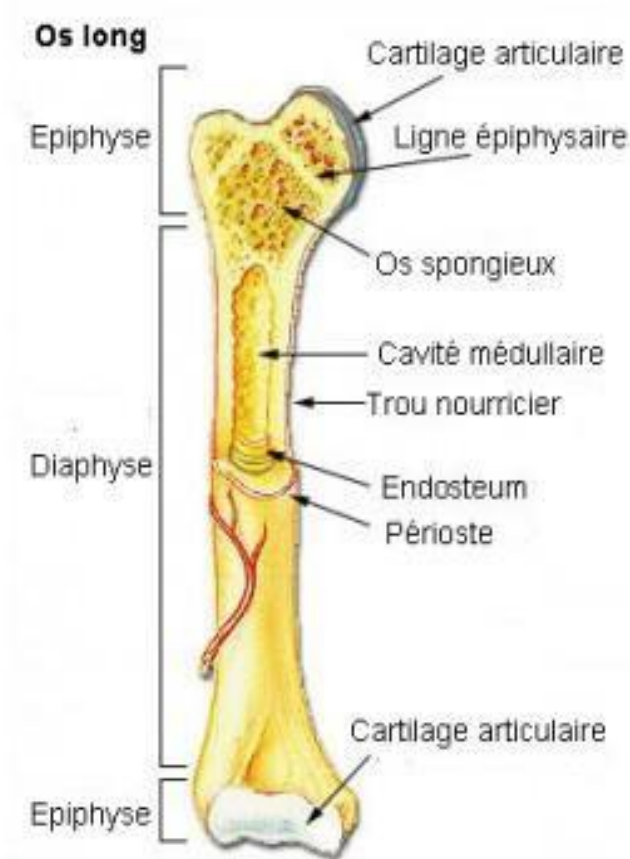


Figure 2 : La structure de l'os

1.5. Les types d'os

0

❖ Les os longs

Le fémur comprend comme tous les os longs un fût central, ou diaphyse, et deux extrémités, ou épiphyses, recouvertes de cartilage articulaire.

Autres os longs : clavicule, humérus, radius, cubitus, métacarpiens, phalanges, tibia, péroné (ou fibula), métatarsiens, os des orteils.

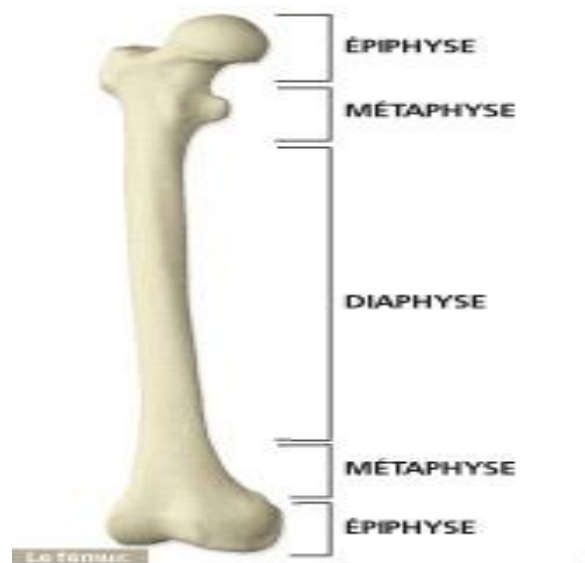


Figure 3 : structure des os long (fémure).

➤ Les os plats (os pariétal)

L'os pariétal, qui occupe la partie haute de la moitié arrière du crâne, possède deux faces parallèles. Il est relié aux os voisins par des sutures élastiques chez l'enfant et des soudures fixes chez l'adulte.

Autres os plats : le frontal, le temporal et l'occipital de la voûte crânienne, les côtes (malgré leur forme allongée), le sternum, le maxillaire inférieur, l'omoplate.



Figure 4 : structure des os plats

➤ Les os courts

La rotule et le calcanéum, comme tous les os courts, sont ramassés sur eux-mêmes. La forme des os courts peut être arrondie, pyramidale, ovoïde, cubique ou irrégulière. rotule calcanéum.



Figure 5 : les os courts (A) La rotule.

(B) La calcanéum.

Autres os courts : os du poignet, os du cou de pied.

➤ Les os irréguliers

Le sphénoïde, situé à la base du crâne, est l'un des os les plus irréguliers du corps avec ses ailes, ses aiguilles ou apophyses et ses fentes autour d'un corps central plus massif. Certains possèdent des cavités ou sinus. sphénoïde vertèbres.



Figure 6 : la structure des os irréguliers.

Autres os irréguliers : vertèbres, bassin.

1.6. La couleur de l'os

La couleur des os est blanc rosé chez le sujet jeune ; jaunâtre chez le vieillard.(5)

1.7. Le Développement du tissu osseux

Le tissu osseux revêt une importance capitale pour l'organisme tant sur le plan biomécanique que métabolique dans le maintien de l'homéostasie.

1.8. Composition de l'os :

Le tissu osseux est composé de cellules (ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes) et d'une matrice extracellulaire.

1.9. La matrice extracellulaire :

Elle occupe entre 92 et 95% du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22%) et inorganique (69%). La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation.

.La matrice organique représente 22% de la masse osseuse et forme l'ostéoïde. Elle est composée à 90% de substance fibrillaire contenant des protéines structurales (collagène, 90% et élastine) ou adhérentes (fibronectine) et de substance inter fibrillaire (10%) englobant les glycosaminoglycanes, protéoglycanes, petites protéines non collagéniques (ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine et sialoprotéine osseuse) ainsi que de petites quantités de lipides.

.La matrice inorganique représente 69% de la masse osseuse. Les sels minéraux les plus abondants sont le calcium (27%) et le phosphore (12%).

1.10. Les cellules osseuses

Le tissu osseux contient 4 types de cellules :

.les ostéoblastes

Ce sont des cellules jeunes de forme ovoïde et allongée. L'ostéoblaste est responsable de la synthèse des fibres et de la substance fondamentale. Cet ensemble représente la substance pré osseuse (osséine), sous forme de lamelle osseuse qui est la fraction organique de la matrice extracellulaire. Dès que les fibres de collagènes deviennent matures, la substance pré osseuse se calcifie : la minéralisation.

.les ostéocytes

Ce sont des ostéoblastes entièrement entourés par la matrice osseuse minéralisée et sont devenus incapables de se diviser. De leur corps cellulaire, fusiforme et contenant le noyau, naissent de nombreux et fins prolongements cytoplasmiques plus ou moins longs et reliés entre eux par des jonctions communicantes.

Les ostéocytes siègent dans les logettes (ostéoplastes) d'où partent des canalicules anastomosés qui contiennent leurs prolongements cytoplasmiques.

Les organites, du même type que ceux des ostéoblastes, sont moins développés. Les ostéocytes assurent le maintien de la matrice osseuse, avec des capacités de synthèse et de résorption, contribuent ainsi à l'homéostasie de la calcémie.

.les ostéoclastes

Ce sont des cellules géantes (50 à 100 μm) multinucléaires (30 à 50 noyaux) ; ils sont situés à la surface du tissu osseux en voie de résorption.

.les cellules « bordantes » de l'os

Ce sont des cellules aplaties, très peu épaisses, allongées qui tapissent la plupart des surfaces osseuses de l'adulte. Elles ont peu d'organites et sont inactives, revêtant les surfaces osseuses soumises ni à la formation ni à la résorption osseuse. Elles sont reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des gap-jonctions.

Leur fonction précise est mal connue : elles correspondraient à des cellules ostéoprogénitrices potentielles, servent de barrière sélective entre l'os et les autres compartiments liquidiens extracellulaires et participent à la nutrition des ostéocytes.(6)

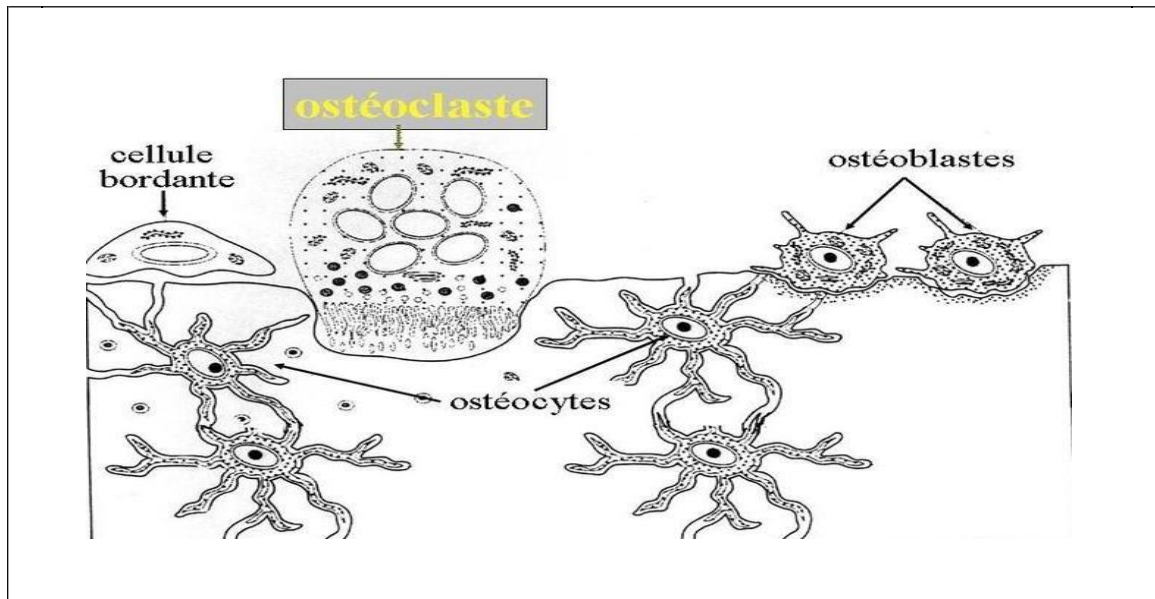


Figure 7 : les 4 types des cellules osseuses.

1.11. Mécanismes de l'ostéogenèse :

Le développement osseux chez l'homme et les mammifères est un processus complexe composé de phases séquentielles de morphogenèse et de croissance. Le squelette embryonnaire est formé dans un premier temps et le squelette adulte dans un second temps.

Deux types d'ossification, membranaire et endochondrale contribuent à son développement (8-9). Le point de départ de ces deux types d'ossification est la condensation à partir de progéniteurs mésenchymateux. Ceux-ci sont à l'origine de la formation du tissu osseux avec trois origines embryologiques différentes : les crêtes neurales, les somites et les plaques latérales du mésoderme (10-11). Ces progéniteurs communs aux ostéoblastes et chondrocytes sont parfois appelés progéniteurs ostéochondraux (10-12).

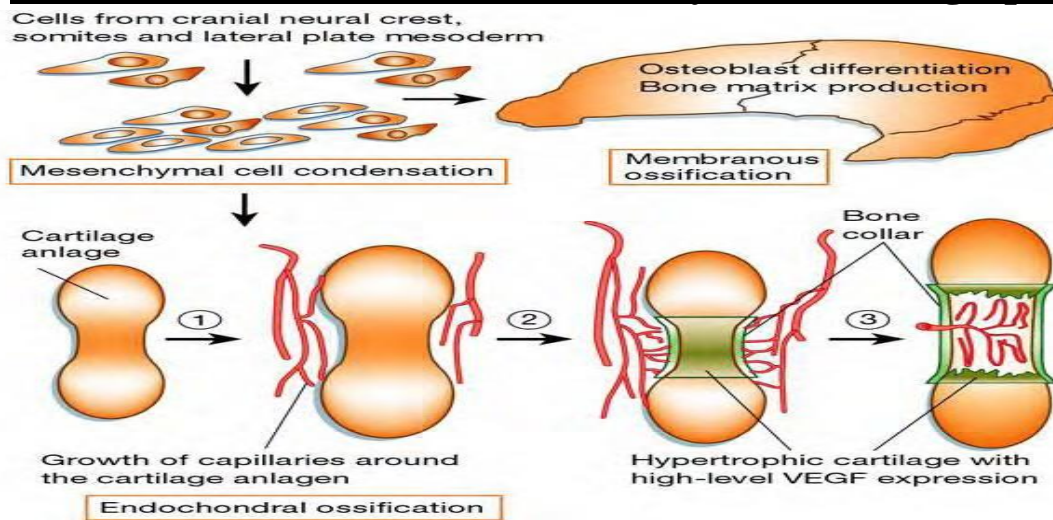


Figure 8 : Développement squelettique.

1.12. Modelage et remodelage osseux

1.12.1. Modelage osseux

IL assure la formation des os in utéro et pendant l'enfance jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence. Il résulte de deux mécanismes, l'ossification endochondrale et l'ossification de membrane. (13)

➤ Ossification endochondrale

Elle assure la formation des os longs chez l'embryon. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes puis en chondrocytes responsables de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et collagène de type II qui secondairement se calcifie. Ce cartilage calcifié est envahi par des bourgeons vasculaires qui véhiculent les cellules précurseurs des ostéoclastes et des ostéoblastes. Ce cartilage calcifié est ensuite colonisé par des ostéoblastes qui synthétisent un tissu osseux immature de texture tissée.

Ce tissu osseux immature est finalement résorbé par les ostéoclastes et remplacé par un tissu osseux lamellaire. (13)

➤ Ossification de membrane

Elle siège au niveau des os plats et, contrairement à l'ossification endochondrale, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent

une matrice osseuse de texture tissée. Plus tard, à l'issue d'une séquence classique de remodelage, cet os tissé est progressivement remplacé par un os mature lamellaire. (13)

1.12.2. Le remodelage osseux

Tout au long de la vie, l'os est le siège de remaniements permanents. Ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale.

La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire de base (basic multi cellular unit ou BMU). Cette activité de remodelage donne naissance aux unités de base du tissu osseux appelées ostéons dans l'os cortical et les unités structurales élémentaires (basic structure unit ou BSU) dans l'os spongieux. Elle débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices, puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. A chaque instant, environ 5 % des surfaces intra corticales et 20 % des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage. Ce processus implique un couplage étroit entre la phase de résorption et la phase de formation. La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois. (13)

➤ Phase d'activation

La séquence du remodelage débute en un point d'une surface osseuse quiescente recouverte par des cellules bordantes. Ces cellules seraient capables de percevoir un signal d'initiation dont la nature exacte est inconnue mais qui pourrait être de nature hormonale, transmis par des cytokines produites localement ou relever d'un stimulus mécanique. La captation de ce signal conduirait à la dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes, exposant ainsi la matrice minéralisée à l'action des ostéoclastes.(13)

➤ Phase de résorption

Elle débute par l'activation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moelle osseuse au site de remodelage et conduit à leur différenciation en ostéoclastes matures et à leur attachement à la surface osseuse. Les mécanismes contrôlant l'ostéoclastogenèse sont encore mal connus. Toutefois, des études récentes ont montré que la différenciation et l'activité ostéoclastiques sont modulées par des facteurs libérés par les cellules stromales de la lignée ostéoblastique. Leur synthèse varie avec l'âge et est modulée par certaines hormones telles les oestrogènes. Ainsi, la synthèse d'interleukine 6 (IL-6) est stimulée par la parathormone et la 1,25 dihydroxyvitamineD3. Les cellules stromales ostéoblastiques synthétisent également le macrophage-colonystimulating factor (M-CSF) qui est un stimulateur de la résorption.

D'autres cytokines de type TNF- produites par les monocytes ont un effet mitogénique sur les précurseurs ostéoclastiques et régulent la production de M-CSF et IL-11 par les cellules stromales.

Ces cytokines agissent par l'intermédiaire des voies de signalisation. Les cellules stromales ostéoblastiques expriment également RANK ligand (RANKL) qui stimule l'ostéoclastogenèse en agissant sur RANK situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques mononucléés.

A l'inverse, l'ostéoprotégérine, facteur soluble également produit par les cellules ostéoblastiques agit comme un antagoniste de RANK ligand.

La production de RANK ligand et de l'ostéoprotégérine par les cellules stromales ostéoblastiques est sous la dépendance des hormones et des cytokines qui contrôlent la résorption osseuse.

Une fois attaché à la matrice osseuse, l'ostéoclaste crée un micro-environnement acide qui permet la dissolution de la phase inorganique qui précède la dégradation de la fraction protéique de la matrice osseuse grâce à l'équipement enzymatique de l'ostéoclaste. La lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship. La

phase de résorption dure environ 30 jours.

➤ **.Phase de réversion**

C'est durant cette phase de transition qu'intervient le couplage entre résorption et formation. Il a été suggéré que les facteurs favorisant la formation osseuse soient intégrés dans la matrice osseuse et relargués durant la phase de résorption. Cela concernerait en particulier insulin-like growth factors (IGF), les fibroblast growth factors (FGF), transforming growth factor-(TGF b), bone morphogenic proteins (BMP) et platelet derived growth factor (PDGF).

La surface osseuse ainsi libérée par les ostéoclastes et correspondant au fond de la lacune de Howship, appelée ligne cémentante, est riche en éléments tels que l'ostéopontine qui activerait les ostéoblastes. Après 1 à 2 semaines, cette phase aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices dans la moelle osseuse. (13)

➤ **Phase de formation**

Elle débute par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui vont ensuite tapisser le fond de la lacune de Howship, au niveau de la ligne cémentante. Les ostéoblastes vont alors synthétiser les constituants de la matrice protéique osseuse non encore minéralisée appelée ostéoïde. La vitesse d'apposition de la matrice par les ostéoblastes est de 2 à 3 $\mu\text{m}/\text{j}$. Puis après un délai de 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces inter fibrillaires du collagène. Cette étape de minéralisation comporte une phase rapide appelée minéralisation primaire puis se poursuit plus lentement pendant une durée variable appelée minéralisation secondaire. La durée de la minéralisation secondaire est liée à la fréquence du remodelage. (13)

Ainsi, en cas de bas niveau de remodelage, la phase de minéralisation secondaire est allongée, d'où une augmentation de la minéralisation des BSU. A l'inverse, une activation globale du remodelage conduit à un moindre degré de minéralisation du tissu osseux. La durée de la phase d'ostéof ormation est de 4 à 5 mois.

➤ **.Phase quiescente**

Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation focale des ostéoclastes. (13)

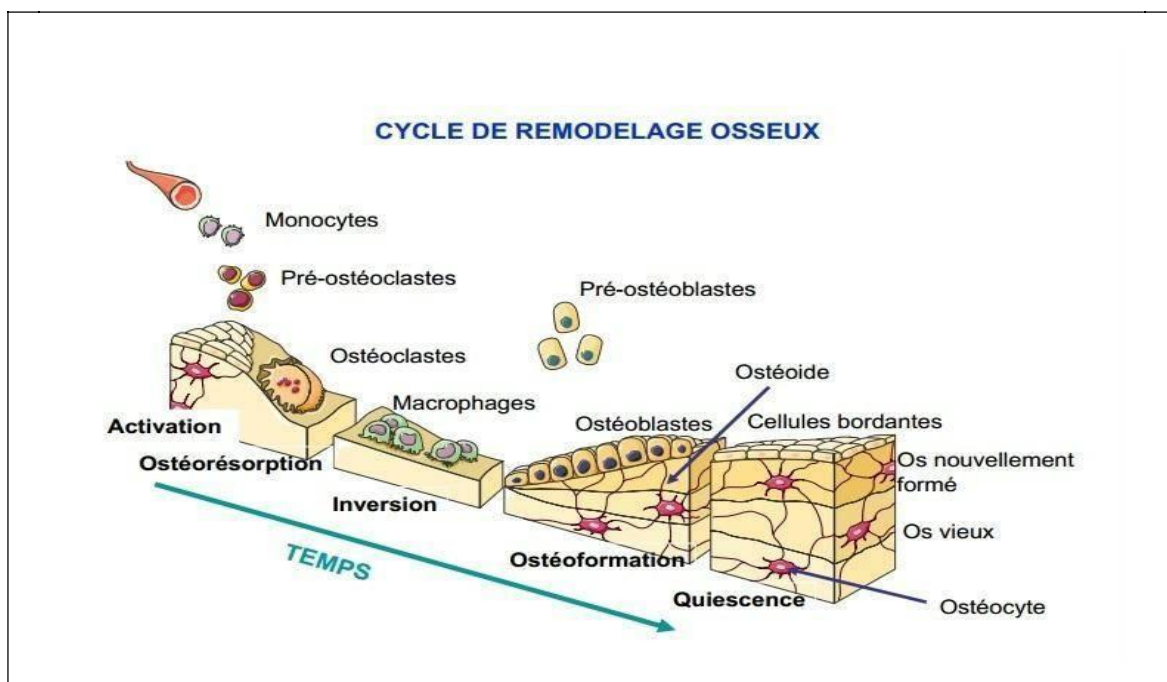


Figure 9 : cycle de remodelage osseux.

Chapitre 02

Les tumeurs osseuses

2. 2 .LES TUMEURS OSSEUSES**2.1. Définition**

Les tumeurs osseuses sont celle dont les traces les plus anciennes ont été retrouvées, sur les momies égyptiennes. (15)

Les tumeurs osseuses se forment souvent au sein de l'os, très rarement à sa surface. . Une tumeur osseuse atteint les deux structures principales et les détruit (ostéolyse). Ce qui les fragilise et explique les tassements vertébraux et fractures des os longs : on parle de fractures pathologiques, montrées par les radiographies ou par la scintigraphie squelettique. (15)

Le cancer débutant dans l'os « cancer primitif osseux » est différent du cancer qui débute quelque part ailleurs dans le corps et qui envoie une métastase à l'os « cancer secondaire des os ». (15)

Les tumeurs osseuses primitives sont rares et peuvent être divisées en deux groupes. Les tumeurs osseuses malignes primitives représentent moins de 1 % des cancers. Elles se développent surtout chez l'enfant et l'adolescent ainsi que chez l'adulte jeune. Après 50 ans, il convient d'évoquer en premier lieu une métastase.

Les tumeurs osseuses bénignes sont plus fréquentes et peuvent s'observer à tout âge même si on les rencontre avec prédilection chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

Comme devant toute tumeur osseuse, il importe prioritairement, de connaître la nature histologique de façon à entreprendre un traitement adapté. Cette nature histologique ne peut être connue qu'après biopsie osseuse dans un certain nombre de cas. (15)

2.2. Epidémiologie

Les tumeurs osseuses sont des pathologies beaucoup moins fréquentes que les tumeurs des parties molles. Aux États-Unis, l'incidence des tumeurs osseuses malignes primitives est de 10 cas par an pour un million d'habitants. Parmi ces tumeurs, c'est l'ostéosarcome est le plus fréquent (30 % à 35 %), et représente 0,2 % de tous les cancers, et son incidence est de 100 à 154 cas par an en France (2 cas par million d'habitants). Il touche l'adolescent et l'adulte jeune dans 80 % des cas, il est très rare avant 10 ans et après 30 ans. La plupart des

ostéosarcomes sont primitifs ; il existe de rares cas d'ostéosarcomes radio-induits et d'ostéosarcomes sur lésions bénignes préexistantes (sur maladie de Paget, sur dysplasie fibreuse, sur tumeur à cellules géantes, etc.). (16)

❖ **Tranche âge et sexe**

Les tumeurs osseuses sont rares et constituent 6 à 10% des tumeurs de l'enfant. Aux USA, 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. (17)

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 le nombre annuel de nouveaux patients par million d'habitants est un peu plus élevé chez le garçon : 9,6 alors qu'il n'est que de 8,2 chez la fille. (18)

2.3. Classification histologique

Les tumeurs osseuses contiennent et produisent, par définition, des composants qui entrent dans la constitution habituelle d'un os. Dans ces conditions, les tumeurs osseuses primitives qu'elles soient malignes ou bénignes, peuvent produire du tissu osseux, du tissu cartilagineux, du tissu conjonctif, de la moelle osseuse, des vaisseaux, de la graisse, du muscle, du tissu nerveux. Ce sont ces éléments que nous venons d'énoncer qui vont servir de base à la classification et à l'étude des tumeurs osseuses primitives bénignes et malignes. (19)

2.3.1. Tumeurs osseuses bénignes

2.3.1.1. Tumeurs produisant du tissu osseux

❖ **L'ostéome**

Cette tumeur correspond à une ossification des parties molles (muscle en général) faisant fréquemment suite à un traumatisme. Dans tous les cas, la tumeur reste à distance de l'os et n'a pas de rapport direct avec lui. (19)

❖ **L'ostéome ostéoïde**

L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse bénigne relativement fréquente. Elle peut siéger n'importe où, en région épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire sur les os courts, plats ou longs. Elle s'accompagne très souvent d'une réaction d'hyperostose au voisinage de la zone tumorale. L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse bénigne relativement fréquente. Elle peut siéger n'importe où, en région épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire sur les os courts, plats ou longs. Elle s'accompagne très souvent d'une réaction d'hyperostose voisine de la zone tumorale. (19)

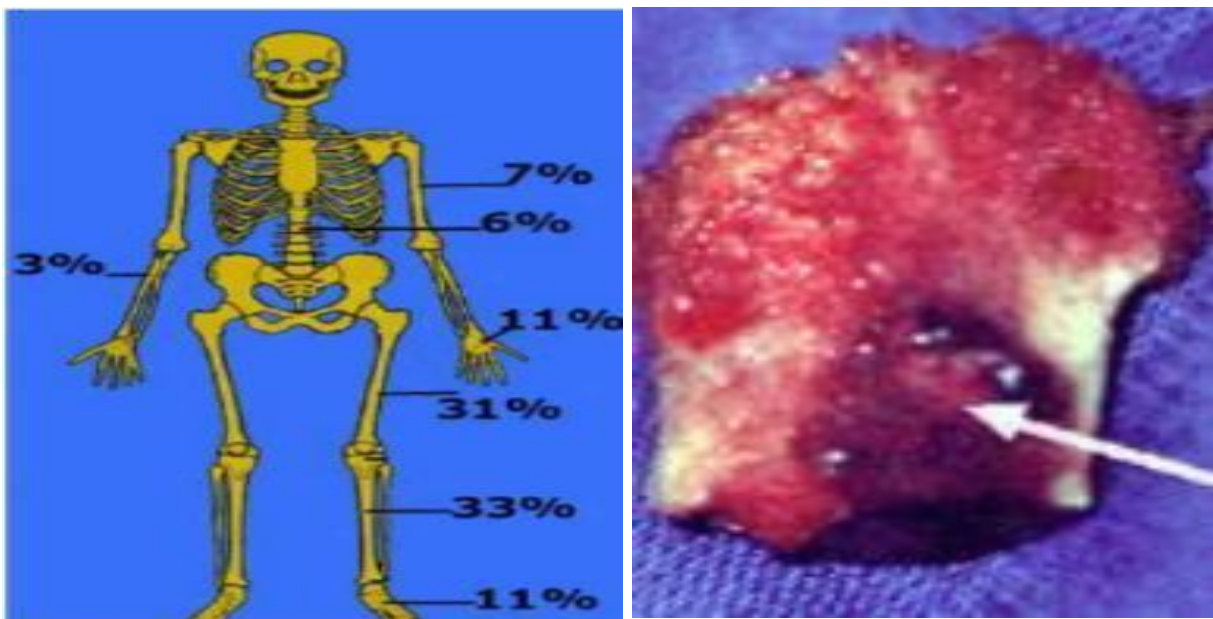


Figure 10 : Répartition de l'ostéome

Pièce opératoire montrant l'ostéome stéïde.(14).

2.3.1.2. Tumeurs fabriquant du cartilage**❖ Le chondroblastome**

Il s'agit d'une tumeur ostéolytique généralement arrondie et bien limitée dont le siège est exclusivement épiphysaire caractérisée beaucoup plupart par l'existence d'une zone d'ostéolyse située au niveau de l'épiphyse humérale supérieure. (19)

❖ L'exostose ostéogénique ou ostéochondrome

C'est une tumeur périphérique étendue à la surface de l'os et bien souvent bourgeonnante. La lésion se révèle habituellement par une tumeur puisqu'elle siège préférentiellement dans la région genou. Elle est généralement unique. Lorsque Les exostoses sont multiples et disséminées au niveau des membres et des ceintures, il s'agit d'une maladie exostosante multiple. Cette maladie est génétique, familiale, dominante mais à pénétrance variable. (19)

❖ Le chondrome

Le chondrome est une tumeur cartilagineuse bénigne. Il en existe plusieurs variétés. La plus classique est représentée par le chondrome périphérique .Cette lésion siège en général au niveau de la main intéressant les doigts cubitaux et préférentiellement les phalanges. Il existe des chondromes situés à la racine des membres. Ils sont dits centraux ou des ceintures par opposition aux chondromes périphériques que nous venons de voir .Le diagnostic est ici plus difficile à faire et repose habituellement sur la biopsie chirurgicale. (19)

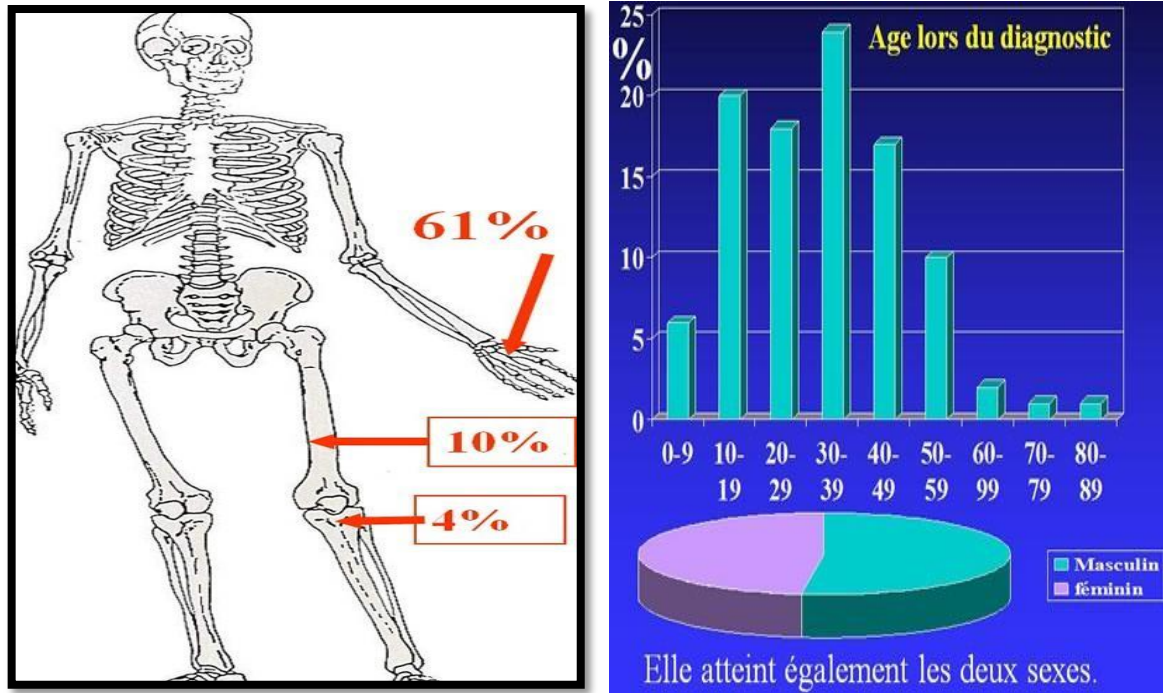


Figure 11 : Répartition par topographiesage et Répartition par sexe

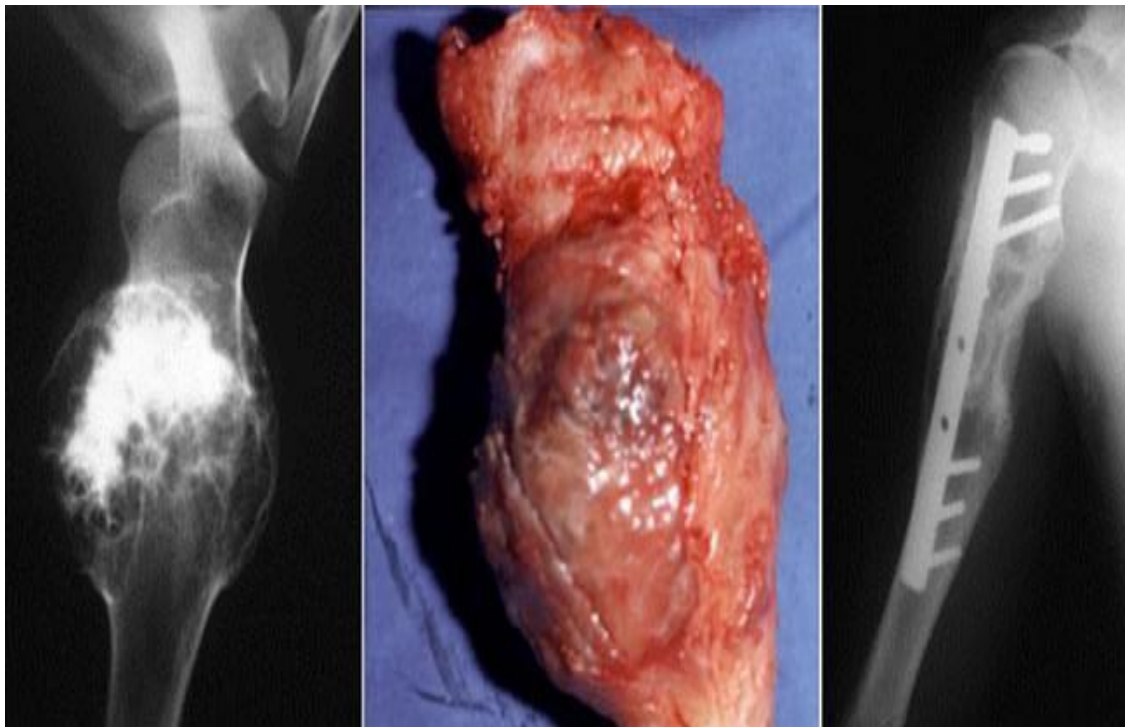


Figure 12 : Un chondrome solitaire. (14)

2.3.1.3. Tumeurs synthétisant du tissu conjonctif**❖ Le fibrome non ossifiant**

Il s'agit d'une tumeur fibreuse dénuée de composants minéraux. Elle se présente sous forme de zone ostéolytique à contours polycycliques siégeant en région métaphysaire ou diaphysaire. Son aspect assez typique, mais non formel de fibrome non ossifiant au niveau de la partie haute, lorsque les fibromes non ossifiant sont disséminés, il s'agit habituellement d'une dysplasie fibreuse des os. Cette maladie touche habituellement tout le squelette. (19)

2.3.1.4. Tumeurs produisant des cellules histiocytaires**❖ Le granulome éosinophile**

Le granulome éosinophile est une tumeur d'origine histiocytaire et dont le Siège peut être ubiquitaire au niveau osseux. La tumeur se manifeste le plus souvent sous Forme ostéolytique et peut s'observer au niveau des os plats, courts ou longs.(19)

❖ L'histiocytose X

C'est une maladie où les tumeurs histiocytaires diffusent au niveau de la peau, des poumons, des os et des tissus nerveux. (19)

2.3.1.5. Tumeurs produisant des cellules géantes

Ce type de tumeur produit des cellules géantes qui s'apparentent à des ostéoclastes. Ces tumeurs sont généralement agressives. Leur allure radiologique est ostéolytique et leur siège est exclusivement épiphysaire. (20)

2.3.1.6. Les dystrophies osseuses et dystrophies pseudo-tumorales

Il s'agit ici de lésions dystrophiques, pseudo-tumoral que l'on observe fréquemment chez l'enfant et chez l'adolescent. (20)

❖ Le kyste osseux solitaire

Il s'agit d'une lésion soufflante kystique (contenant un liquide clair ou séro sanglant). Cette lésion a probablement comme origine une dystrophie de croissance néo-ostéogénèse conjugal des os longs. On rencontre souvent cette formation kystique au niveau de l'extrémité supérieure du fémur ou plus fréquemment de l'extrémité supérieure de l'humérus. Cette lésion est souvent reconnue à l'occasion d'une fracture. (21)

❖ Le kyste anévrismal

Il s'agit d'une dystrophie, là aussi, kystique ou pseudo kystique dont l'évolution initialement lytique se fait vers une organisation fibreuse Plus ou moins calcifiée. (21)

2.3.1.7. L'ostéite chronique

Il est indispensable de se rappeler que les ostéites chroniques miment à s'y méprendre les tumeurs osseuses primitives bénignes et/ou malignes devant une lésion qui ne fait pas sa preuve diagnostique d'emblée, il est fondamental de rechercher non seulement une lésion tumorale mais aussi une lésion de nature infectieuse. (22)

2.3.1.8. Autres lésions histologiques à l'origine de tumeurs bénignes

- ✓ à partir des vaisseaux: hémangiome, lymphangiome, tumeur glomique
- ✓ à partir de la graisse : lipome
- ✓ à partir du tissu nerveux : schwannome, neurofibrome.

2.3.2. Tumeurs osseuses malignes primitives**2.3.2.1. Tumeurs fabriquant du tissu osseux**

Il s'agit de l'ostéosarcome, qui peut prendre de très nombreuses allures histologiques: ostéosarcome ostéoblastique, chondro-blastique, fibroblastique à petites cellules ou à cellules géantes. Il existe également des ostéosarcomes très différenciés et des ostéosarcomes télangiectasiques. (22)

2.3.2.2. Tumeurs fabriquant du tissu cartilagineux

Il s'agit ici du chondrosarcome. Celui-ci peut être médullaire ou périphérique. Il existe d'autres formes comme les chondrosarcomes mésoenchymateux ou les chondrosarcomes à cellules claires ou encore ceux qui sont dits «dédifférenciés ». Le chondrosarcome peut être réellement primitif ou secondaire développé à partir d'une lésion cartilagineuse initiale. c'est notamment le cas à partir des chondromes des ceintures ou des exostoses ostéogéniques. (22)

2.3.2.3. Tumeurs synthésant du tissu conjonctif

Il s'agit là du fibrosarcome. C'est une tumeur maligne dont le diagnostic doit être affirmé radiothérapie et/ou à la chimiothérapie. Une autre variété doit être mentionnée: l'histiocytofibrome malin ou Histiocytosarcome. (22)

2.3.2.4. Tumeurs fabriquant de la moelle osseuse

Dans cette catégorie sont classés : le sarcome d'Ewing, le lymphome de Parker, le myélome, les plasmocytomes et les lymphosarcomes. Le diagnostic est histologique après biopsie. (22)

2.3.2.5. Tumeurs fabriquant des cellules géantes

Il existe d'authentiques sarcomes à cellules géantes, véritables lésions malignes et miroir de la tumeur bénigne à cellules géantes. (22)

2.3.2.6. Autres lésions malignes primitives

Ces lésions peuvent être constituées à partir des vaisseaux, de la graisse, du muscle. Les formes les plus classiques mais rares sont les suivantes:

- ✓ A partir de vaisseaux : l'angiosarcome
- ✓ A partir de la graisse : le liposarcome
- ✓ A partir des muscles : le léiomyosarcome ou le rhabdomyosarcome
- ✓ A partir de la notochorde : le chordome
- ✓ A partir de plusieurs tissus : le mésoenchymome malin

2.3.3. Tumeurs à malignité locale

Un certain nombre de tumeurs sont incontestablement une malignité locale et sont la source de récurrence après traitement.

Ces formes sont les suivantes:

- ✓ Avec du tissu osseux : l'ostéoblastome agressif
- ✓ Avec du tissu conjonctif : le fibrome desmoïde
- ✓ Avec les vaisseaux : l'hémangio-endothéliome et l'hémangio-péricytome
- ✓ A partir de cellules géantes: c'est la tumeur à cellules géantes à malignité locale .
- ✓ A partir d'éléments pluri-tissulaires : le mésoenchymome
- ✓ Fibrocartilagineux.

Il peut s'agir de cancer de l'os, mais aussi de tumeurs bénignes.(23)

2.4. Métastases osseuses

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont les cancers du sein, de la prostate et du poumon. Elles sont responsables d'une morbidité importante (douleurs osseuses, fractures pathologiques, compressions nerveuses, hypercalcémie) et peuvent engager le pronostic vital des patients. Ces métastases osseuses sont très souvent ostéolytiques (destruction osseuse importante),

parfois ostéoblastiques (excès de formation osseuse) ou mixtes. Cela s'explique par le fait que les cellules tumorales sécrètent différents facteurs qui viennent déréguler l'activité normale des ostéoclastes (cellules osseuses responsables de la destruction osseuse) et des ostéoblastes (cellules osseuses responsables de la formation osseuse).

Le traitement de ces métastases osseuses est difficile et pose un problème majeur de santé

publique. Une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la formation de ce métastases osseuses est donc nécessaire pour ensuite développer de nouvelles approches thérapeutiques qui viendront compléter (et/ou suppléer) efficacement les traitements pharmacologiques existants. (24)

Chapitre 03

Ostéosarcome

3. L'OSTEOSARCOME

3.1. Définition

La division anormale et anarchique des cellules du système osseux finit par former une tumeur cancéreuse dite ostéosarcome.

Ostéosarcome:

- Ostéo : produisant de l'os
- Sarcome: tumeur mésoenchymateuse maligne

L'ostéosarcome fait partie des tumeurs malignes osseuses primaires, c'est-à-dire développés à partir des cellules osseuses, du cartilage ou tissu fibreux, à l'opposé des cancers secondaires de l'os qui sont des métastases d'un cancer situé dans un autre organe. C'est le cancer primitif des os le plus fréquent, devant le chondrosarcome, le sarcome d'Ewing et le myélome multiple. (25)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéosarcome comme une tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales. (25)

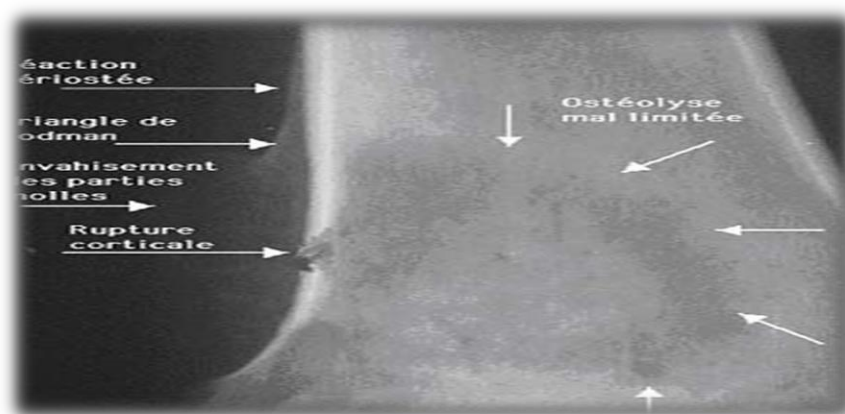


Figure 13 : Un ostéosarcome

3.2. Epidémiologie

❖ Fréquence

L'ostéosarcome est une tumeur rare, le nombre d'ostéosarcome découverts par année en France est estimé entre 150 et 200 (26).

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives de l'os, il représente environ 20% des tumeurs malignes, et près du double des cas de sarcome d'Ewing et de chondrosarcome (27)

❖ Age

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune, avec un pic de fréquence entre 10 et 20 ans, il est rare avant 10ans, exceptionnel avant 5 ans, quelque cas d'ostéosarcomes congénitaux ont été décrits, très rare aussi après 60 ans ou il survient sur un terrain prédisposé. (27)

Une corrélation entre la rapidité de la croissance osseuse et le développement de l'os expliquerait la survenue des ostéosarcomes à l'adolescence. (27)

L'ostéosarcome survenant après 40ans est généralement secondaire, il existe un 2^{eme} pic de fréquence dans la classe d'âge 50-60ans dus à ces formes secondaires(25)

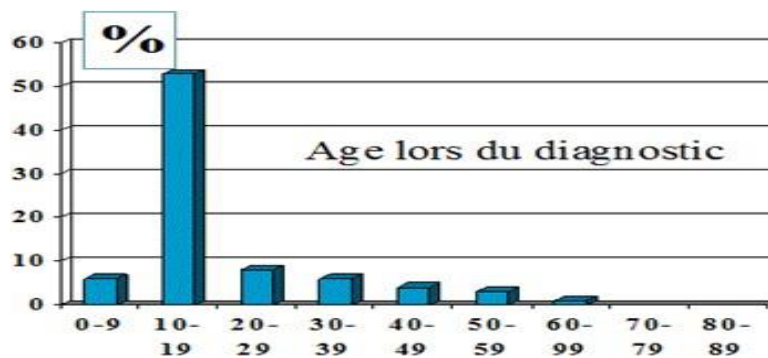


Figure 14 : Age de survenue de l'ostéosarcome.

❖ Sexe

L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin avec un sexe ration 1.5 à 2. Ceci est dû probablement à une période de croissance osseuse plus prolongée.(28)

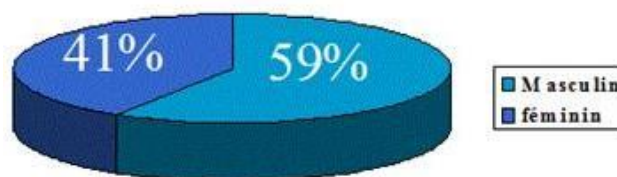


Figure 15 : sexe ratio

❖ **Race**

Il ne semble pas exister de différence dans l'incidence de l'ostéosarcome lié à la race, mais il existe un pic de fréquence plus précoce chez les filles de race noire âgée de 16 ans (29)

3.3. Facteurs de risque

❖ **Facteur environnementaux**

▪ **Radiations ionisantes**

L'incidence des ostéosarcomes, survenant dans ou en bordure de champs d'irradiation, chez des patients traités pour un cancer du sein, de l'ovaire, du testicule, d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, est 8 à 50 fois supérieure à celle des formes sporadique. Le délai médian d'apparition de ce type de sarcome est de 3 ans. Le risque semble proportionnel à la dose de radiothérapie antérieurement reçue. (30)

▪ **La chimiothérapie**

L'incidence des ostéosarcomes est plus élevée après un traitement intensif chez l'enfant pour une leucémie aigue. Les médicaments en cause sont le cyclophosphamide, melphalan, la procarbazine et les anthracyclines. (30)

▪ **La maladie de Paget**

Un ostéosarcome peut se développer à partir d'une maladie de Paget. On estime qu'environ 1% des maladies de Paget évoluent vers cette complication. (30)

▪ **Une tumeur bénigne de l'os**

Un chondrosarcome peut émerger en cas d'ostéochondromatose, dans le cas d'une maladie d'Ollier ou d'un syndrome de Marfucci. Le développement d'ostéosarcomes a été rapporté dans différentes circonstances, sans qu'une preuve irréfutable de causalité n'ait été apportée.

Il s'agit, principalement, d'ostéosarcomes se développant :

X : Sur lésions traumatiques.

Y : En regard de matériel prothétique orthopédique. (30)

❖ Facteurs constitutionnels Hérité

Des anomalies touchant le chromosome 13q sont souvent mise en évidence par rapport à la population générale ; plusieurs maladies héréditaire très rares sont associées avec une augmentation du risque de développer un ostéosarcome, les principales maladies orphelines concernées sont :

- Le rétinoblastome bilatéral, dans sa forme familiale.
- Le syndrome de Li-Fraumeni.
- Le syndrome de Bloom.
- Le syndrome de Rothmund- Thomson
- La maladie des exostoses multiples. (22)

3.4. Anatomopathologie**3.4.1. Macroscopiquement****• Topographie**

L'os se développe de manière élective au niveau de la métaphyse des os longs, en position centrale, plus rarement périphérique, périoste. L'extrémité inférieure du fémur et supérieure du tibia sont des localisations classiques. L'atteinte des l'os plats, bassin, crâne est plus rare et se voit plus volontiers, dans les formes secondaires. (31)

• Morphologie

Ces tumeurs sont hétérogènes, avec des zones denses osseuses et hyper vascularisées. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont habituels. (31)



Figure 16: Ostéosarcome du fémur inférieur : amputation de la cuisse.

3.4.2. Microscopiquement

La prolifération est constituée d'ostéoblastes de petite taille regroupés de manière anarchique. En général, le diagnostic de malignité est facile, étant donné le grand nombre de mitoses et d'atypies. De manière caractéristique, ces cellules élaborent une matrice extracellulaire osseuse différenciée ou immature «ostéoïde ».

Des foyers de maturation chondroïde peuvent être associés (une différenciation chondroblastique pure fait porter un diagnostic de chondrosarcome). Tous les degrés de différenciation peut être observés, depuis l'os anaplasique, faiblement ostéogénique, jusqu'à l'os très différenciée, parfois dit « sclérosant », élaborant un matériel osseux ou ostéoïde très abondant .

Les métastases sont présentes dès le diagnostic dans 10 à 20%des cas. Ces métastases se situent pour 85 à 90% d'entre elles dans les poumons. Viennent ensuite les métastases sur un autre os. Un ostéosarcome présentant d'emblée des métastases sur plusieurs os va poser de difficiles problèmes thérapeutiques.(31)

3.5. La physiopathologie

3.5.1. Marqueurs génétiques de l'ostéosarcome

Le premier gène muté mis en évidence dans l'ostéosarcome est le gène rétinoblastome ou RB, premier suppresseur de tumeur décrit.

Le Rétinoblastome est, dans sa forme bilatérale, associé à un risque accru d'ostéosarcome, ceci étant dû à la mutation du gène RB situé sur le chromosome 13. Les formes bilatérales de rétinoblastome sont toujours primitives. On décrit 2 mutations indépendantes «KNUDSON ». Premièrement, une mutation au niveau de la bande 14q du chromosome 13 et deuxièmement un seconde événement mutationnel aboutissant à l'homozygotie.

Le deuxième gène fréquemment muté est le gène P53 suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17. Les premières du gène P53 sur des lignées cellulaires ont été décrites dans le syndrome de Li Fraumeni.

Le gène à un rôle primordiale dans la régulation de la cycle cellulaire et l'apoptose après un événement génotoxique. Une étude du Mémorial Sloan Kettering Hospital met en évidence une surexpression de P53 dans environ 30% des cas.

Grâce à l'avènement des technologies de haute résolution dans l'analyse de l'ADN, l'équipe de recherche a trouvé dans les tumeurs une région intitulée « ostéo3q13.31 », qui contient 3 gènes qui n'étaient auparavant pas connus pour être impliqués dans la maladie. Ils ont utilisé la présence ou l'absence d'une mutation de ces gènes « appelée délétion ostéo3q13.31 » comme indicateur permettant de prédire l'issue de la maladie dans l'ostéosarcome. Il permet également de prédire l'issue de la maladie dans l'ostéosarcome. Il permet également de déterminer plus précisément le niveau de soin dont ces patients ont besoin.

Plusieurs marqueurs biologiques font l'objet de recherche pour affiner les facteurs pronostiques. Parmi ceux les plus souvent cités dans la littérature scientifique, les plus importants sont BMP « Bone Morphology Protein », l'antigène Ki67, la cryométrie de flux et les marqueurs de résistance à la chimiothérapie.

3.5.2. Mécanismes du développement d'un ostéosarcome

L'ostéosarcome est d'origine d'un dérèglement des cellules responsable de renouvellement osseux. Il s'établit un cercle vicieux qui conduit à un contrôle anormal des cellules qui détruisent l'os, les ostéoclastes celles qui reconstruisent, les ostéoblastes.(31)

Le dérèglement du remodelage osseux peut se manifester de différentes façons : Dans un premier cas, on note une zone de tissus osseux manquants : c'est l'ostéolyse. Puis nous

pouvons également trouver une ostéoformation, qui construit en masse de l'os inutile sur tissu.

Les cellules tumorales libèrent différentes molécules, dont le RANK L. Celui-ci va transmettre des messages induisant la différenciation du pré ostéoclastes en ostéoclastes mature qui vont alors dégrader l'os. Cette dégradation va libérer des facteurs de croissance capable de stimuler la prolifération la cellule tumorale. Celles-ci vont libérer plus de RANK L, induisant plus d'ostéolyse, libérer alors une quantité de facteurs de croissance plus importante responsable de l'amplification de la croissance tumorale. C'est la mise en place du cercle vicieux.

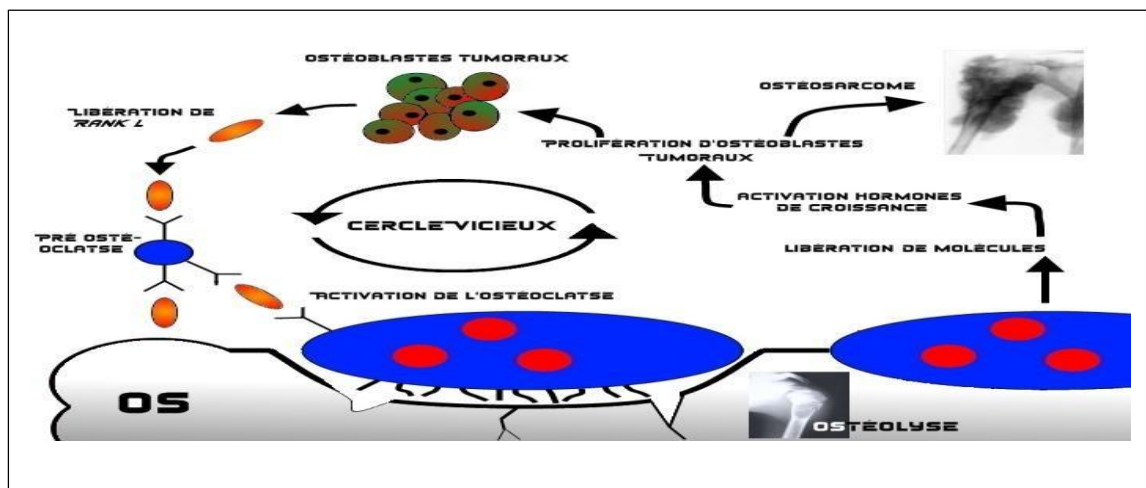


Figure 17: Les tumeurs osseuses sont à l'origine d'un dérèglement des cellules responsables de ce renouvellement.

L'ostéosarcome est un cancer de l'os. Il arrive que qu'une cellule du système osseux, l'ostéoblaste, devienne anormale : elle se divise alors sans aucun contrôle et finit par former une cellule cancéreuse. Lorsqu'un enfant grandit ses os s'allongent, il y a donc une formation d'os et les cellules responsables de cette formation sont les ostéoblastes. C'est ces cellules sont alors très nombreuses et le risque de développer un ostéosarcome est donc beaucoup plus important chez les adolescents et ce jusqu'à la fin de croissance, on décèle moins de cas d'ostéosarcome après la disparition du cartilage de croissance, ce qui prouve qu'il y a un lien avec la croissance. Les tumeurs sont souvent localisées à l'extrémité des os longs (tibia, fémur, humérus) et plus particulièrement sur les sites de cartilages de croissance où les ostéoblastes sont très nombreux. La croissance est donc fortement liée à la formation de ces tumeurs.

3.5.3. Lien entre la croissance de l'individu et l'ostéosarcome

L'ostéosarcome est associé à la fois à une dégradation de l'os par les cellules ostéoclastes et à la fois à une formation d'os par les cellules ostéoblastes.

- **Growth hormone GH** : ou hormone de croissance est une hormone secrétée par l'hypophyse est plus présente en période de croissance d'un individu.
- C'est à dire jusqu'à la fin de son adolescence .GH agit par l'intermédiaire d'IGF 1, qui stimule les l'ostéoblaste .Si les ostéoblastes sont cancéreux, alors IGF 1 stimule le développement d'un ostéosarcome.
- Un individu entre 12 et 25 ans, en pleine croissance osseuse, a donc plus de risque de développer un ostéosarcome. 200 cas d'ostéosarcome se déclarent chaque année en France, dont 150 touchent des enfants. Le traitement des ostéosarcomes pourrait reposer sur suppression de GH ou bien de l'igf 1. Pourtant GH est nécessaire à la croissance de l'individu. En effet, si GH lui est supprimée, alors son squelette ne pourra plus se développé et l'adolescent restera nain. Donc la possibilité de supprimer définitivement l'hormone de croissance ou bien l'igf 1 dans le bute d'évité un ostéosarcome n'est pas envisageable. Nous pouvant cependant envisager une suppression temporaire de la GH ou bien de l'igf 1 qui serait uniquement pendant la durait de traitement. Mais cette suppression n'est pas sont conséquence et entrainerait donc un retard limité de la croissance.(32)

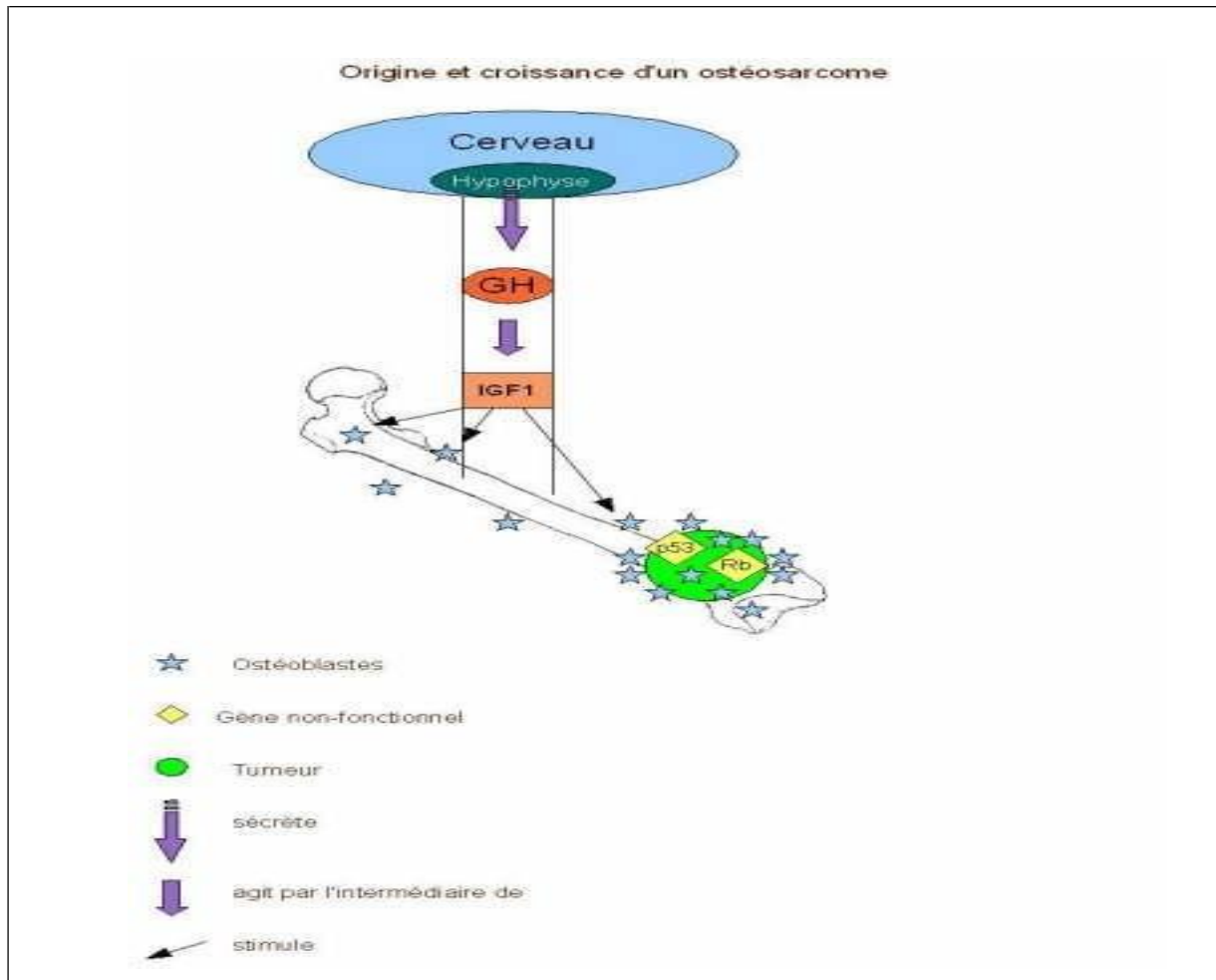


Figure 18: Origine et croissance d'un ostéosarcome

Un ostéosarcome développé par un enfant n'est pas différent de celui développé par un adulte mais les traitements ne sont pas les mêmes. La principale différence est que le squelette de l'enfant est encore en phase de croissance et que le choix des traitements doit en tenir compte. Les enfants et adolescents atteints d'ostéosarcome nécessitent des soins particuliers. Des centres spécialisés de pédiatrie permettent de les accueillir afin de leur offrir des soins spécifiques. Un enfant âgé de 0 à 18 ans est traité dans un service de pédiatrie ; à partir de 19 ans les patients reçoivent leur traitement dans un service d'adultes. Toutefois, les jeunes adultes, quand ils sont encore scolarisés, peuvent être pris en charge par une équipe de pédiatrie, afin de profiter des structures scolaires que ces services ont mis en place. (32)

3.5.4. Métastases d'ostéosarcome

Comme la plupart des tumeurs malignes, l'ostéosarcome présente un risque de métastases, principalement au niveau de poumons, des os, plus rarement au niveau du cerveau, des ganglions et du foie. La maladie métastatique d'emblée concerne environ 15 à 20% des patients.

L'ostéosarcome peut donner des métastases osseuses, cérébrales, hépatiques... mais les localisations secondaires se font surtout au poumon (90% des cas). Leur existence est péjorative mais il est parfois possible de guérir le patient en reprenant la chimiothérapie et faisant enlever les lésions pulmonaires par thoracotomie.

Le site préférentiel des métastases sont pulmonaires et osseux, plus tardivement cérébrale, rarement, au niveau des tissus mous et des ganglions lymphatiques. (24)

3.5.4.1. la propagation des métastases

L'ostéosarcome peut métastaser, ou la propagation, dans les tissus à proximité du pied, ou dans les tendons ou les muscles. Il peut également former des métastases dans la circulation sanguine vers d'autres organes ou des os dans le corps.(24)

- **Dans la tumeur primaire** prolifération et angiogènes, perte de l'adhésion cellulaire (notamment acquisition de la mobilité cellulaire par la transition épithélio-mésenchymateuse, au niveau cadhérines), infiltration dans le système sanguin ou lymphatique
- **Dans la circulation** embolie des cellules cancéreuses, survie et transport.
- **Dans la tumeur métastatique** arrêt des cellules cancéreuses au niveau des capillaires sanguins et lymphatique, extravasation, angiogènes et prolifération.
- Le plus souvent, il s'agit de métastases pulmonaires visibles sur une radiographie quand leur taille est supérieure à 1 cm ou sur un scanner. Une thoracotomie est alors envisagée.(33)

3.6. Caractéristiques de l'ostéosarcome

Les localisations les plus fréquentes de l'ostéosarcome sont l'extrémité inférieure du fémur, l'extrémité supérieure du tibia et l'extrémité supérieure de l'humérus ; cependant certains ostéosarcomes se développent sur la colonne vertébrale, le sacrum, le crâne ou même l'os de la mâchoire, mais c'est beaucoup plus rare.(33).

(humérus 10 % ; radius 1 %, cubitus 0,4 %, fémur 40 %, tibia 20, péroné 3 %).

Un ostéosarcome est souvent découvert à lors d'une douleur ou d'une sensation de gêne dans les mouvements qui conduisent à une consultation chez le médecin traitant. (25)

Parfois, il est découvert après un traumatisme. Ce traumatisme ne provoque pas un ostéosarcome, mais permet de révéler sa présence. La douleur apparaît de jour comme de nuit et peut réveiller le patient. Cette douleur se propage vers les articulations proches de la tumeur. La douleur est d'intensité variable d'un individu à un autre. Elle peut durer quelques jours et disparaître spontanément, puis revenir.

Au début, des médicaments « des antalgiques » soulagent le patient, mais la douleur devient rapidement résistante à ces antalgiques. Le membre peut gonfler à l'endroit où est située la tumeur. Une masse que l'on peut palper apparaît. L'endroit où se trouve la lésion devient chaud, rouge et douloureux au toucher. C'est le signe d'une inflammation qui est parfois absente.(31)

3.7. Les différentes formes des ostéosarcomes

3.7.1. Les ostéosarcomes primitifs

- C'est la forme plus fréquente des tumeurs malignes primitives de l'os après le myélome.
- C'est 30 % des tumeurs malignes primitives de l'os et 80 % chez l'enfant et adolescent.
- L'ostéosarcome est une tumeur qui synthétise de l'os tumoral, d'où le terme d'ostéogénique.

❖ Localisation

L'ostéosarcome se développe neuf fois sur dix sur les os longs des membres et les localisations habituelles sont :

- Le genou : fémur 35 %, tibia
- l'extrémité supérieure du tibia
- l'extrémité supérieure de l'humérus

On ne le rencontre jamais au pied ou à la main.(34)

❖ Aspect radiographique

Les ostéosarcomes sont classer en fonction de l'aspect radiologique de la tumeur qui peut alors être qualifiée de :

- Purement lytique, c'est-à-dire qu'elle a tendance à détruire l'os.
- Condensante, c'est-à-dire qu'elle construit de l'os.
- Mixte, à la fois lytique et condensante . (34)

3.7.1.1. Le sarcome télangiectasique

C'est une tumeur rare « 2 % des cas » très agressive, purement lytique, avec parfois une image particulière radiologiquement, faite de multiples striations parallèles les unes aux autres. (34)

3.7.1.2. L'ostéosarcome multicentrique

C'est une forme rare qui atteint surtout les enfants de 6 à 9 ans. Des lésions multiples, habituellement condensantes et atteignant l'épiphyse, et toutes de taille équivalente, sont diagnostiquées simultanément. (34)

3.7.1.3. L'ostéosarcome de bas grade

C'est une tumeur évoluant très lentement et moins agressive. Le diagnostic est souvent difficile. Son traitement implique une chirurgie élargie mais ne nécessite pas de chimiothérapie. (34)

3.7.1.4. Les ostéosarcomes de surface

L'ostéosarcome conventionnel peut atteindre uniquement la corticale osseuse. L'ostéosarcome périosté est très rare « 2 % des cas » et se développe à la partie proximale des épiphyses tibiales et fémorales. Il touche les adultes jeunes « âge moyen 21 ans » et est de haut grade. L'ostéosarcome juxta-cortical est rare et ne représente que 5 % des cas et c'est une maladie de l'adulte (20 à 40 ans). Sa localisation la plus fréquente est la face postérieure de la partie inférieure du fémur. Son pronostic est favorable avec une survie à 5 ans supérieure à 80%. (34)

3.7.2. Les ostéosarcomes secondaires

Ils se développent à partir d'une maladie préexistante des os comme une maladie de Paget des os ou une dysplasie fibreuse. Ils peuvent, également, être une conséquence lointaine d'une radiothérapie. Sur les radiographies, ce sont surtout des lésions de type lytique, avec destruction du cortex de l'os et envahissement des parties molles. Ces formes sont de pronostic beaucoup plus réservé. (34)

3.8. Les causes d'un ostéosarcome

Grâce aux études scientifiques, on connaît mieux aujourd'hui certains mécanismes de développement des cancers. Cependant, il est très difficile de déterminer avec précision les causes d'un cancer.

Des études scientifiques ont cherché à savoir si certaines caractéristiques propres à l'individu ou certains comportements et habitudes de vie peuvent favoriser le développement d'un ostéosarcome. Ces caractéristiques sont appelées facteurs de risque. (31)

Les principaux facteurs de risque de l'ostéosarcome sont les suivants : l'ostéosarcome semble toucher plus souvent les jeunes adolescents de sexe masculin ; certaines maladies rares prédisposent à un ostéosarcome. C'est le cas de la maladie de Paget, du syndrome de Li-Fraumeni anomalie du gène p53 ou du rétinoblastome bilatéral.

L'enfant atteint d'un rétinoblastome a 100 fois plus de risque de développer un ostéosarcome qu'un enfant non atteint ; dans une famille, lorsqu'il existe plusieurs personnes atteintes d'un

ostéosarcome, il faut suspecter une maladie génétique. Ces situations sont rares (moins de 5 % des cas), elles justifient une consultation spécialisée en oncogénétique. (31)

En revanche, les études scientifiques n'ont jamais démontré que l'environnement, les traumatismes, l'alimentation ou les produits chimiques étaient des facteurs de risque de développement d'un ostéosarcome. (31)

3.9. Symptômes et signes d'un ostéosarcome

Un ostéosarcome est souvent découvert à l'occasion d'une douleur persistante ou d'une sensation de gêne dans les mouvements qui conduisent à consulter. Parfois, il est découvert fortuitement après un traumatisme (une chute ou un coup violent). Ce traumatisme ne provoque pas un ostéosarcome, mais permet de révéler sa présence. (31)

3.9.1. La douleur

Elle apparaît de jour comme de nuit et peut réveiller le patient. Cette douleur se propage vers les articulations proches de la tumeur. La douleur est d'intensité variable d'un individu à un autre. Elle peut durer quelques jours et disparaître spontanément, puis revenir. (31)

3.9.2. Un gonflement « tuméfaction »

Le membre peut gonfler à l'endroit où est situé la tumeur. Une boule, que l'on peut palper, peut apparaître. L'endroit où se trouve la lésion devient chaud, rouge et douloureux au toucher. C'est le signe d'une inflammation. Ce signe est parfois absent. (31)

3.9.3. Une fracture pathologique

C'est une circonstance de découverte rare. Il s'agit d'une fracture de l'os touché non traumatique ou à l'occasion d'un traumatisme minime. Elle peut demeurer indolore.(31)

3.9.4. Les signes fonctionnels de l'hypercalcémie

La tumeur peut être à l'origine d'une destruction de l'os et donc de reléguer beaucoup de calcium dans le sang. L'hypercalcémie maligne peut être, alors, à l'origine. De troubles

digestifs, nausées, vomissements. De troubles neuromusculaires, en particulier des crampes. Des troubles du rythme cardiaque. Une atteinte rénale. (31)

3.10. Le diagnostic

3.10.1. Le bilan initial

❖ La consultation chez le spécialiste

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.

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. (36)

❖ L'examen clinique

Un examen clinique approfondi est réalisé pour rechercher toute tumeur suspecte. Il permet d'apprécier la texture, la taille et le rapport de la tumeur avec la peau. Comme dans de rares cas, il peut exister une seconde lésion, le médecin la recherchera, sur tout le corps. (36)

Les ganglions lymphatiques de l'aîne (inguinaux) et sous les aisselles (axillaires) et au dessus de la clavicule (sus-claviculaires) seront palpés. Tout développement ou induration de ces ganglions lymphatiques peut donner des informations précises sur l'extension du sarcome. (36)

❖ La prise de sang

Elle peut être normale ou révéler les anomalies suivantes :

- Une élévation de la vitesse de sédimentation (VS).
- Une élévation du taux des phosphatases alcalines et de la LDH en cas d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing.
- Une légère anémie ou une augmentation du taux de globules blancs, en cas de sarcome d'Ewing.
- Un taux sucre anormal (glycémie) est parfois observé en cas de chondrosarcome.
- L'imagerie médicale. (37)

❖ La radiographie simple

C'est la première étape de l'évaluation d'une tumeur osseuse. Les radiographies doivent inclure les articulations sus-et sous-jacentes lorsqu'elles explorent un os long. (37)

Les anomalies suivantes sur une radiographie sans préparation seront suspectes aux yeux du radiologue :

- L'existence d'une destruction osseuse
- La formation d'os
- La présence d'un gonflement périostique
- La présence d'un œdème des tissus mous

❖ L'IRM

C'est l'examen de base pour évaluer l'extension locale des tumeurs osseuses en raison notamment du contraste tissulaire entre les différentes structures : moelle osseuse, corticale, muscle, graisse, structures vasculaires ou nerveuses.

L'IRM est un examen qui permet de faire la même chose que le scanner, c'est-à-dire des coupes d'organes. Contrairement au scanner, aucune radiation n'est utilisée. L'appareil fonctionne au moyen d'un aimant et d'ondes radio. Le radiologue choisira l'antenne la plus adaptée à la localisation de la tumeur. Il utilisera, ainsi, une antenne à large champ pour l'étude des membres et des antennes spécifiques superficielles pour la tête, rachis. Les séquences de l'examen sont :

Les séquences pondérées en T1 étudient la moelle osseuse

La séquence d'inversion-récupération (STIR) qui est un bon moyen pour identifier les zones d'œdème

Les séquences en T2 permettent une étude discriminante des différents tissus

Les méthodes dites de suppression de graisse peuvent accompagner une exploration en pondération T2 ou T1 après injection de gadolinium, pour augmenter le contraste. (35)

En pratique, on doit enlever tous les objets métalliques et signaler les implants métalliques. Un interphone et un miroir permettent au patient de communiquer avec l'opérateur. La durée de l'examen est variable et fonction du nombre de clichés. En règle générale, 30 à 40 minutes sont nécessaires. Un produit de contraste qui n'est pas à base d'iode, le gadolinium, est utile pour voir les tumeurs avec plus de clarté. (35)

- **Les contre-indications de l'IRM**

Elles relèvent du champ magnétique intense appliqué. Il est contre indiqué chez certaines personnes porteuses de stimulateurs cardiaques, de prothèses valvulaires cardiaques, des implants cochléaires ou de clips vasculaires intravertébraux et de prothèses articulaires. Il n'est pas recommandé chez les patients porteurs de pompes à insuline, de drain ventriculaire (valve), de prothèses auditives, de stérilet, et de lentille intraoculaire (chirurgie de la cataracte). (35)

C'est la méthode la plus performante pour réaliser le bilan d'extension locorégional en permettant de préciser :

- L'extension intra médullaire.
- L'extension diaphysaire d'une tumeur osseuse métaphysaire sur les coupes pondérées en T1. C'est cette information qui va permettre de fixer le niveau de la résection de l'os dans les tumeurs malignes, et la taille de la prothèse.
- L'extension vers la métaphyse et le cartilage de croissance, chez l'enfant, dans le cas d'une tumeur diaphysaire.
- L'extension périostée.
- L'extension vers la moelle osseuse de certaines tumeurs périostées qui semble constituer un facteur important, lié à la survenue de métastases
- L'existence éventuelle de petites métastases séparées de la tumeur principale par du tissu sain ou « skip-lésions »
- L'extension vers la peau, le tissu sous-cutané, les parties molles est également bien étudiées par cette technique d'imagerie. (35)

❖ La scintigraphie osseuse

Le traceur habituellement utilisé est un bisphosphonate marqué au technétium 99 qui se fixe sur l'os à la phase précoce en raison d'une vascularisation importante, puis sur les zones d'ostéogenèse à la phase tardive (zones où sont formés les cristaux calciques).

Cette technique permet de savoir si une lésion osseuse est unique ou si elle s'intègre dans une pathologie multifocale, comme, par exemple des métastases osseuses, un lymphome, un myélome multiple. Ses autres avantages sont :

La possibilité de détecter des lésions quiescentes ou actives,
De permettre d'étudier la réponse d'une tumeur à une chimiothérapie néo- adjuvante.

La scintigraphie osseuse est sensible mais n'est pas spécifique en ce qui concerne l'exploration des tumeurs.

La biopsie est nécessaire et urgente

Le diagnostic repose sur un examen histologique à partir d'un échantillon représentatif obtenu par une biopsie chirurgicale. On peut vous proposer plusieurs techniques de biopsie, en fonction de la localisation de la tumeur. La biopsie doit être réalisée, dans le centre spécialisé par l'équipe chirurgicale qui se chargera ensuite de la résection du sarcome.

Les différentes techniques**❖ La biopsie au trocart ou chirurgicale**

C'est la technique standard qui est guidée par l'imagerie médicale. Elle ramène un fragment suffisant ce qui permet d'établir le grade de la tumeur et de réaliser des études cytogénétiques. Sa technique obéit à des règles strictes dont le non-respect peut compromettre le traitement. Les inconvénients de cette technique sont le risque d'hématome, de surinfection et

d'envahissement secondaire de la cicatrice cutanée. De plus, si la lésion est profonde, la réalisation de la biopsie chirurgicale impose une anesthésie générale. (35)

❖ La cytoponction à l'aiguille fine

Elle peut parfois suffire pour des anatomo-pathologistes expérimentés, mais cette technique n'est pas encore généralisée et standardisée. (35)

Le bilan d'extension

Il est nécessaire mais il ne doit pas retarder la biopsie, dès lors que le bilan local complémentaire est réalisé. Il est souvent réalisé en parallèle de la chimiothérapie néo adjuvante.

Il s'impose en raison du pourcentage assez élevé de tumeurs déjà métastatiques lors du diagnostic (10 à 15 % des cas). Celles-ci se retrouvent le plus souvent dans les poumons, le cerveau, le foie et les os. Il comporte les examens suivants :

- Une scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions
- Une radiographie pulmonaire
- Un scanner thoracique pour éliminer des métastases pulmonaires synchrones non visibles sur une radiographie des poumons « uniquement pour les tumeurs T2 de plus de 5 cm de diamètre ». (35)

Enfin, il faut savoir qu'il n'existe aucun marqueur tumoral sérique spécifique validé à ce jour.(35)

3.11. . Dépistage et prévention

3.11.1. Le dépistage

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

En revanche, si un ou plusieurs facteurs de risque existent, il est prudent de faire suivi

régulier.(39)

3.11.2. La prévention

Le ou les causes de l'ostéosarcome et du sarcome d'Ewing ne sont pas connues à ce jour, de ce fait il n'existe pas de moyens reconnus pour prévenir ces maladies. (38)

❖ La chimio-prévention

C'est l'utilisation de substances, naturelles ou synthétiques dans l'espoir de réduire le risque de développement d'un cancer ou de prévenir une récurrence. En laboratoire, plus de 400 substances ont le potentiel de bloquer la cancérogenèse. Quarante d'entre elles font l'objet de recherches importantes portant sur un grand nombre de patients à haut risque de développer un cancer dans le but de prouver leur efficacité.

A ce jour, cependant aucune étude n'a encore prouvé scientifiquement son utilité dans la prévention des ostéosarcomes. (38)

3.12. Le traitement

Les stratégies diagnostique et thérapeutique de cette maladie sont complexes et la qualité de la prise en charge initiale est déterminante pour optimiser le pronostic. Cela explique qu'une prise en charge en service hautement spécialisé par des médecins et des équipes soignantes très expérimentés est fondamentale dès la suspicion diagnostique et avant la biopsie. (39)

- Les objectifs du traitement selon le type d'ostéosarcome, son grade, son stade ou sa localisation, les traitements viseront à :
- Ablation de la tumeur ou extirper, le cas échéant, une ou plusieurs métastases
- Réduire le risque de récurrence après un traitement radical, par un traitement adjuvant
- Contrôler l'évolution de la maladie en ralentissant le développement de la tumeur ou

des métastases

- Traiter les symptômes engendrés par la maladie. (39)

3.12.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement de base des ostéosarcomes. Les caractéristiques suivantes de la maladie sont essentielles, pour décider de la meilleure technique chirurgicale à employer :

- La localisation de la tumeur
- Son profil évolutif
- Le grade histologique
- L'âge

Lorsqu'un traitement néo adjuvant a été décidé, l'intervention chirurgicale a lieu trois semaines après la dernière cure de chimiothérapie. (39)

3.12.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans les veines le plus souvent). La chimiothérapie agit par voie générale, c'est-à-dire qu'elle détruit les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie l'ostéosarcome est un cancer chimio sensible. Cela signifie que les médicaments de chimiothérapie détruisent les cellules de l'ostéosarcome. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire). Cette chimiothérapie néoadjuvante a pour objectif de réduire au maximum la tumeur. Elle facilite ainsi la chirurgie et évite que la tumeur dissémine des cellules cancéreuses dans d'autres organes sur la base de l'analyse des taux de réponses objectives en monothérapie des lésions mesurables, comme les métastases ou la tumeur primitive, la recherche clinique a permis de déterminer les molécules les plus pertinentes pour le contrôle de la maladie.(39)

Les plus performantes sont le méthotrexate à hautes doses ((8 à 12 g/m²), l'adriamycine (doxorubicine), l'ifosfamide, le cisplatine ainsi qu'à un moindre degré, l'étoposide, la bléomycine, le cyclophosphamide et de la dactinomycine. (39)

3.12.3. La radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation de rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Comme la chirurgie, c'est un traitement locorégional car l'irradiation ne peut toucher que les cellules cancéreuses dans la zone traitée. Il existe deux principaux types de radiothérapies. (39)

- **La radiothérapie externe (radiothérapie transcutanée) (RTE)**

C'est une bombe au cobalt ou, le plus souvent maintenant, un accélérateur linéaire qui génère des rayons utilisés dans le traitement des cancers. Elle est administrée soit, avant l'opération en mode « néo-adjuvant », soit après l'intervention, en mode « adjuvant ».

Dans ce cas, le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de six à huit semaines après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante.(39)

- **La curiethérapie ou brachythérapie**

C'est l'utilisation, dans le traitement des tumeurs, de sources radioactives, naturelles ou artificielles, placées au contact des tissus à traiter. La curiethérapie s'adresse à de nombreux cancers, pourvu qu'ils soient accessibles et de petit volume « moins de 4 à 5 cm de diamètre ». Cette technique n'est pas utilisée pour le traitement de cette maladie.(23)

- **La radiothérapie métabolique**

Elle utilise un élément radioactif qui est injecté dans une veine. Cet isotope radioactif se fixe préférentiellement sur les cellules tumorales.

La samarium-153-éthylène diamine tétra-méthylène phosphonate (EDTMP) est parfois proposée pour calmer les douleurs.(23)

- **En cas des métastases**

A partir de la tumeur, les cellules cancéreuses peuvent migrer vers d'autres parties du corps pour y former une autre tumeur, qu'on appelle métastase. Lors du diagnostic, le médecin peut découvrir que des cellules de l'ostéosarcome se sont déjà propagées dans d'autres organes comme le poumon ou les os. il s'agit alors d'un ostéosarcome métastatique de stade IV.(23)

- **L'objectif du traitement**

Il reste le même que celui de l'ostéosarcome localisé. Il est de faire disparaître toutes les cellules cancéreuses. Les moyens thérapeutiques sont donc les mêmes, la chimiothérapie et la chirurgie.

- **Les étapes du traitement**

La chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire le volume de la tumeur et de détruire les métastases. Deux interventions sont réalisées afin d'enlever la tumeur primitive et les métastases. Le plus souvent, il s'agit de métastases localisées dans le poumon et un chirurgien thoracique doit alors ouvrir la cage thoracique « thoracotomie » pour les atteindre. Une chimiothérapie postopératoire « adjuvante ou de prévention » est ensuite instituée pour diminuer le risque de rechute.(23)

3.12.4. Les médicaments

3.12.4.1. Médicaments contre l'angiogenèse

Pour progresser le cancer a besoin que les vaisseaux sanguins se développent et nourrissent les cellules de la tumeur. Ce processus est appelé néo-angiogenèse. La détermination de la quantité d'angiogenèse dans les prélèvements de cancers du sein peut aider à établir le pronostic. Certaines études ont montré que les sarcomes entourés de nombreux nouveaux petits vaisseaux sanguins sont en général plus agressifs.

De nouveaux médicaments destinés à stopper la multiplication des cellules cancéreuses en empêchant de nouveaux vaisseaux sanguins de se former sont à l'étude. (38)

- **LE BEVACIZUMAB « AVASTIN™ »**

Ce médicament est un anticorps monoclonal qui a été construit pour bloquer l'action d'un facteur de croissance naturel nécessaire à l'angiogénèse, le VEGF (vascularendothelialGrowth

Factor). Le blocage de ce récepteur empêche que le VEGF sécrété par les cellules tumorales n'entraîne le développement des cellules (endothéliales) constituant la base des vaisseaux sanguins. Cette approche thérapeutique est connue sous le nom d'antiangiogènes .(40)

- **LE PTK/ZK**

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase actif par voie orale. Il est capable de bloquer tous les récepteurs connus du VEG. (40)

- **LES INHIBITEURS DE L'IGF-1R**

Le récepteur de l'insuline, l'igf1r, est une cible potentielle majeure pour les thérapeutiques ciblées car ce facteur de croissance intervient comme régulateur de l'apoptose du cycle cellulaire. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques disposent de molécules dirigées contre cette cible.

La tolérance de ces anticorps monoclonaux et des petites molécules paraissent bonnes et une efficacité anti-tumorale encourageante est déjà rapportée.(40)

- **Le figitumumab**

C'est un anticorps monoclonal complètement humanisé dirigé contre l'igf1r. Lors des essais de phase 1/2 de développement, des réponses importantes ont été obtenues chez des malades présentant un sarcome d'Ewing .(40)

- **D'autres molécules**

Plusieurs autres médicaments ayant la même cible biologique sont en de développement. Les plus avancés sont le R-1507 et le MK-0646. (40)

Partie 2

Matériel et méthode

1. Objectif

Le but de ce travail est de :

- Faire une approche épidémiologique de l'ostéosarcome et une comparaison de ce sarcome avec d'autres types des tumeurs osseuses.
- Faire le point sur la démarche diagnostique de cette tumeur au niveau de service d'orthopédie du CHU Ben Badis de Constantine.
- Le but de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques , diagnostique et thérapeutiques des ostéosarcomes chez différents sujet. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur deux ans qui a colligé 10 dossiers d'ostéosarcome pris en charge au service d'orthopédie de l'hôpital Ben Badis CHU de Constantine

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de 60 malades et prospective concernant 10 malades admis de janvier 2016 au janvier 2018 au service d'orthopédie, hôpital Ibn Badis, CHU de Constantine.

Ces cas sont étudiés à partir de:

- dossiers médicaux.
- registre des comptes rendus opératoires.
- comptes rendus anatomopathologiques.

Les paramètres étudiés sont le niveau d'instruction, le niveau socioprofessionnel, l'âge, le sexe, les motifs de consultation, les signes physiques, les signes radiologiques, les modalités thérapeutiques. Tous les patients ont bénéficié d'un examen anatomopathologique ayant confirmé le diagnostic d'ostéosarcome.

3. CRITERES D'INCLUSION

Les patients inclus dans notre étude sont des dossiers des patients ayant présenté une tumeur osseuse suspectée à la radiographie et confirmée par l'anatomopathologie, ils ont été consultés et suivi des traitements au service de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'hôpital Ibn Badis.

4. PRESENTATION DES CAS

<u>Localisation</u>	<u>Age</u>	
	<u>Masculin</u>	<u>Féminin</u>
Métacarpe	53 ans	
Fémur gauche	16 ans	
	17 ans	
Fémur droit	5 ans	
Tibia droit		33 ans
	21 ans	
		48 ans
Humérus droit	13 ans	
Tarse	9 ans	
Multiple		63 ans

Tableau 1 : représentation récapitulative des cas étudiés.

Partie 3

Résultats et discussion

1. RESULTATS

1.1. Résultats obtenu pour L'ostéosarcome

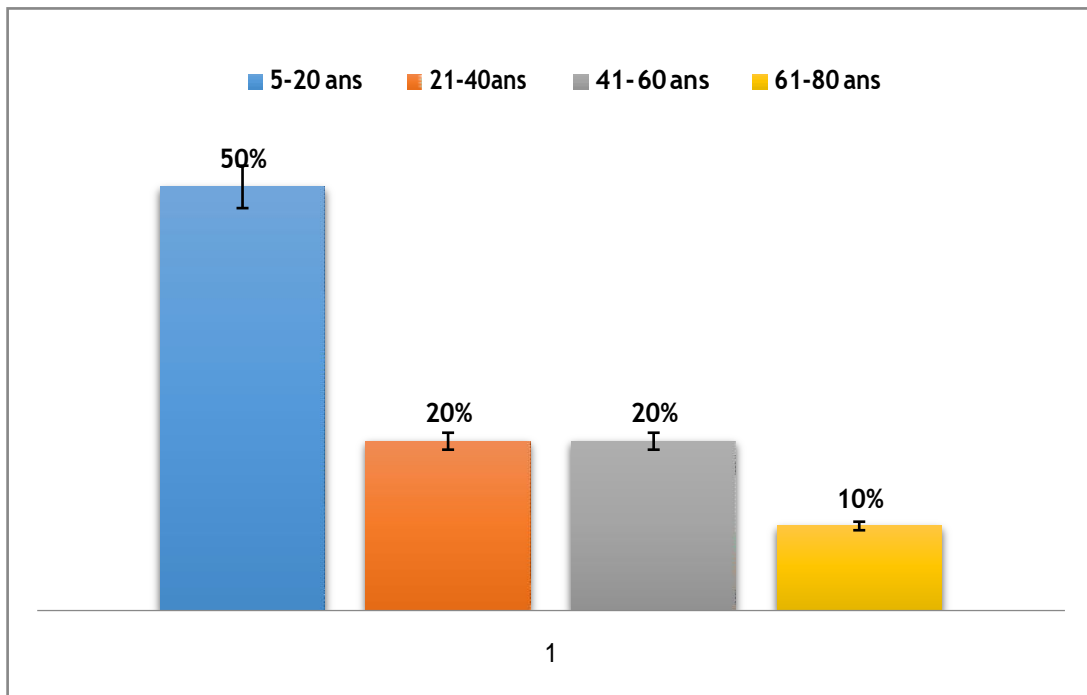


Figure 19: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon l'âge

L'ostéosarcome est plus fréquent chez les enfants en croissance et les jeunes adolescents entre 5-20 ans (50 %).

L'ostéosarcome touche même les sujets âgés mais d'un faible pourcentage par apport au sujets jeunes (10-20%).

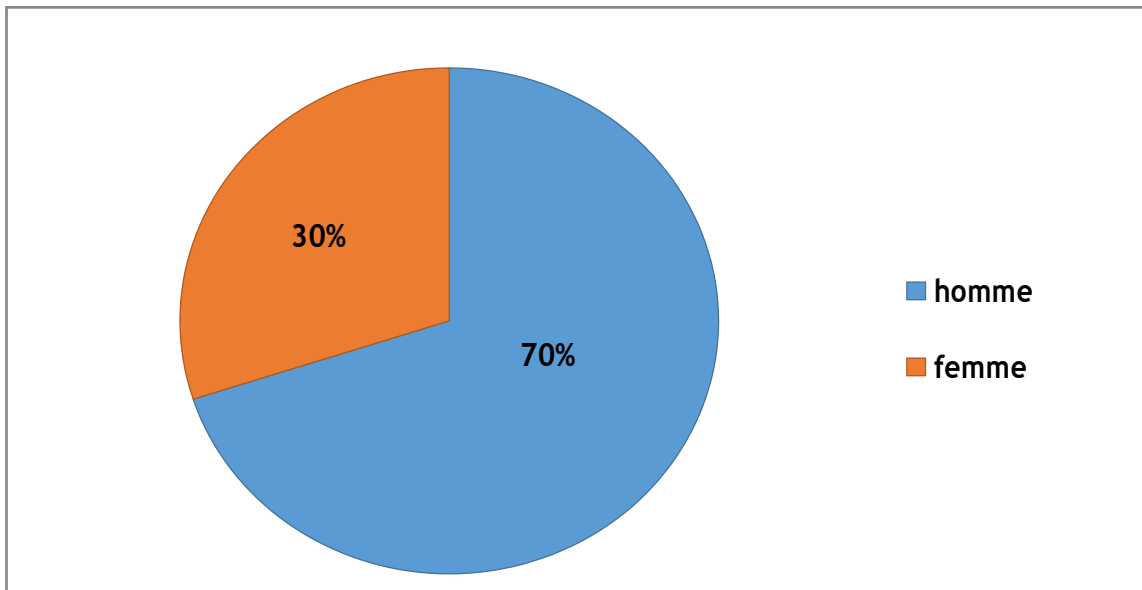


Figure 20: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le sexe

On constate une prédominance masculine dans la répartition de l'ostéosarcome avec une fréquence de 70% par rapport au sexe féminin 30% et un ratio sexe 2.3.

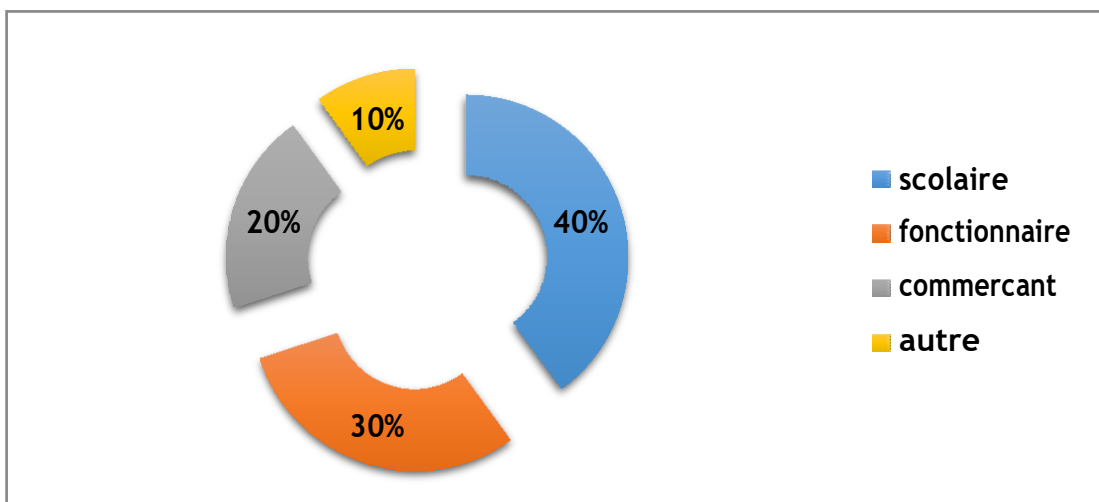


Figure 21: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon la profession

- Dans cette série, on note une prédominance des cas au niveau scolaire avec une fréquence de 40%.
- On constate la présence de 30% des cas au niveau fonctionnaire et au niveau commerçant 20% des cas.
- Il reste 10% dispersés dans les autres niveaux socioprofessionnels.

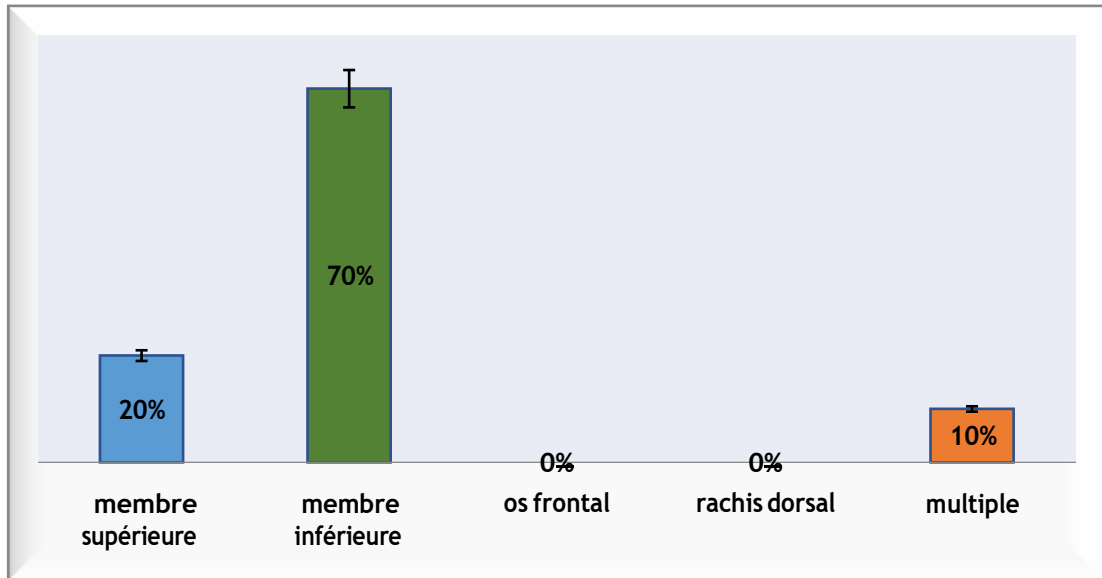


Figure 22: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège

- Les membres inférieurs représentent le siège de prédilection de l'ostéosarcome avec une fréquence de 70%.
- Les membres supérieurs se situent à la seconde place avec une fréquence de 20%.
- Les autres os comme le tronc, la tête et le cou ne représentent que 10% des sièges de localisation de l'ostéosarcome.
- Dans notre série, l'os frontal et le rachis dorsal n'ont pas été touchés.

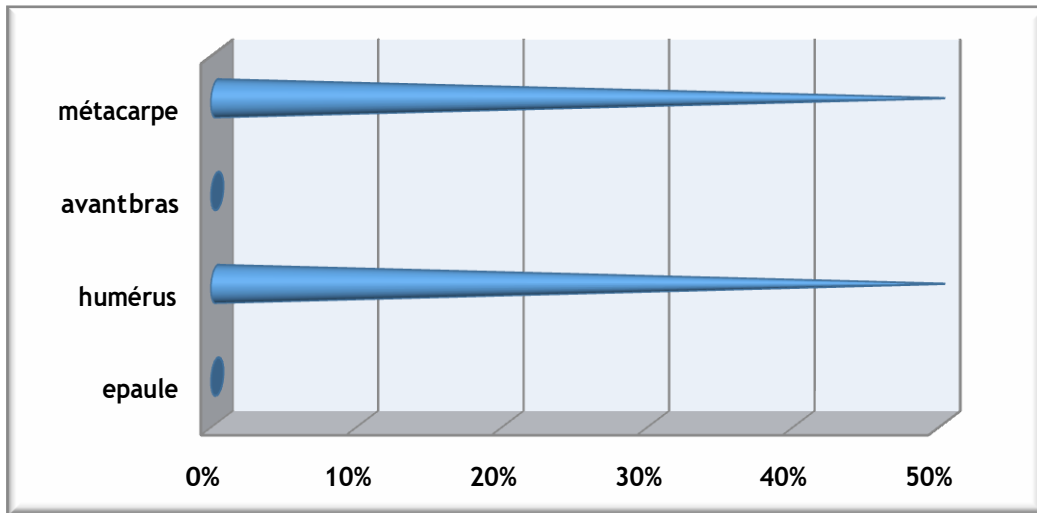


Figure 23: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège au niveau du membre supérieur

Dans ces données, la localisation de l'ostéosarcome au niveau du membre supérieur est humérale et métacarpien avec une fréquence de 50 %.

Pour l'avant-bras et l'épaule, on n'a pas remarqué la présence des cas d'ostéosarcome.

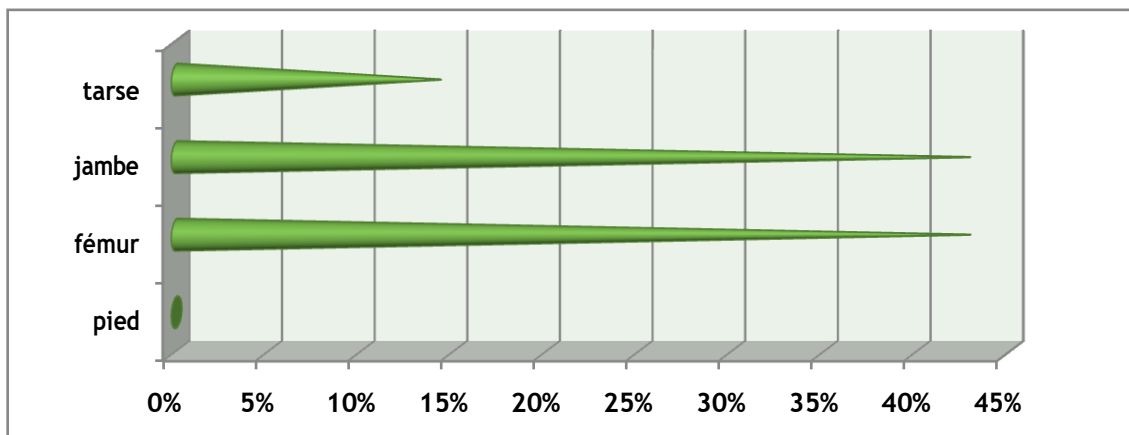


Figure 24: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon le siège au niveau du membre inférieur

- Nous constatons que le membre inférieur, et plus précisément, le fémur est le siège électif de l'ostéosarcome 42.85% et le tibia 42.85%.
- L'atteinte du tarse, n'a été révélée que dans un seul cas, soit une fréquence de 14.28%.

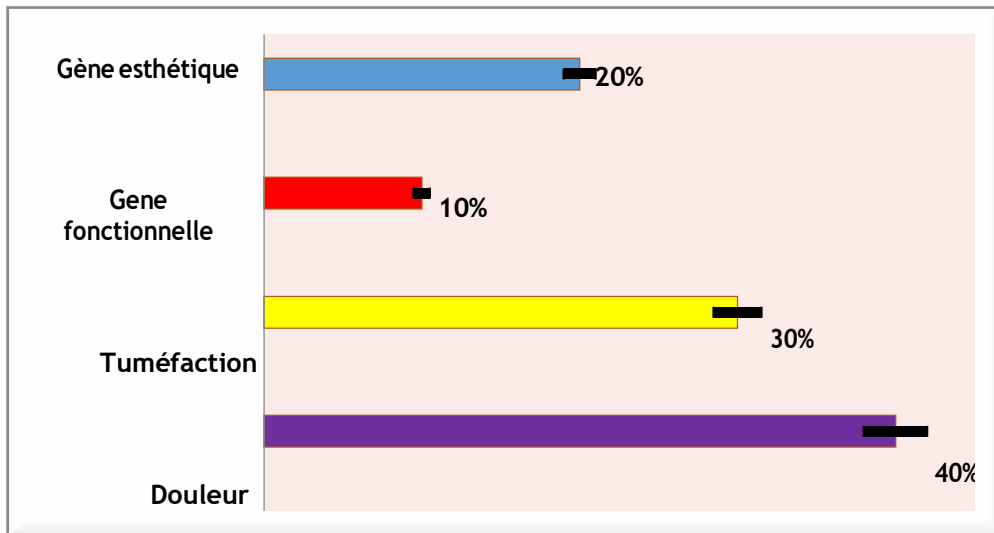


Figure 25: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome selon les manifestations cliniques

- Le maître symptôme de l'ostéosarcome reste la douleur, avec une fréquence de 40%.
- Les autres signes cliniques sont aussi signalés chez nos malades, comme la tuméfaction avec une fréquence 30%, les gènes esthétiques représentent 20% des cas alors que les gènes fonctionnelles sont à la dernière place avec une fréquence de 10%

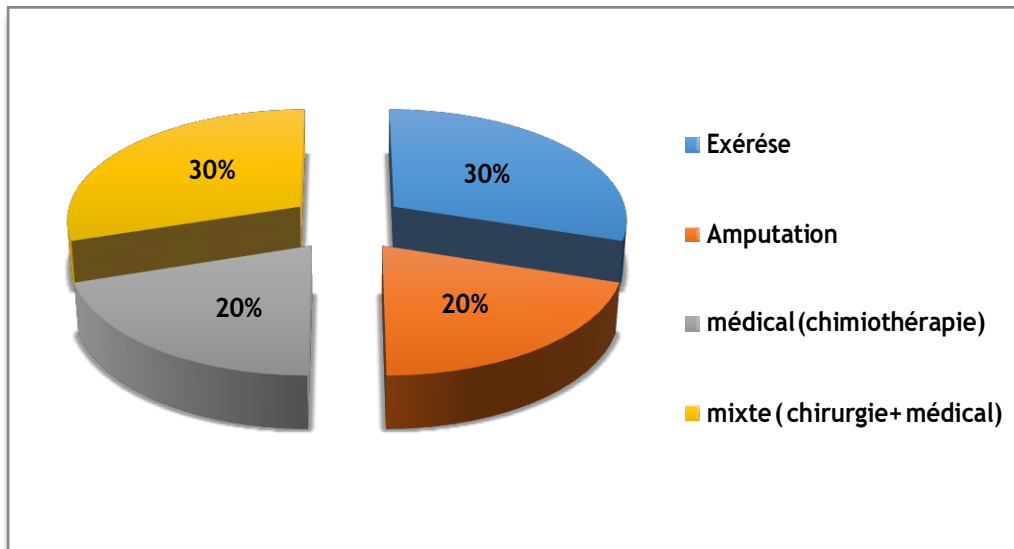


Figure 26: Représentation graphique de la répartition de l'ostéosarcome Selon le traitement

- Dans notre effectif, 3 patients ont bénéficié d'une exérèse de leur tumeur (30%), tandis que 20% des malades ont subi, soit une amputation, soit une chimiothérapie, les 30% restants ont eu une intervention médicale mixte.
- Suivant la taille et l'endroit de la tumeur, le médecin peut décider à avoir recours à la chirurgie en ôtant le maximum de l'os lésé ; sinon, le patient subit des séances de chimiothérapie. Cette dernière a fait ses preuves durant ces dernières années, elle vise l'élimination des cellules cancéreuses restantes au cours l'exérèse. Cependant, une amputation est nécessaire pour se débarrasser complètement de la tumeur.

1.2. Les tumeurs osseuses selon leur nature

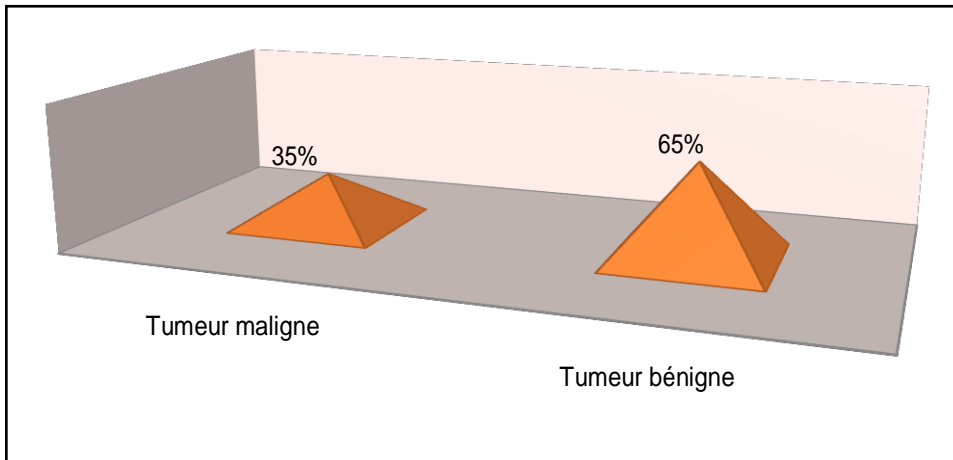


Figure 27: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon la nature

- Dans cette série on note une prédominance des tumeurs bénignes avec une fréquence de 65% et les tumeurs malignes présentent seulement 35%.

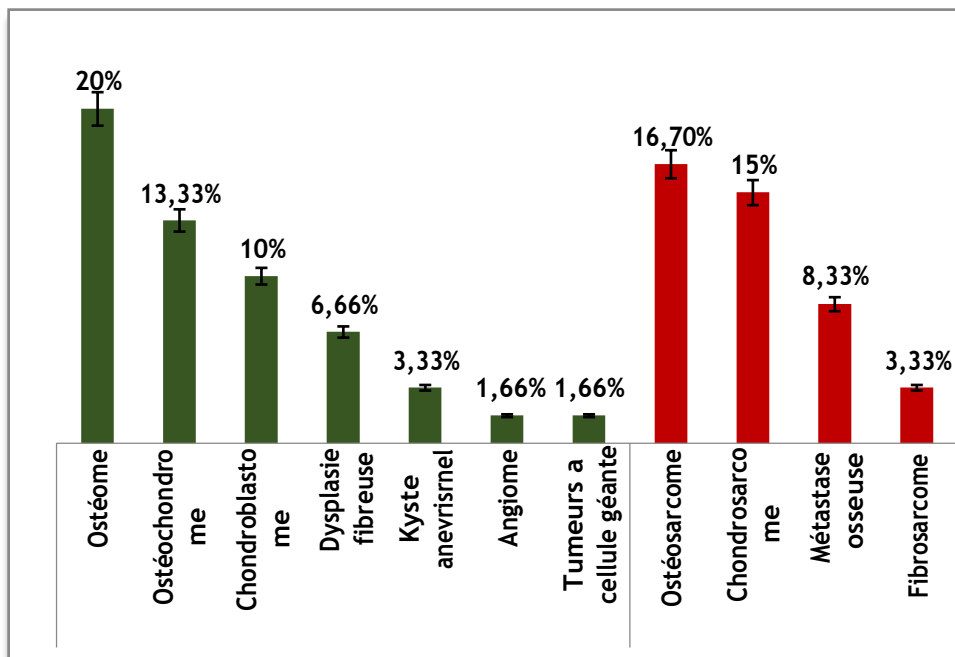


Figure 28: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon les résultats anatomopathologiques

Dans cette série :

on note la présence de deux catégories des tumeurs osseuses bénignes et malignes . Les tumeurs osseuses bénignes regroupent les cas suivants :

- 12 malades représentent un ostéome qui prédomine avec une fréquence de 20% dans les tumeurs osseuses bénignes ensuite l'ostéochondrose de 13.33%.
- les autres types des tumeurs apparaissent avec des pourcentages moins élevés comme pour la dysplasie fibreuse 6.33% et les tumeurs à cellules géantes de 1.66%.

Les tumeurs osseuses malignes regroupent les types suivants :

- une prédominance de l'ostéochondrose avec une fréquence 16.70% par rapport aux autres sarcomes comme le chondrosarcome de 15% et le fibrosarcome de 3.33%.
- les métastases osseuses apparaissent d'une façon plus au moins importante avec une fréquence de 8.33%.

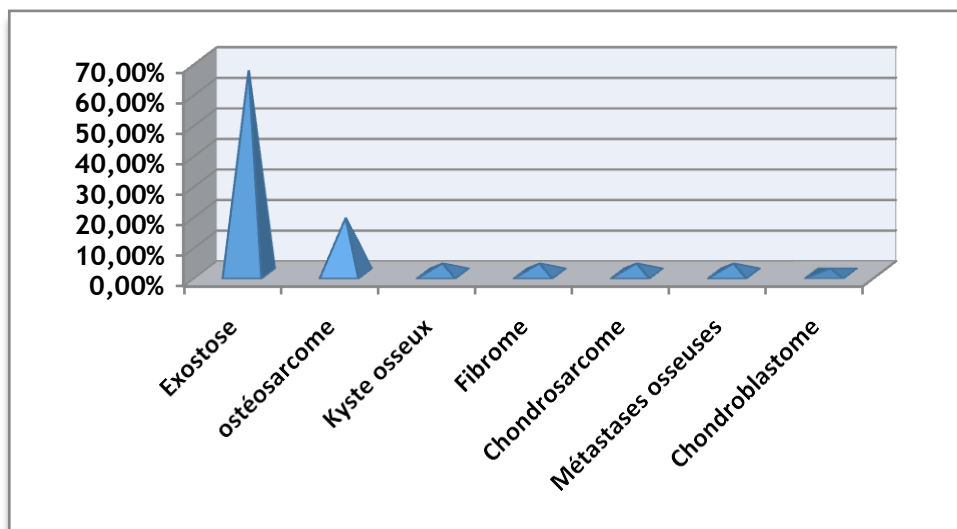


Figure 29: Représentation graphique de la répartition des tumeurs osseuses selon le type radiologique

- Nos malades, dans leur totalité, ont des clichés de radiographie standard dans leurs dossiers médicaux.
- 66.66% des cas possèdent une exostose, alors que 18.33% des cas possèdent un ostéochondrome.

- Les kystes osseux, le fibrome, le chondrosarcome et les métastases osseuses représentent chacun 3.33% des cas obtenus dans notre série.
- Le chondroblastome ne représente que 1.66% des cas

2. DISCUSSION

2.1. Discussion des résultats de l'ostéosarcome

Notre étude porte sur 10 cas, 7 hommes et 3 femmes. Leur âge varie de 5 à 52 ans dont la moyenne se situe à 28 ans et 6 mois

Le but de notre étude était de décrire les aspects épidémiologique

Aspects épidémiologiques

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente chez les sujets jeunes.(42) Il survient chez l'enfant entre 10 et 20 ans.(42)

80% des ostéosarcomes surviennent chez l'enfant et l'adolescent avec un âge moyen de survenue de 14 ans. Il a constaté par ailleurs que la fréquence diminue avec l'âge. Cependant des cas exceptionnels cas ont été apportés avant 5ans.(43)

L'âge inférieur à 12 ans est un facteur de mauvais pronostic. Dans notre étude, l'âge le plus dominant est compris entre 1 et 20 ans avec une moyenne de 10 ans(44)

La prédominance masculine est rapportée dans la plupart des études épidémiologiques avec un sex-ratio de 2.3. (45-46)

Dans notre étude, on note que l'ostéosarcome se manifeste surtout dans le sexe masculin avec un pic de fréquence de 70% par rapport au sexe féminin 30 % et l'âge le plus dominant est compris entre 1 et 20 ans avec une moyenne de 10 ans.

Pour la majeure partie de nos patients, il se situe au niveau scolaire soit 40% des cas; dont la plupart ce sont des élèves au primaire à l'âge de la croissance ce qui confirme que l'apparition d'ostéosarcome est liée à l'âge de l'individu.

Les localisations préférentielles des ostéosarcomes sont le genou, l'épaule et la hanche.(46-47)

Dans notre étude, la localisation la plus fréquente se localise dans les membres inférieurs avec une fréquence de 70% des cas , soit au premier plan l'extrémité inférieure du fémur de 42.85% et l'extrémité supérieure du tibia de 42.85%. L'atteinte du tarse, n'a été constatée que dans un seul cas et donnant ainsi une fréquence de 14.28 %. Les membres supérieurs ne représentent

que 30% des cas dans notre série où les localisations les plus dominantes sont humérales et métacarpiennes avec une fréquence de 50%.

Aspects diagnostiques

Le maître symptôme de l'ostéosarcome reste la douleur et la tuméfaction présentent de nos patients avec des fréquences respectivement de 40% et 30%.

Les ostéosarcomes ont souvent un potentiel de malignité élevé avec une évolution fulminante. C'est à dire que tout point d'appel tumoral au niveau de l'appareil locomoteur doit être examiné et pris en charge en tenant compte de cet aspect afin d'éviter tout retard diagnostique et thérapeutique. Si dans les pays développés des avancées massives ont été faites dans la prise en charge précoce, dans les pays en voie de développement comme l'Algérie. Le diagnostic est pris en charge dans un état avancé. En effet, le premier niveau de difficulté est le retard diagnostique ayant une forte répercussion sur la prise en charge thérapeutique.(48)

Les patients sont souvent adressés vers la structure hospitalière de référence devant l'augmentation importante du volume de la tuméfaction ou devant l'altération de leur état général. Les différents facteurs cités plus haut font que la majeure partie de nos patients sont consultés avec une masse tumorale importante et un état général souvent altéré rendant la prise en charge difficile en milieu hospitalier. Les modes de découverte et les motifs de consultation sont nombreux, sources assez souvent de retard diagnostique en raison de l'absence de spécificité de signes cliniques et de la rareté de cette pathologie.

Ainsi le diagnostic est rarement évoqué en première intention. Cependant dans notre étude devant le volume souvent important et la rapidité d'évolution, le diagnostic a été souvent évoqué.

Aspects thérapeutiques

Les stratégies du traitement associent une chimiothérapie pré opératoire, suivie d'une résection tumorale, puis d'une chimiothérapie post opératoire qui varie en fonction du pourcentage de cellules vivantes résiduelles sur la pièce de résection. (48) Ce protocole n'a pu être réalisé dans notre étude que chez deux patients. La plupart ayant bénéficié, soit d'une exérèse 30%, soit d'une amputation seule 20%, soit d'une chimiothérapie suivie de l'amputation 20%.

Ce problème est lié au fait que le protocole thérapeutique est lourd sur le plan économique mais également sur le plan de la durée. Actuellement l'existence d'un programme d'aide a nettement amélioré le volet économique.

La chimiothérapie nécessite également que le patient ait un état général acceptable pour pouvoir la supporter mais également un bilan pré chimiothérapie qui élève davantage le coût de la prise en charge et parfois même retarde le début du traitement.

La première arme thérapeutique est l'amputation d'emblée. Si l'amputation a longtemps été la seule attitude curative dans le traitement de l'ostéosarcome, ces 20 dernières années ont vu un essort considérable de la chirurgie conservatrice grâce à l'amélioration des indications chirurgicales et des procédés de reconstruction reposant sur des prothèses.(49-50)

Cependant dans notre étude, elle n'est pas encore de mise car faudrait-il encore que le diagnostic puisse être posé précocement et que le matériel prothétique soit disponible, ce qui n'est pas le cas. Ceci nous pousse souvent à un geste mutilant chez un enfant en pleine croissance. Ce geste chirurgical lourd retentit de façon significative sur l'état général de l'enfant et réduit les chances d'une meilleure tolérance à la chimiothérapie adjuvante. Dans notre étude, un patient n'a pas pu bénéficier d'un traitement chirurgical. Ce dernier n'a bénéficié que d'une chimiothérapie néo-adjuvante qui a été mal tolérée. La place de la radiothérapie dans le traitement de l'ostéosarcome a été précisée dans un " Standard Option, Recommandation" publié en 2005.(51) Cette radiothérapie est de principe non indiquée dans le traitement de première intention d'un ostéosarcome, excepté en cas de tumeur non accessible à la chirurgie, de refus de la chirurgie ou de résection marginale. Dans notre série il n'y a pas eu d'indication à cette radiothérapie.

2.2. Étude comparative entre les tumeurs osseuses et l'ostéosarcome

Cette étude est portée sur une population de 60 cas, allant de Janvier 2016 à Décembre 2017. Il s'agit d'une population mixte hommes et femmes. Leur âge varie de 1 à 53 ans.

Les tumeurs osseuses malignes restent une entité forte heureusement assez rare, puisqu'elles ne représentent que 5% de toutes les tumeurs malignes. Dans notre étude les tumeurs bénignes dominant avec une fréquence de 65% que les tumeurs malignes. (41)

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes du squelette surtout chez les petits garçons. Il représente 15 à 35% des tumeurs malignes primitives de l'os. Dans notre étude pendant la même période 21 cas des tumeurs malignes primitives dont on constate la présence de 10 cas d'ostéosarcome. Il s'agit de 7 hommes et 3 femmes.

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic chez tous les cas que nous avons étudiés. Avec une dominance d'ostéosarcome avec une fréquence atteint 17.65% parmi les sarcomes primitifs et une dominance d'ostéome 20% pour les tumeurs osseuses bénignes les mêmes résultats ont obtenus avec la radiographie photocopiée ou l'ostéosarcome représente 18.33% des cas

3. Recommandations**❖ Aux autorités**

- Créer un laboratoire d'anatomie pathologique au sein de chaque hôpital.
- Réduire le coût des examens d'imagerie médicale.
- Rendre accessible la chimiothérapie aux patients.
- Rendre accessible la radiothérapie.

❖ Au personnel socio-sanitaire

- Pratiquer un examen radiologique correct chez les patients présentant des tuméfactions avant de les opérer.
- Informer les patients de la gravité de l'affection.

- Référer tout cas de tumeur osseuse à une structure spécialisée en la matière.
- ❖ **Aux populations**
- Consulter des spécialistes dès l'apparition d'une tuméfaction sur une partie du corps.
- Rompre avec certaines pratiques traditionnelles pour ce qui concerne la prise en charge des tuméfactions.

Conclusion

Conclusion

La conclusion

Le tissu osseux est un constituant essentiel de l'appareil squelettique. Outre son importance sur le plan mécanique, le tissu osseux est un réservoir métabolique de sels minéraux indispensable à l'homéostasie.

Il est un organe à part entière où l'on peut voir se développer des tumeurs. Pour la plupart des tumeurs osseuses, la cause est inconnue. Une tumeur vient remplacer du tissu sain par du tissu anormal, tumoral. Les tumeurs osseuses peuvent se développer au niveau de tous les os du squelette, des membres ou de la colonne vertébrale. Une tumeur osseuse peut fragiliser l'os, ce qui peut conduire à une fracture.

L'ostéosarcome est une pathologie qui atteint souvent le garçon après l'âge de 10 ans. Elle se localise préférentiellement au niveau de l'extrémité inférieure du fémur ou l'extrémité supérieure du tibia. Sa prise en charge rencontre des difficultés considérables en Algérie du fait du retard diagnostique, de l'insuffisance du plateau technique et du bas niveau de vie des populations. L'amélioration de cette prise en charge doit passer par un certain nombre de mesures: une campagne de sensibilisation et d'information doit être faite à 2 niveaux : la population elle-même mais également le personnel médical et paramédical des structures sanitaires périphériques et des régions, avec parfois même des programmes de formation pour la prise en charge; une collaboration pluridisciplinaire entre le chirurgien , l'oncologue , le radiologue et l'anatomopathologiste ; une amélioration du plateau technique avec notamment l'acquisition de prothèses.

Bibliographie

- 1- Sylvie T et al. 2007. Le tissu osseux ; Anatomie et physiologie .. 2ème Ed. Elsevier Masson. 8 : 301
- 2- Heinen G. 2003, Le tissu osseux. In heinen E. Histologie humaine - Association Royale des Etudiants de médecine 2 ; 63-94.
- 3- Glowacki J , Rey C, Glimcher MJ, Cox KA, Lian J.1991. A role for osteocalcin in osteoclast differentiation. *J Cell Biochem.*45(3);292-302
- 4- Ruoslahti E. 1991. Integrins. *J Clin Invest.* 87(1) ; 1-5.
- 5- Heymann D, Lepreux S. 2008. Histologie-bases fondamentale. Omniscience.
- 6- Swaminathan R. 2001. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 313(1-2); 95-105.
- 7- Andon A, Vassal G, Oberlin O, Hartmann O. 2004. Les tumeurs osseuses. Institut Gustave-Roussy.
- 8- Horton WA, Degnin CR. FGFs in endochondral skeletal development. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2009;20(7):341-8.
- 9- Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis for skeletal diseases. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):343-8.
- 10- Day TF, Yang Y. Wnt and Hedgehog Signaling Pathways in Bone Development. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 February 1, 2008;90(Supplement_1):19-24
- 11- M Michael Cohen Jr. The new bone biology: Pathologic, molecular, and clinical correlates. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2006;140A(23):2646-706.
- 12- Knothe Tate ML, Falls TD, McBride SH, Atit R, Knothe UR. Mechanical modulation of osteochondroprogenitor cell fate. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2008;40(12):2720-38.
- 13- Chenu C, Delmas P D .1994. Tissu osseux-régulation locale du remodelage osseux. *Physiologie de l'os EMC. appareil locomoteur.* 24 ; 3-4

- 14- Delepine N. 2005. Ostéosarcome. Epidémiologie, classifications actuelles, traitements.
- 15- Ndour O, Alumeti D, Fall M et al .2013. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU Aristide le Dantec de Dakar: à propos de 16 cas. The Pan African Medical Journal.;14 ;104-114
- 16- Goldwasser F .2007. Epidémiologie des cancers osseux. In: Cancers osseux. Ed P Anract. JL Libbey eurotext;30; 1-12.
- 17- Goldwasser F, Zedegan F, Hannouche D.2007. Tumeurs osseuses primitives . In: Traité de thérapeutique rhumatologique . Flammarion Médecine-Sciences. Chap 33 ; pp. 267-91.
- 18- Debais F. 2015. Clinical and Epidemiological Data for Bone Metastases. Oncologie .17 ; 63- 68
- 19- Hoerni B , Brugère J, Chauvergne J et al .2001. Les cancers de a de z. Ed .Frison-Roche .6 ; 404-409
- 20- Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. 2002 . Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. Clin Orthop Relat Res 397 ; 248-58
- 21- Rubin P, Brasacchio R, Katz A .2006. Solitary metastases: illusion versus reality
- 22- Blay JY, Philip T, Brunat-Mentigny M, et al. (1999) Standards, Options and Recommendations (SOR) for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. Groupe de travail SOR. Bull Cancer 86 ; 159-76
- 23- Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. 2014. Oncologie. 17(3) : 69-74
- 24- Kominsky SL, Abdelmagid SM, Doucet M, et al.2008. Macrophage inflammatory protein: a novel osteoclast-stimulating factor secreted by renal carcinoma bone metastasis. Cancer Res 68 ; 1261-6

- 25- Goldwasser F, Zadegan F, Hannouche D.2007. Tumeurs osseuses primitives .
In: Traité de thérapeutique rhumatologique . Flammarion Medecine-Sciences.
Chap 33 ; pp. 267-91.
- 26- Mazabraud A., Anatomie pathologique osseuses tumorales, Paris, springer
verlag, 1994, 109-150,219-228.
- 27- Huvos A., Ostéogenic sarcoma (2nd ed), Philadelphia, WB Saunders, 1991,
85-156.
- 28- Kalifa C., Oberlin, Contesso et al., Tumeurs osseuse malignes, In :cancer de
l'enfant, edition J LEMERLE, Paris :flammarion-medecine sciences, 1989,
481-515(encyclopedie des cancer).
- 29- Meyers P., Heller G., Vlamis V., Ostéosarcome of the extremities :
chemotherapy experience at memorial Sloan kettring in ostéosarcome in
adolescents and young adults, springer, 1993.
- 30- Anract P, Biau D, Babinet A, et al .2005. Principes du traitement chirurgical
des tumeurs osseuses malignes. Refl Med Oncol. 9 (2) ; 10-16
- 31- Pouillart P, Tomeno B (2005) Historique du traitement des sarcomes osseux.
In: Sarcomes osseux. Coord F Goldwasser Refl Med Oncol 9(2); 6-9
- 32- Baillet P. 2003.Cancérologie - Service de radiothérapie.
- 33- Wright S,Young AW, Hellawell DJ. 1993. Sequential Cotard and
Capgrasdelusions.Br J Clin Psychol. 32 (3);345-349.
- 34- Fayette J, Blay JY.2006. La chimiothérapie adjuvante des ostéosarcomes. Bull
Cancer. 93 (3) ; 257-261.
- 35- Ndour O, Alumeti D, Fall M et al .2013. Aspects épidémiologiques,
diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU
Aristide le Dantec de Dakar: à propos de 16 cas. The Pan AfricanMedical
Journal.;14 ;104-114
- 36- Ray-Coquard I,Blay J-Y. 2006. Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes.
Cours 154

- 37- Lafage-Proust MH. 2010. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients ? *Kidney Int.* 77 ; 390-392
- 38- <http://www.inca.fr> Institut National contre le Cancer Inca (février 2009)
- 39- <http://www.inca.fr> Institut National contre le Cancer Inca(2010)
- 40- Campanacci M. 1999. *Bone and soft tissue tumors* (2nd ed). Wien ; Springer-Verlag ; 455-481.
- 41- Tortora D, 2010, *Principes d'anatomie et de physiologie*, ed de boeck
- 42- Gentet JC, Bouvier C, Pillon P, Jouve JL, Lautreite C, Coze C et al. 2002. *Ostéosarcomes*. *MedTherPed.*; 3 (5) ; 169-173.
- 43- Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J. 1993. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer.* 53(3) ; 371-6.
- 44- Philip T, Blay JY, Brunat-mentigny M et al. 1999. Standards, options et recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'ostéosarcome. *Bull Cancer.* ;86(2) ; 159-76.
- 45- Desandes E, Clavel J, Berger C et al. 2004. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer.*; 43(7); 749-757.
- 46- Widhe B, Widhe T. 2000. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.*82(5) ; 667-74.
- 47- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S et al. 2002. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 20(3);776-90.

- 48- Berard PM, Chotel F. 2006. Ostéosarcomes de l'enfant. *Onco Ped.*: 8(6) : 545-550.
- 49- Delmas A. 1985. Anatomie humaine, Descriptive topographique et fonctionnelle. Ed Masson Paris.
- 50- <http://www.priceminister.com/s/guide+medical+familialanonymus>, 1994 le guide medicale
- 51- Chavassieux P, Meunier P. .2003. Histologie et cytologie de l'os normal. *Appareil locomoteur*. 15 ; 3-4.

RESUME

Le but de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur deux ans qui a colligé 10 dossiers d'ostéosarcomes pris en charge au service d'orthopédie du CHU Ibn Badis Constantine3.

Les paramètres étudiés chez les patients sont le niveau d'instruction, le niveau socioprofessionnel, l'âge, le sexe, les manifestations cliniques, les signes radiologiques, les modalités thérapeutiques et leur évolution.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a confirmé le diagnostic d'un ostéosarcome. La majeure partie des patients (40%) ont un niveau scolaire et leur moyenne d'âge est de 13ans et une prédominance masculine est retrouvée. Le principal motif de consultation est la tuméfaction et la douleur.

La localisation la plus fréquente de la tumeur est au niveau du genou (7 cas). Le bilan d'extension a constaté une absence de métastases. Les options thérapeutiques sont dominées par l'exérèse et l'amputation respectivement (30% et 20%).

Les mots clé

L'os, tumeur osseuse, l'ostesarcome

SUMMARY

The purpose of this study was to describe the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of osteosarcoma. This was a retrospective study of two years which collected 10 files of osteosarcoma collected from the orthopedics department of CHU ben Badis Constantine. The parameters studied were the level of education and socio- professional level of patients, age, sex, clinical manifestations, radiological findings, treatment modalities and outcome. All patients had a histological examination which confirmed the diagnosis of osteosarcoma. For the majority of our patients (40% of cases) were pupils. The average age was 13 years with male predominance. The main reason for consultation was swelling and pain (10 cases). All patients had received conventional treatment the most common tumor location was the knee (7 cases). Conventional radiography found in 10 cases of bone formation images. The staging did not find any metastases. Treatment options were dominated by excision and amputation with respectively (30% and 20% of cases).

KEYWORDS

Bones , Bone tumors, Osteosarcoma

الملخص

الغرض من هذه الدراسة وصف الجوانب الوبائية التشخيصية و العلاجية لداء الساركوما العظمية اعتمدت على المعلومات المأخوذة على مر سنتين من ملفات المرضى بمصلحة جراحة العظام بالمؤسسة الاستشفائية الجامعية لابن باديس قسنطينة التي أخذت بعين الاعتبار هي المستوى الاجتماعي و المهني للمرضى العمر و الجنس و المظاهر السريرية و النتائج الإشعاعية و طرق العلاج و النتائج الإشعاعية و طرق العلاج و النتائج علما بأن جميع المرضى خضعوا للفحص النسيجي الذي أكد تشخيص الساركوما العظمية.

كانوا تلاميذ في الطور الابتدائي . اما متوسط العمر فقدر ب 13 مع تسجيل أغلبية للذكور 40% حيث أن أغلبية الحالات المسجلة و كان السبب الرئيسي للكشف عن الحالات المرضية هو الورم و الألم (10 حالات) و كان موقع الورم الأكثر شيوعا في الركبة (7 حالات) التصوير الإشعاعي التقليدي أظهر في 10% حالات من الصور ظاهرة تكوين النسيج العظمي لكن لم يتم تسجيل انتقال الورم الخبيث لمناطق أخرى من الجسم و سيطر خيار العلاج التقليدي بالاستئصال و بتر العضو بنسبة قدرها على التوالي 30% و 20% من الحالات الأخرى.

الكلمات المفتاحية

العظام سرطان العظام الساركوما العظمية