



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

En vue de l'obtention d'un Diplôme de Master

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

Etude rétrospective sur les tumeurs osseuses (ostéosarcome)

Présenté et soutenu Par : *Djouimaa Abderraouf

***Gouzzah Bilel**

Le : 24/06/2020

Jury d'évaluation :

Président du jury : M. REZGOUNE

MCA. Université des Frères Mentouri

Rapporteur : S. KABOUCHE

MCB. Université des Frères Mentouri

Examineur : EH. MOKRANI

MAA. Université des Frères Mentouri

ANNÉE UNIVERSITAIRE

2019/2020

AU TOUT PUISSANT ALLAH

*Le grand et le Miséricordieux qui nous a aidé et muni de force et de patience
pour réaliser ce mémoire.*

Merci de nous avoir tenu en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire.

Merci de nous avoir donné la force et le courage d'entreprendre ce travail.

Que gloire et louanges vous soient consacrées pour l'éternité.

Remerciements

Nos Sincères remerciements et notre profonde gratitude au **DR S. KABOUCHE**, les Mots ne suffiront pas et n'exprimeront pas tout ce que nous aimerions vous dire.

Nous vous remercions de votre savoir-faire, votre soutien moral et gentillesse, votre disponibilité pendant toutes ces longues années et de vos connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous.

Nous remercions sincèrement le président du jury **M. REZGOUNE** de nous avoir fait bénéficier de son expérience et surtout de sa rigueur scientifique. Ayant une large vision scientifique et qui nous a toujours donné les bons conseils.

Nous sommes très reconnaissants. Merci pour nous faire l'honneur de présider la soutenance.

Nous exprimons ainsi nos remerciements à l'examineur **EH. MOKRANI** d'avoir accepté d'examiner ce travail.

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

Dédicace

Avant tout nous remercions ALLAH pour le tout.

Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé

à

Effectuer ce travail de recherche, je dédie ce mémoire :

À mes merveilleux parents,

Mohammed chérif et Nadia Bouyaya

Ma fierté et ma source de vie ...

Aucun mot ne saurait exprimer l'amour

Incommensurable que je vous porte, ni la reconnaissance que

Je vous dois, pour vos sacrifices, votre dévouement et votre

Soutien sans failles durant ces 25 longues années de bonheur

À vos côtés.

À mes chers frères,

Nazim mohammed Islam et Rayene

Vous êtes une source d'inspiration intarissable.

Je vous

Dédie ce travail comme témoignage de ma reconnaissance.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et je ne vous en

Remercierai jamais assez.

Je vous aime.

Djouïmaa Abderraouf



Dédicace

En tout premier lieu, je remercie le bon dieu. Tout puissant, de m'avoir donné la force pour poursuivre mes études, et dépasser toutes les difficultés.

Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à

Effectuer ce travail de recherche, je dédie ce mémoire :

À mes chers parents,

Noureddine et Karima

Qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenue durant ces longues années d'études, pour tous les sacrifices qu'ils ont faits, et l'amour qu'ils m'ont apporté.

À ma sœur Malak et mes frères Hamza et Med Salem

Pour leur soutien constant et leur encouragement.

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation tout au long de mon cursus.

À toute ma famille et mes amis.

À mes amis (es) et camarades de promotion.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Gouzzah Bilel 

SOMMAIRE :

-Listes des abréviations

-Listes des figures

-Listes des tableaux

Partie Bibliographique

Introduction.....1

Chapitre 01 : Considération générale sur le tissu osseux

1-1 Les fonctions du système osseux.....2

1-2 Anatomie du système squelettique2

1-3 La structure de l'os3

1-4 La forme des os.....4

1-5 La couleur de l'os5

1-6 La vascularisation et innervation des os.....5

1-7 La matrice extracellulaire.....6

1-7-1 La matrice organique.....6

1-7-2 La phase minérale9

1-8 Les cellules osseuses10

1-9 La croissance osseuse14

1-10 Le modelage et le remodelage osseux.....15

1-10-1 Le modelage osseux15

1-10-2 Le remodelage osseux16

1-11 Les différents types de maladies.....20

Chapitre 02 : L'ostéosarcome

2-1 Description	21
2-2 Epidémiologie	21
2-3 Physiopathologie	22
2-4 Classification	22
2-4-1 Les ostéosarcomes classiques	22
2-4-2 Les formes particulières d'ostéosarcomes	23
2-5 Anatomopathologie	23
2-6 La biogenèse des ostéosarcomes	25
2-6-1 Facteurs environnementaux	25
2-6-2 Facteurs génétiques	26
2-7 Symptômes et signes d'un ostéosarcome	26
2-8 Diagnostic	27
2-8-1 Radiographie	27
2-8-2 Les scintigraphies	28
2-8-3 L'imagerie par résonance magnétique nucléaire	28
2-8-4 La tomодensitométrie	29
2-9 Le traitement	29
2-9-1 La chirurgie	29
2-9-2 La chimiothérapie	30
2-9-3 La radiothérapie	32
2-9-4 L'immunothérapie	32
2-9-5 Autres traitements	33

Partie Pratique

Matériel et méthode	35
1- Objectif	35
Résultats et discussion	37
1-Résultats	37
1-1 Répartition des patients selon l'âge	37
1-2 Répartition des patients selon le sexe	37
1-3 Répartition des patients selon la profession	38
1-4 Répartition des patients selon le siège de la tumeur	38
1-5 Répartition selon le siège au niveau du membre supérieur	39
1-6 Répartition selon le siège au niveau du membre inférieur	39
1-7 Répartition des patients selon les manifestations cliniques	40
1-8 Répartition des patients selon le traitement	40
1-9 Répartition des patients selon la nature de la tumeur	41
1-10 Répartition des patients selon les résultats anatomo-pathologiques	41
1-11 Répartition des patients selon le type radiologique photocopieuse	42
2- Discussion des résultats	43
2-1 Aspects épidémiologiques des tumeurs osseuses	43
2-2 Aspects diagnostiques des tumeurs osseuses	43
2-3 Aspects thérapeutiques des tumeurs osseuses	45
Conclusion	46
Bibliographie	47

Liste d'abréviation

BCG: Bacillus Calmette–Guérin (vaccin bilié de Calmette et Guérin).

BGP: Bone-GLA Protein.

BMP: Bone Morphology Protein (protéine osseuse morphogénétique).

BMP-2: Bone morphogenetic protein 2.

BMP-4: Bone morphogenetic protein 4.

BSAP: Bone Specific Alkaline Phosphatase (phosphatase alcaline osseuse spécifique).

BSP: Bone SialoProtein (la sialoprotéine osseuse).

Ca²⁺: ion de calcium.

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂: l'hydroxyapatite.

Cbfa1: Core-binding factor alpha 1.

CDK: Cyclin-dependent kinases (Kinase dépendante des cyclines).

CHUC: Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine.

CLT4: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4.

Cm: Centimètre.

Col 1: Collagène de type 1.

dl: Decilitre.

DMP-1: Dentin matrix protéin 1.

FGF: Fibroblast growth factor (Facteur de croissance des fibroblastes).

FGF2: Fibroblast growth factor 2.

g: Gramme.

GAG: Glucose Amino-Glycane.

GH: Growth Hormone (hormone de la croissance).

GLA: Acide gamma-carboxyglutamique.

H⁺: un ion hydrogène.

IFN γ : Interferon gamma.

IGF: Insulin-like growth factor (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline).

IGF1: Insulin-like growth factor-1.

IGF-1R: Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (Le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1).

IL-1: Interleukine-1.

IL-1 α : Interleukine-1 alpha.

IL-6: Interleukine-6.

IL-17: Interleukine-17.

IRM: Imagerie par résonance magnétique nucléaire.

KDa: kilodalton (unité de mesure de masse moléculaire).

MAP: (methotrexate [M] doxorubicin [A] and Cisplatine [P]).

M-CSf: macrophage-colony stimulating factor (Le facteur 1 de stimulation des colonies).

MDM2: Mouse double minute 2 homolog.

MDP: Muramyl dipeptide.

mg: Milligramme.

MGP: Matrix Gla Protein Gla-protéine matricielle.

Mg²⁺: ion de magnésium.

MIOS: Multi-Institutional Osteosarcoma Study.

miRNA: micro Ribonucleic acid.

mM: Millimole.

MMPs: Métalloprotéinases matricielles.

MMP-2: Métalloprotéinase matricielle 2.

mTOR: mammalian target of rapamycin.

MTP-PE: Muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine.

m²: metre carré.

Na⁺: ion de sodium.

NF-κB: Nuclear factor-kappa B.

OC: Ostéocalcine.

OPG: Ostéoprotégérine.

OPN: Ostéopontine.

Osx: Ostérix.

PDGF: Platelet-derived growth factor (Facteur de croissance dérivé des plaquettes).

PGE2: Prostaglandine E2.

PINP: The aminoterminal propeptide of type I procollagen.

PI3K: Phosphatidyl Inositol 3-Kinase.

PLK1: Polo-like Kinase 1.

Po⁴³⁻: ion de phosphate.

PTH: Parathormone (l'hormone parathyroïdienne).

PTHrP: Parathyroid hormone-related protein (La protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne).

P53: Protein 53.

RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa- B ligand.

Rb: Rétinoblastome.

RER: Réticulum endoplasmique rugueux.

RGD: Arginine-glycine-acide aspartique.

RNA: Ribonucleic acid (acide ribonucléique).

RTE: Radiothérapie externe transcutanée.

Runx2: Runt-related transcription factor 2.

SIBLING: Small, Integrin Binding N-Linked Glycoproteins.

siRNA: Small interfering Ribonucleic acid.

SLRP: Small leucine rich repeat proteoglycans.

SMAC: Second Mitochondria derived Activator of caspase.

SOX9: SRY-Box Transcription Factor 9.

TDM: Tomodensitométrie.

TGFβ: Transforming Growth Factor beta (Facteur de croissance transformant bêta).

TNF: Tumor necrosis factor.

TNFα: Tumor necrosis factor alpha.

TRAP: Phosphatase acide tartrate-résistante.

VEGF: Vasculor Endotheliol Growth Factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

Vit D: Vitamine D.

Wnt: Wingless-type MMTV integration site family.

μm: Micromètre.

Liste des figures

Figure 1 : Système squelettique humain	P4
Figure 2 : La structure de l'os	P5
Figure 3 : Classification de l'os selon ses formes	P6
Figure 4 : Les 4 types des cellules osseuses	P14
Figure 5 : Détails d'une coupe de travée osseuse	P15
Figure 6 : Les différentes phases du remodelage osseux.....	P21
Figure7 : Aspect macroscopique d'un ostéosarcome central de bas grade du fémur.....	P24
Figure 8 : Microscopie d'un ostéosarcome central de bas grade montrant des travées osseuses irrégulières entourés d'un stroma de cellules fusiformes imitant une dysplasie fibreuse	P25
Figure 9 : Ostéosarcome parostéal du fémur distal chez un homme de 29 ans.....	P28
Figure10 : Types de résections selon Enneking	P30
Figure 11 : Répartition des patients présentant un ostéosarcome selon l'âge.....	P37
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe	P37
Figure 13 : Répartition des patients selon la profession.....	P38
Figure 14 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur	P38
Figure15 : Répartition selon le siège au niveau du membre supérieur	P39
Figure 16: Répartition des patients selon le siège de la tumeur au niveau du membre inférieur.....	P39
Figure17 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques	P40
Figure 18 : Répartition des patients selon le traitement	P40
Figure 19 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la nature de la tumeur.....	P41
Figure 20 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le type radiologique photocopieuse.....	P42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologiques	P41
---	-----

Introduction :

Les tumeurs osseuses sont des lésions tumorales qui se forment souvent au sein de l'os, très rarement à sa surface (118). 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 ». (118)

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives de l'os (68). Elle 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 (72). On note 80 % de cas d'ostéosarcomes chez l'adolescent (70). L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin (69). Sa localisation préférentielle est les métaphyses des os longs (le fémur distal, le tibia proximal, l'humérus proximal). (64)

Ce mémoire rappelle premièrement les fonctions principales du système osseux, et dévoile son anatomie et sa structure tout en prenant en considération les différentes formes du tissu osseux, il décrit la composition de la matrice osseuse extracellulaire organique et minérale et les différentes cellules osseuses, en soulignant leurs rôles dans le mécanisme du modelage et remodelage osseux, puis il atteint les maladies qui peuvent toucher l'os plus exactement les tumeurs développées au sein du tissu osseux.

Le but de notre étude était de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'ostéosarcome. Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients pris en charge au service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine (CHUC).

Chapitre 01 :
Considération générale sur le
tissu osseux

1-1 Les fonctions du système osseux :

- Une fonction mécanique :

L'os est un tissu de soutien supportant le poids du corps et permettant la locomotion, il sert aussi de point d'ancrage aux muscles et aux tendons, et il est indispensable à la contraction musculaire (1), et de par sa résistance et sa solidité, a une fonction de protection des organes vitaux, où la boîte crânienne protège le cerveau, les corps vertébraux protègent la moelle épinière, et la cage thoracique protège les poumons et le cœur. (2) (3)

- Une fonction hématopoïétique :

Assurée par la moelle osseuse qui contient les cellules hématopoïétiques, au sein de l'os spongieux ; où aura la fabrication des cellules sanguines (globules rouges, blancs et plaquettes). (4)

- Une fonction métabolique :

Par le maintien de l'équilibre phosphocalcique (homéostasie), en effet notre squelette renferme 99 % du calcium et 90 % du phosphore de l'organisme prépondérant dans la vie cellulaire, la transmission nerveuse et la coagulation sanguine. (4)

- Le stockage des triglycérides :

Chez le nourrisson, la moelle osseuse des os en formation est rouge et contribue à l'hématopoïèse, au fil du temps, la production de cellules sanguines diminue dans les os longs, et la moelle osseuse rouge se transforme presque entièrement en moelle osseuse jaune. La moelle osseuse jaune est surtout composée d'adipocytes qui emmagasinent les triglycérides servant de réserve d'énergie. (5)

1-2 Anatomie du système squelettique :

Le squelette est l'ensemble des structures osseuses et cartilagineuses du corps, ces structures sont consolidées par des articulations et actionnées par des muscles squelettiques.

Le squelette humain comprend 206 os constants, à la naissance un bébé possède environ 350 os, la totalité de ces os appartient soit au squelette axial, soit au squelette appendiculaire.

Le squelette humain représente environ 18 % du poids du corps. (6)

Le squelette se divise en deux parties : le squelette axial (80 os) et le squelette appendiculaire (126 os), ces répartitions :

Squelette axial : tête (29 os), colonne vertébrale (26 os), thorax (25 os).

Squelette appendiculaire : ceinture scapulaire (4 os), membre supérieurs (60 os), ceinture pelvienne (2 os), membre inférieurs (60 os). (6)

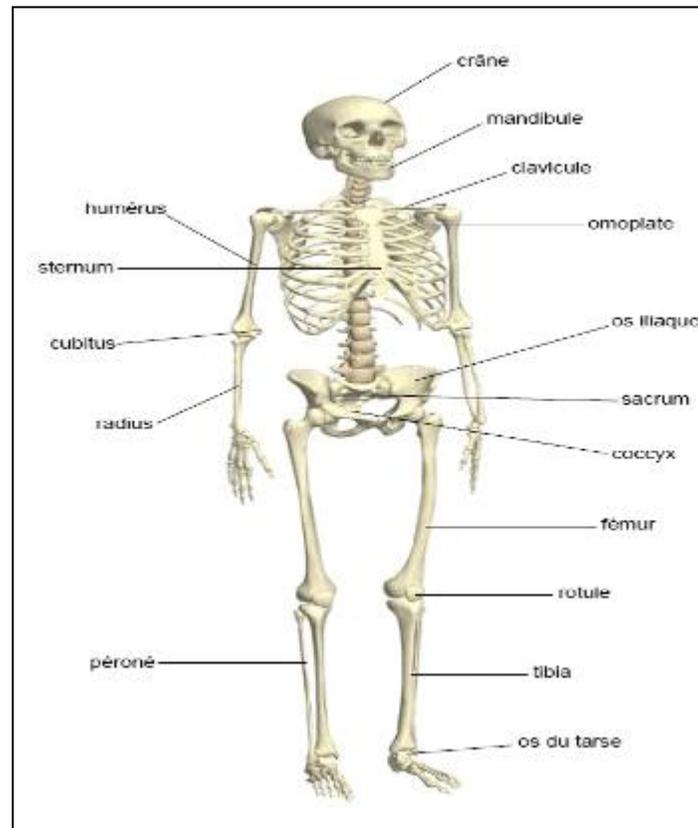


Figure 01 : Système squelettique humain. (7)

1-3 La structure de l'os :

Un os a une structure comprend trois parties :

-La diaphyse : os compact creusé en son centre par la cavité médullaire remplie de moelle osseuse.

-Les épiphyses : os spongieux, recouvert à l'extrémité par le cartilage articulaire.

-Les métaphyses : sous la plaque de croissance, elles sont le siège de l'ossification endochondrale, responsable de la croissance en longueur de l'os. (8)

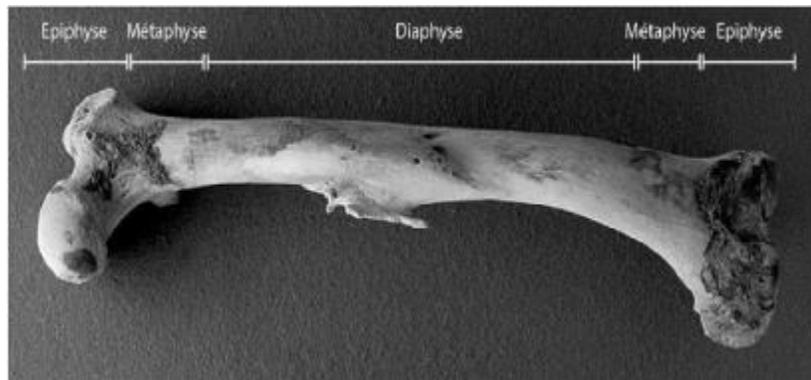


Figure 02 : La structure de l'os

Image issue de la banque d'image : Wellcome images. Credit: Tell Fara (cc by 4.0).

1-4 La forme des os :

La forme des os dépend de leur fonction et de leur situation dans le corps, on distingue :

a) - Les os longs : sont plus fréquemment retrouvés au niveau des membres (ex : tibia, humérus, fémur), ils présentent un corps long appelé diaphyse surmonté de deux extrémités protubérantes, les épiphyses, ces deux zones sont séparées par la métaphyse.

a-1 : La diaphyse : longue et cylindrique, est faite d'os compact et de périoste, l'intérieur est creux, laissant la place à la moelle osseuse jaune, grasseuse.

a-2 : Les épiphyses : présentent une structure d'os avec majoritairement de l'os Spongieux enclavé dans de l'os compact.

a-3 : Les métaphyses : de l'os adulte sont, tout comme les épiphyses majoritairement constituées d'os spongieux, en phase de croissance, une couche de cartilage hyalin, appelé cartilage de conjugaison, est intégrée dans chaque métaphyse pour permettre la croissance de l'os en longueur.

b) - Les os plats : sont de faible épaisseur, ainsi, ils permettent de nombreux points d'attache pour les muscles et protègent des organes nobles tels que l'encéphale (os du crâne) ou les organes du thorax (sternum et côtes).

c)- Les os courts : sont de forme cubique, quasiment aussi longs que larges, on les retrouve notamment au niveau des poignets et des chevilles.

d)- Les os irréguliers : présentant une forme complexe, comme les vertèbres ou certains os de la face. (9) (10) (11)

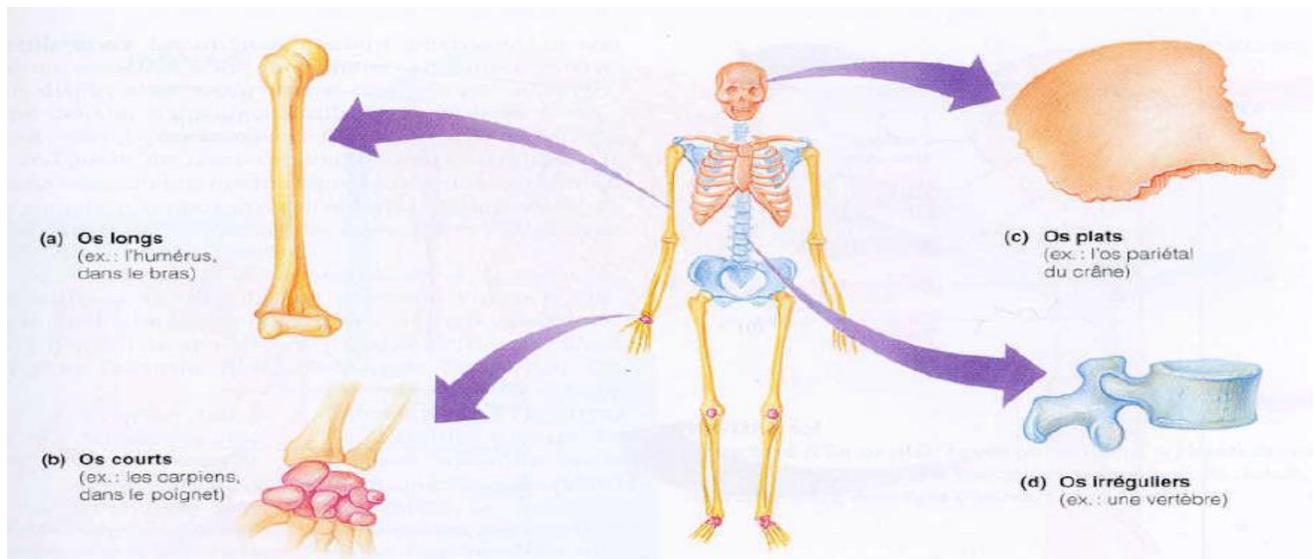


Figure 03 : Classification de l'os selon ses formes.

1-5 La couleur de l'os :

La couleur des os est blanc rosé chez le sujet jeune, jaunâtre chez le vieillard. (12)

1-6 La vascularisation et innervation des os :

Le tissu osseux est un tissu richement vascularisé, la vascularisation apparaît comme un lien entre les différentes fonctions de l'os, la circulation intra osseuse permet les échanges de minéraux entre le compartiment sanguin et le compartiment osseux.

Les os longs : les artères nourricières sont situées aux 2/3 internes de la diaphyse, elles pénètrent au sein de l'os via des forams nourriciers, atteignent la matrice corticale ou elles circulent dans des canaux nourriciers, elles permettent d'irriguer la moelle osseuse, car l'os spongieux est dépourvu de vaisseaux, les artères épiphysaires et métaphysaires sont très développées lors de la croissance osseuse, les artères épiphysaires, fragiles, sont responsables du développement du point d'ossification secondaires des os longs, les artères métaphysaires, plus nombreuses et moins fragiles, sont responsables de la croissance du cartilage de conjugaison chez l'enfant, les artères périostées sont issues d'artères locales et musculaires, elles circulent en réseau à la surface de l'os.

Les os plats : les artères nourricières entre par le trou nourricier et se ramifient dans l'os spongieux, le périoste est vascularisé par les artères périostées.

Les os courts : est constituée uniquement d'artères périostées. (9-13-14-15)

1-7 la matrice extracellulaire :

La matrice osseuse est composée de 20 à 40% par la phase organique (collagène de type I et protéines non collagéniques.) et d'une phase minérale sous forme majoritairement de cristaux d'hydroxyapatite, représente 50 à 60% de la matrice, on retrouve également de l'eau, à hauteur de 5 à 10% ainsi que des lipides (moins de 3%). (2)

1-7-1 La matrice organique

La matrice organique est essentiellement composée de fibrilles de collagène de type I qui représentent 90 % de la trame organique de l'os sec dégraissé, ces fibrilles sont séparées par une substance fondamentale interfibrillaire qui représente 10 % de la matrice organique osseuse, elle est constituée de composants très variés tels que les protéoglycanes, l'ostéonectine, les Gla-protéines, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse, les facteurs de croissance et les cytokines. (8)

A- Le collagène :

Le collagène de type I représente 90% de la matrice organique de l'os et sert d'échafaudage à la matrice ostéoïde qui sera minéralisée (16), il contient une fraction importante (20%) de proline et d'hydroxyproline (17), ces protéines ubiquitaires, on le retrouve aussi comme constituant majeur des tendons, ligaments, du cartilage, de la cornée et de la dentine, ainsi qu'en fraction plus faible dans la peau, les artères (18).

Il est formé de l'assemblage de trois chaînes alpha (α) de polypeptides (2 chaînes de $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$), les chaînes polypeptidiques sont synthétisées au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) de l'ostéoblaste, elles subissent ensuite des hydroxylations et des glycosylations avant de s'associer en hélices de 3 pro-chaînes α , ces fibrilles sont exocytées et s'accumulent d'abord en amas grossiers de fibres dans l'os embryonnaire fibreux, par la suite, elles seront hydrolysées par les ostéoclastes pour être remplacées par des fibres plus régulières synthétisées par des ostéoblastes plus spécialisés, ce processus conduit à la formation d'os lamellaire. (19)

Dans le tissu osseux lamellaire, les fibres de collagène sont arrangées de façon parallèle au sein d'une même lamelle osseuse, mais leur orientation varie d'une lamelle à l'autre. (20)

B- Protéoglycane :

Un protéoglycane est une protéine ayant un résidu sucré, il s'agit plus précisément d'une molécule complexe composée d'une protéine centrale et de chaînes latérales de Glucose Amino-Glycane "GAG" (21), ils sont essentiellement présents dans les tissus conjonctifs de soutien tels que le cartilage et l'os, étant produits par les fibroblastes, les chondrocytes, les ostéocytes.

Les GAG sont des polymères d'unités disaccharidiques, existant dans le tissu osseux sous 4 formes principales : l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, l'héparane sulfate et le kératane sulfate (22), à l'exception de l'acide hyaluronique, tous les GAG sont liés de façon covalente à une protéine pour former les protéoglycans. (19)

La présence de chaînes polysaccharidiques assure le maintien du contenu aqueux des os, la substance fondamentale serait impliquée dans la régulation de la synthèse des fibres de collagène permettant la minéralisation de la matrice. (22)

Parmi les protéoglycanes matriciels, on retrouve des petits protéoglycanes riches en leucine, autrement appelés SLRP (*Small Leucin Rich Proteins*), la trame collagénique du tissu osseux est un partenaire majeur de ces protéoglycanes, qui sont associés aux fibres de collagène de type I, les SLRP ont un rôle important dans la mise en place et les propriétés des tissus conjonctifs de l'organisme, dont fait partie l'os, plus précisément, les SLRP sont des régulateurs de la mise en place et de la stabilité de la trame collagénique, en collaboration avec les propeptides de collagène et d'autres composants de la matrice, ils jouent également un rôle majeur dans le stockage matriciel et la présentation aux cellules de facteurs de croissance et de cytokines. Enfin, les SLRP pourraient être impliqués dans la minéralisation matricielle (22).

C- Les protéines glycosylées:

La protéine glycosylée la plus sécrétée par les cellules osseuses est l'ostéonectine ou SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteins), c'est une protéine matricielle fortement exprimée par les ostéoblastes différenciés, cette glycoprotéine possède un domaine N-terminal riches en acides aminés acides ayant une faible affinité pour les ions calcium, suivis de 2 autres domaines stabilisés par des ponts disulfures qui présentent eux aussi une forte affinité pour les ions calcium (Ca^{2+}). (22)

L'ostéonectine est un modulateur de l'adhésion cellulaire et présente un rôle dans la prolifération cellulaire, en interaction avec d'autres protéines matricielles, elle bloque l'action de certains facteurs de croissance (PDGF-AB et -BB, VEGF, FGF) et stimule l'action d'autres comme le TGF- β 1 (22), et elle intervient aussi dans la minéralisation par son forte affinité pour le collagène I et le calcium (23), elle est l'un des plus puissants inhibiteurs connus de la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et présente des propriétés antiadhésives pour les ostéoblastes. (4)

D- Les Gla-protéines :

Les Gla-protéines sont des protéines qui contiennent des résidus d'acide gamma carboxyglutamique (Gla), nécessitant l'action de la γ -carboxylase dépendante de la vitamine K, ces résidus glutamate se présentent à l'ostéocalcine et à la Gla-protéine matricielle (MGP = Matrix Gla Protein) qui possèdent une affinité élevée pour le calcium et les cristaux d'hydroxyapatite (22), la MGP est retrouvée dans plusieurs tissus de l'organisme (coeur, rein, poumon) alors que l'ostéocalcine est spécifique à l'os, le rôle physiologique de ces deux protéines n'est pas encore précisément défini mais il apparaît qu'elles seraient impliquées dans le contrôle de l'apposition calcique et le remodelage osseux. (24)

La Gla-protéine matricielle (MGP) est une protéine de 10kDa, fortement associée à la matrice osseuse, cette protéine est exprimée par les cellules osseuses mais également au niveau du cartilage et des artères, au niveau osseux la MGP agit par inhibition de la calcification des tissus mous et des cartilages, notamment au niveau de la plaque de croissance, elle emmure dans la matrice extracellulaire des facteurs de croissance comme la Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) appartenant aux TGF- β , empêchant ainsi son activité au niveau de la croissance osseuse. (22)

L'ostéocalcine ou BGP (Bone-GLA Protein) est une protéine de petite taille (environ 6 kDa) synthétisée par les ostéoblastes sous l'action de la vitamine D (calcitriol), stockée dans la matrice osseuse, l'ostéocalcine circule également dans le compartiment sanguin, elle constitue un marqueur de remodelage et de formation osseuse, ainsi qu'un marqueur prédictif de fractures (22), elle jouerait aussi un rôle dans l'attraction des ostéoclastes dans les foyers de résorption et dans le processus de minéralisation. (20)

E- Les SIBLING :

Les SIBLING (Small, Integrin Binding N-Linked Glycoproteins) regroupent plusieurs protéines dont l'ostéopontine (OPN) et la sialoprotéine osseuse (Bone SialoProtein ou BSP), enrichies en acide sialique, les SIBLING sont caractérisées par une séquence arginine-glycine-acide aspartique, appelée séquence RGD qui est une cible des récepteurs cellulaires de type intégrines, et un motif à forte affinité pour l'hydroxyapatite (la BSP est la seule à ne pas en avoir).

Ce sont des protéines dont la structure spatiale est flexible et désordonnée, elles sont exprimées par les ostéoblastes et les ostéocytes ainsi que par les chondrocytes hypertrophiques et les ostéoclastes, elles se situent entre les cellules et la matrice minérale, étant concentrées principalement à la surface osseuse juste après résorption osseuse, mais aussi retrouvées à la fin de la formation osseuse et dans les structures minérales entourant les fibres de collagène.

Les SIBLINGs sont impliqués dans les phénomènes l'adhérence cellulaire (ancrage des ostéoblastes et des ostéoclastes dans la matrice via la séquence RGD) et dans la régulation du remodelage notamment grâce à des interactions avec les métalloprotéines matricielles, leur rôle est également important dans la minéralisation osseuse : l'ostéopontine a une action inhibitrice sur la formation d'hydroxyapatite tandis que la BSP favorise la formation de ces cristaux. (22) (25)

F- Les facteurs de croissance et les cytokines :

Des facteurs de croissance et des cytokines (transforming growth factor ou TGF β , insulin -like growth factor ou IGF, tumor necrosis factor ou TNF, les interleukines et les bone morphogenetic protéin ou BMP) sont également présents en petites quantités dans la matrice osseuse (26), ils sont sécrétés par les ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et de la minéralisation de la matrice osseuse (23), et aussi dans l'activation et la différenciation cellulaire et interviennent dans le couplage entre formation et résorption osseuse. (26)

1-7-2 La phase minérale :

La phase minérale de la matrice osseuse contient environ 99% du calcium de l'organisme, 85% du phosphore et entre 40 et 60% du sodium et du magnésium qui sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse, elle est essentiellement composée de phosphate de calcium cristallisé sous forme de cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) qui ont une forme hexagonale, aplatie et sont disposés dans les espaces inter fibrillaires. (26)

Les origines du calcium sont multiples : dans le plasma, la concentration globale de calcium est de 10 mg/dl ou 2,5 mM. Le calcium se trouve soit sous une forme non diffusible (40 %) liée à des protéines spécifiques, soit sous une forme diffusible (60%) au quel cas, il sera libre ou complexé. Le calcium libre (5 mg/dl ou 1,5 mM) migre rapidement vers les espaces interstitiels, notamment dans la matrice osseuse, ou sa concentration sera sensiblement la même que dans le plasma, dans le compartiment intracellulaire, la majeure partie du calcium se trouve sous forme liée à des protéines Ca^{2+} binding ou est stocké dans des granules mitochondriaux, le Ca^{2+} libre étant cytotoxique, un taux cytoplasmique très bas est maintenu grâce à des symports $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ et des pompes ATPasiques $\text{Mg}^{2+} \text{Ca}^{2+}$, le phosphate a quant à lui, une origine essentiellement plasmatique. (27)

La fonction principale de cette partie minérale est de renforcer le composant collagène, en donnant la résistance mécanique au tissu osseux, et de servir de réserve minérale d'ions calcium (Ca^{2+}), phosphate (Po_4^{3-}) et magnésium (Mg^{2+}) et ainsi de participer au maintien de l'homéostasie minérale. (21)

1-8 Les cellules osseuses :

Le tissu osseux contient 4 types de cellules (figure 4 et 5) :

A- Les ostéoblastes :

Les ostéoblastes matures sont des cellules cuboïdales mononucléées de 20 μm de diamètre, alignées et attachées sur la matrice osseuse, et caractérisées par une activité phosphatase alcaline importante, leur fonction principale est de synthétiser la matrice extracellulaire de l'os (ou tissu ostéoïde) et de participer à sa minéralisation (calcification) (4), mais qui ne peuvent pas se diviser par mitose.

Ils sont issus de la différenciation des cellules mésenchymateuses progénitrices appartenant au stroma médullaire (28), et cette différenciation ostéoblastique se déroule lorsque l'expression des facteurs de transcription Cbfa1/Runx2 (Core binding factor A1) et ostéix (Osx) est requise, l'ostéogenèse débute par la prolifération de cellules ostéoprogénitrices qui se différencient en pré-ostéoblastes, puis en ostéoblastes matures.

D'un point de vue morphologique, les ostéoblastes matures sont retrouvés en groupe de 100 à 400 cellules cuboïdes par site de formation osseuse, ils sont caractérisés par un noyau rond à la base de la cellule, un cytoplasme basophile et un appareil de Golgi très développé entre le noyau et l'apex de la cellule, la membrane plasmique des ostéoblastes est riche en phosphatase alcaline (dont la concentration sérique sert d'indice de formation osseuse) et exprime des récepteurs pour l'hormone parathyroïdienne (PTH) et les prostaglandines. De plus, les ostéoblastes expriment des récepteurs nucléaires d'hormones stéroïdiennes et de la vitamine D3 ainsi que plusieurs molécules d'adhésion (intégrines) et des récepteurs aux cytokines. (29)

Au fur et à mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent moins actifs et s'aplatissent, certains ostéoblastes s'incorporent à l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes, d'autres deviennent des cellules bordantes (lining cells), d'autres enfin meurent par apoptose. (4)

B- Les ostéoclastes :

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, plurinucléées dérivant des monocytes sanguins (30), ils résorbent le tissu osseux et forment dans l'os des encoches ou lacunes de Howship. (31)

Les ostéoclastes sont localisés sur les surfaces osseuses de l'endoste, dans le système de Havers et occasionnellement à la surface du périoste, ils se trouvent au niveau des sites actifs de remaniement osseux (32), ils sont d'origine hématopoïétique contenant des complexes de Golgi bien développés et disposés autour de chaque noyau, ainsi que de nombreuses vésicules de sécrétion remplies d'enzymes lysosomiales. (29)

La caractéristique la plus frappante chez l'ostéoclaste est sa bipolarité morphologique et fonctionnelle, lorsqu'il est activé, l'ostéoclaste développe son appareil lysosomal et se polarise fortement ; sa membrane plasmique se différencie en deux domaines séparés par un anneau étanche de jonctions cellule-matrice extra cellulaire : un domaine apical qui développe une bordure en brosse au contact de la surface osseuse et un domaine basolatéral situé à l'opposé (23), le pôle apical est caractérisé par une bordure en brosse au centre entourée par un anneau d'actine qui sert de zone d'attachement de la cellule à la surface osseuse, la bordure en brosse est le siège de sécrétion de protons, d'enzymes lysosomiales et de métalloprotéases (29), le pôle basolatéral permet de maintenir l'équilibre électrochimique de l'ostéoclaste via la coordination des pompes à ions et des canaux et échangeurs ioniques. (33)

Ces cellules sont polarisées, ils sécrètent en effet des acides organiques tels des citrates et des lactates qui assurent la dissolution des minéraux osseux ainsi que des hydrolases acides qui digèrent la matrice organique. (30)

La différenciation de prémonocytes en précurseurs ostéoclastiques se déroule dans la moelle osseuse sous le contrôle de trois facteurs clés, M-CSf (macrophage-colony stimulating factor), RANKL, le ligand du récepteur RANK (receptor activator for NF-kappaB) et son antagoniste, l'ostéoprotégerine (33), l'activation des ostéoclastes nécessite un signal provenant des ostéoblastes : le RANK ligand (*Receptor Activator of Nuclear factor κ B, RANKL*) et M-CSF (*Macrophage Colony- Stimulating Factor*), qui sont des cytokines produites par les cellules stromales voisines et les ostéoblastes, RANKL va se fixer sur son récepteur RANK et activer la cascade de transduction impliquant NF-kB, notons que la différenciation ostéoclastique est inhibée par l'ostéoprotégerine (OPG), qui se lie à RANKL empêchant ainsi toute interaction avec le récepteur soluble RANK.

La durée de vie moyenne d'un ostéoclaste humain est de 2 semaines après lesquelles il entre en apoptose. (34)

C- Les ostéocytes :

Les ostéocytes (ostéon : os ; cyte : cellule) sont des cellules osseuses matures qui proviennent des ostéoblastes, comme les ostéoblastes, elles ne présentent aucune possibilité de mitose (incapables de se diviser) (35), ces cellules représentent presque l'entièreté (90-95%) des cellules présentes dans le tissu osseux (36), les ostéocytes les plus jeunes ont une morphologie ressemblant à celle des ostéoblastes et en vieillissant elles acquièrent une forme ovoïde et son de plus petite taille. (37)

Les ostéocytes se trouvent à l'intérieur de l'os, dans les logettes ou "ostéoplastes" (lacunes et canalicules), les corps cellulaires se trouvent dans les lacunes, alors que leurs prolongements cytoplasmiques (dendrites) vers les cellules voisines sont dans les canalicules, lesquels traversent la matrice. (38)

Les ostéocytes sont issus d'une dernière étape de différenciation des ostéoblastes matures, elles représentent la majorité de l'os mature, la différenciation des ostéocytes se fait sous l'action des métalloprotéases matricielles (MMPs), MMP-2 et Dentin matrix protéin 1(DMP-1).

Les ostéocytes, avec des capacités de synthèse et de résorption limitées, participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie (23), elles agissent également à titre de "mécanosenseurs" en assurant ainsi la transmission de diverses informations mécaniques (mouvement de fluides, déformations, gravité) par le biais de jonctions communicantes intercellulaires (39,40), et elles présentent aussi un rôle important dans le remodelage osseux (35), et expriment spécifiquement la sclérostine (puissant agent inhibiteur de la formation osseuse). (41)

D- Les cellules bordantes :

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir des ostéoblastes actifs, elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse, ce sont des cellules aplaties et allongées, possédant peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes (gap junctions). (23)

Elles seraient une source de cellules ostéoblastiques de réserve capables de se transformer en cellules ostéogéniques sous l'action de certains stimuli comme la Parathormone (PTH) (42), et servent de barrière sélective entre l'os et les autres compartiments liquidiens extracellulaires et participent à la nutrition des ostéocytes (20), et il se pourrait que ces cellules jouent un rôle important dans l'homéostasie minérale et dans la préparation des mécanismes de remodelage. (8)

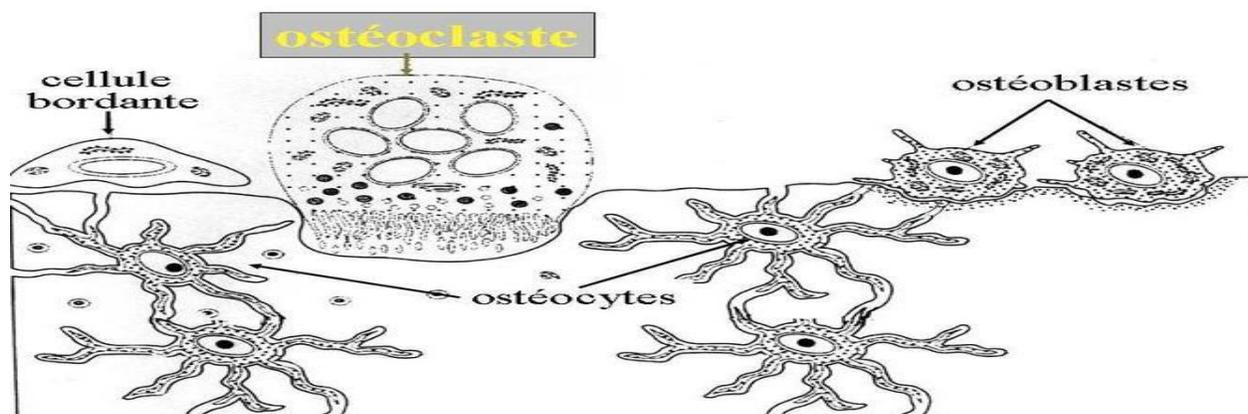


Figure 04 : Les 4 types des cellules osseuses. (43)

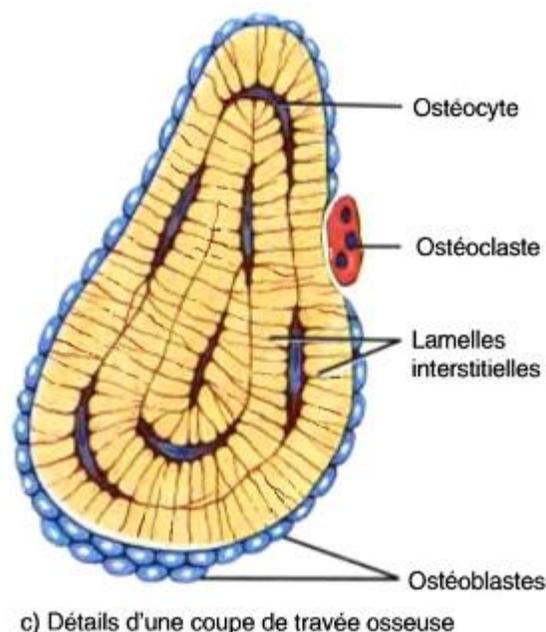


Figure 05 : Détails d'une coupe de travée osseuse. (35)

1-9 La croissance osseuse :

La croissance osseuse d'un os long se caractérise par une croissance en longueur et en épaisseur, la croissance en longueur se fait grâce au cartilage épiphysaire, il y a d'abord production d'un nouveau cartilage (face épiphysaire), ce qui entraîne l'allongement de l'os et l'ossification de cartilage (face diaphysaire), autrement dit, le cartilage ainsi formé se transforme en os, ces deux phénomènes sont simultanés, ne prendra fin qu'entre 18 et 25 ans. (44)

Toutefois, la croissance de l'os en épaisseur se poursuivra la vie durant, à l'intérieur du périoste, et s'effectue au niveau de la diaphyse par addition successive de nouvelles couches osseuses, la cavité ou canal médullaire se forme en même temps sous l'action des ostéoclastes. (45)

Tout au long de la vie, l'os est en constant renouvellement, mais pour que ces modifications s'effectuent correctement, il est nécessaire d'avoir un apport en calcium et phosphore suffisant, ce sont ces deux éléments qui assurent à l'os sa solidité, il faut également un apport en vitamine et notamment en vit D et l'influence de certaines hormones : hormone de croissance, hormones sexuelles, hormones thyroïdiennes. (2)

1-10 Le modelage et le remodelage osseux :

1-10-1 Le 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 membranaire. (46)

A- L'ossification endochondrale :

Le processus d'ossification endochondrale concerne la majorité des os, il est responsable de la croissance en longueur des os longs mais aussi des vertèbres et des os de la base du crâne. (47)

Il repose sur la formation d'une matrice cartilagineuse qui sera remplacée progressivement pendant le développement foetal et après la naissance par de l'os, ces matrices cartilagineuses sont issues de la condensation de cellules mésenchymateuses qui se différencieront ensuite en chondrocytes et sécrèteront les composants de la matrice extracellulaire du cartilage (47) 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. (46)

B- L'ossification membranaire :

Elle est à l'origine de la formation des os plats essentiellement, des os de la face, du crâne et des clavicules (48).

Elle débute par la condensation de tissu mésenchymateux, au départ, les cellules mésenchymateuses baignent dans une substance amorphe homogène, progressivement, ces cellules dotées d'un grand pouvoir de différenciation, se transforment en fibroblastes qui élaborent des fibres de collagène qui seront déposées sans ordre apparent entre les cellules mésenchymateuses et les fibroblastes, ces fibres se condensent en une lame au sein de laquelle des cellules ostéoprogénitrices se rangent côte à côte le long des travées conjonctives, une partie de ces cellules se transforme en ostéoblastes actifs, ceux-ci sécrètent alors de l'ostéoïde qui sera par la suite progressivement minéralisé, ensuite L'ossification progresse de proche en proche à partir de ce centre et il y a formation d'un réseau de travées osseuses qui donne à l'os son aspect spongieux, l'os formé au niveau de ces sites d'ossification est de l'os fibreux qui sera totalement

résorbé et remplacé par du tissu osseux lamellaire, le tissu conjonctif qui entoure l'os spongieux se transforme en périoste; sa face profonde élaborera, chez l'adulte, des lamelles osseuses de tissu osseux compact qui formeront les tables internes et externes de l'os. (30)

L'ossification membranaire a été associée avec l'expression de marqueurs de l'ostéogénèse comme des facteurs de transcription pour le collagène de type I (ColI), l'ostéopontine, la bone sialoprotéine (BSP), l'ostéocalcine (OC), les BMPs et des cytokines pro-inflammatoires TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et l'interleukine (IL)-1 α .

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est présent de façon précoce dans l'os membranaire (49), certains facteurs de transcription sont essentiels pour l'ossification membranaire tels que Runx2 et Sox9, en l'absence de Runx2, le squelette est constitué seulement de cartilage ou de tissu conjonctif membranaire non ossifié (50,49), un signal fort de la part de membres de la famille des protéines Wnt, notamment Wnt 4 et Wnt 9a, influence les cellules mésenchymateuses vers la formation de tissu osseux membranaire avec une diminution de l'expression de Sox9 et une augmentation de l'expression de Runx2 (51), enfin, Ostérix (Osx), un facteur de transcription en aval de Runx2, exprimé dans les ostéoblastes est indispensable à la différenciation ostéoblastique. (50)

1-10-2 Le remodelage osseux :

Le remodelage osseux correspond à un équilibre entre la résorption de l'os ancien et un emplacement par une matrice osseuse nouvellement synthétisée. (52) (53)

Ce remodelage osseux permet tout d'abord à l'organisme de réguler l'équilibre minéral (homéostasie du calcium et du phosphate), il constitue ensuite un mécanisme d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, réduisant ainsi le risque de fracture, c'est enfin un mécanisme de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux créés notamment lors des contraintes cycliques. (54)

Des cellules spécifiques du tissu osseux sont impliquées dans ce processus : les ostéoclastes sont en charge de la dégradation du tissu osseux tandis que les ostéoblastes participent à la formation et la minéralisation osseuse, les ostéocytes ont également un rôle dans l'initiation et le contrôle cellulaire du remodelage, divers facteurs hormonaux et locaux agissent sur la régulation du remodelage osseux, assurant un équilibre entre formation et résorption osseuse. (55) (56)

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. (46)

On distingue les 5 phases suivantes (figure 6) :

A- La phase d'activation :

La surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice extracellulaire, sous l'action de facteurs ostéorésorbants (hormone parathyroïdienne ou PTH, vitamine D3 et prostaglandine Pg E2), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse, l'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération de leurs précurseurs médullaires sous l'effet de plusieurs molécules, notamment du M-CSF, les ostéoclastes proviennent de la fusion de préostéoclastes issus de précurseurs mononucléés, eux-mêmes issus des monocytes sous l'action du M-CSF sécrété par les ostéoblastes, notamment en réponse à la vitamine D3 et à la PTH. (23)

Notons que les ostéoblastes permettent la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs sous la dépendance de 3 molécules : RNKL « factor-KB ligand » et OPG (ostéoprotégérine) et RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) et du fait du système RANK–RANKL (qui stimule la différenciation ostéoclastique) et OPG-RANK (qui inhibe la différenciation ostéoclastique). (57)

B- La phase de résorption :

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption et la phase de résorption de la matrice commence et dure environ 30 jours, elle s'effectue en deux étapes successives : la dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption, et la dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales. (23)

Le domaine apical de la membrane plasmique de l'ostéoclaste formant le toit de la chambre de digestion se différencie en une bordure en brosse au niveau de laquelle se trouve une pompe à protons qui, grâce à l'activité de l'anhydrase carbonique II, sécrète des ions H⁺ qui par l'acidification qu'ils entraînent dissolvent la phase minérale de la matrice du plancher de la chambre. (23)

C'est également au niveau de la bordure en brosse que les nombreux lysosomes de la cellule déversent leur contenu enzymatique (hydrolases acides et phosphatase acide résistante au tartrate "TRAP", cathepsine, collagénases, métalloprotéinases) destiné à digérer les constituants organiques de la matrice osseuse en créant une lacune (lacune de Howship). (23)

Les cellules stromales ostéoblastiques synthétisent également le macrophage-colonystimulating factor (M-CSF) qui est un stimulateur de la résorption.

L'OPG est synthétisée et sécrétée par les ostéoblastes et exerce un puissant effet inhibiteur sur la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse par sa capacité à se fixer sur RANK-L, les facteurs hormonaux ou locaux susceptibles de favoriser la résorption osseuse ostéoclastique sont essentiellement la PTH, PTHrP, IL-1, IL-6, TNF α , le calcitriol, la prolactine, les corticostéroïdes, D'autres facteurs comme la calcitonine, les oestrogènes, les BMP-2 et -4, IL-17, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le TGF- β , l'IFN- γ et le calcium ont plutôt une action inhibitrice sur la résorption osseuse. (51)

C- La phase d'inversion :

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 plate let derived growth factor (PDGF). (46)

Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune de Howship (23), appelée ligne cimentante, qui 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. (46)

D- La phase de formation :

Elle comporte 2 temps, au cours desquels les ostéoblastes jouent le rôle majeur : la production d'une nouvelle matrice organique par les ostéoblastes, et la minéralisation de cette matrice osseuse. (23)

La production de la matrice organique est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes, quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ligne cémentante) se divisent et se différencient en ostéoblastes, ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice organique non encore minéralisée (tissu ostéoïde) contenant du (collagène I, protéoglycanes, ostéocalcine ...) qui comble la lacune. Plusieurs hormones, notamment les oestrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse, et de nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption, agissent dans le même sens : FGF2, TGF β , IGF (dont la synthèse est stimulée par l'hormone de croissance GH) et les BMP (Bone Morphogenetic Protein), à l'inverse, IL1 et TNF-alpha inhibent la production de matrice osseuse par les ostéoblastes. (23)

La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé, la phosphatase alcaline, enzyme synthétisée par les ostéoblastes, hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation, les ostéoblastes produisent des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatases alcalines et d'ions, qui sont déversées dans le milieu extracellulaire initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates (23), 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. (46)

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extracellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde, la vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os, la carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte). (23)

Cette phase de formation a une durée d'environ 3 mois. (58) (59)

E- La phase de quiescence :

Certains ostéoblastes meurent par apoptose ou sont emmurés dans la matrice osseuse et deviennent des ostéocytes, d'autres peuvent se convertir en cellules bordantes qui recouvrent par la suite les cellules bordantes et demeurent quiescentes jusqu'à une prochaine activation locale des ostéoclastes. (60) (61)

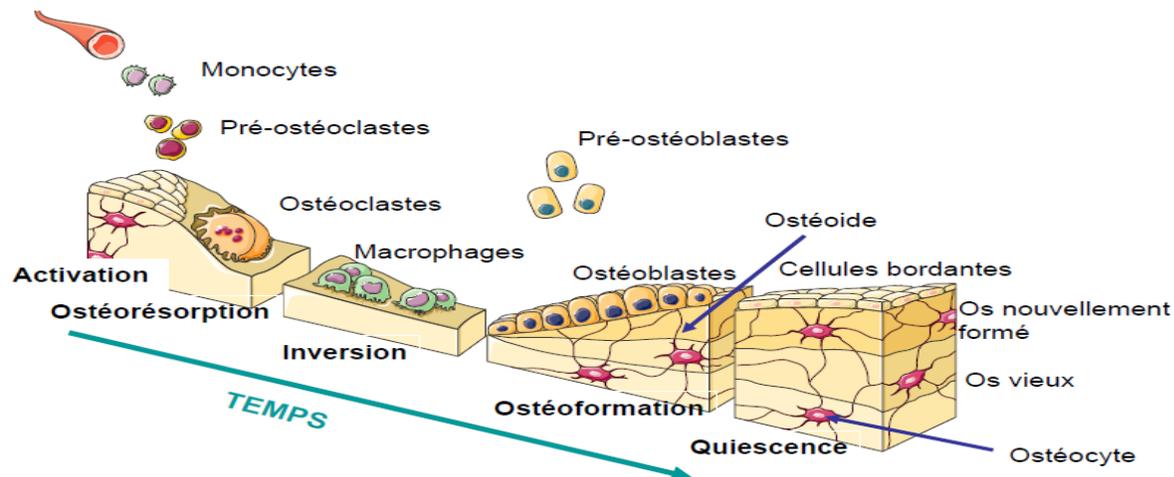


Figure 06 : Les différentes phases du remodelage osseux. (62)

1-11 Les différents types de maladies : (63)

- L'ostéoporose, qui équivaut à une diminution de la trame protéique sur laquelle se fixe le calcium, l'ostéomalacie.
- Le rachitisme.
- La maladie des os de verre.
- Les os trop denses comme la maladie de Paget.
- Les infections.
- Le sarcome d'Ewing une tumeur osseuse primitive maligne elle se présente au niveau cutané.
- Les ostéites qui sont des infections seulement de l'os.
- L'ostéomyélite : infection qui touche l'os et le centre de l'os « la cavité médullaire où se trouve la moelle osseuse ».
- L'ostéo-arthrites : infection qui touche l'os et le cartilage articulaire.
- Les problèmes vasculaires.
- Les ostéochondrites sont une anomalie de croissance de certaines parties de l'os.
- Les ostéonécroses sont équivalent à la mort d'une zone précise de l'os par interruption de la vascularisation, la plus fréquente est l'ostéonécrose de la tête.
- l'ostéosarcome est une élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales.

Chapitre 02 :
L'ostéosarcome

2-1 Description :

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente, deux fois plus que le chondrosarcome, sa localisation préférentielle est les métaphyses des os longs suivants : le fémur distal (40 %), le tibia proximal (16 %) et l'humérus proximal (15 %). (64)

Il s'agit de la tumeur maligne primitive de l'os la plus fréquente après le myélome (65), elle atteint le plus souvent le sujet jeune de sexe masculin avec un pic de fréquence autour de 16 et 18 ans. (65) (66)

2-2 Epidémiologie :

A- Fréquence :

L'ostéosarcome est une tumeur rare, le nombre d'ostéosarcome découverts par année en France est estimé entre 150 et 200 (67), l'ostéosarcome 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. (68)

B- Sexe :

L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin avec un sexe ratio de 1,5 à 2, ceci est probablement dû à une période de croissance osseuse plus prolongée, une corrélation entre la rapidité de la croissance osseuse et le développement de l'os expliquerait la survenue des ostéosarcomes à l'adolescence. (69)

C- Age :

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune, il est rare avant 10 ans et après 30 ans ; la fréquence maximale s'observe lors de la deuxième décennie, on note 80 % de cas d'ostéosarcomes chez l'adolescent (70), les ostéosarcomes survenant après 40 ans sont généralement secondaires, il existe un 2ème pic de fréquence dans la classe d'âge 50-60 ans dus à ces formes secondaires. (69)

D- 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, âgées de 16 ans. (71)

2-3 Physiopathologie :

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. (72)

Il existe un lien entre la croissance de l'individu et l'ostéosarcome induit par l'hormone de croissance GH (Growth Hormone), qui est une hormone plus présente en période de croissance d'un individu, GH agit par l'intermédiaire d'IGF 1 (Insulin-like growth factor1), qui stimule les l'ostéoblaste, si les ostéoblastes sont cancéreux, alors IGF 1 stimule le développement d'un ostéosarcome. (73)

Comme la plupart des tumeurs maligne, l'ostéosarcome présentent un risque de métastases, principalement au niveau des poumons, des os, plus rarement au niveau du cerveau, des ganglions et du foie (74), il existe une corrélation inverse entre le degré de différenciation et l'agressivité des tumeurs. (75)

2-4 Classification :

2-4-1 Les ostéosarcomes classiques (91 %) :

Ils sont intramédullaires et métastasent facilement.

A- Les ostéosarcomes les plus fréquents : 72 %

• L'ostéosarcome ostéoblastique :

C'est la moitié des formes classiques (76), le tissu sarcomateux est constitué 'ostéoblastes tumoraux (cellules polyédriques ou cubiques au noyau excentré et au cytoplasme basophile). (77)

• L'ostéosarcome chondroblastique :

Il représente 25 % des formes classiques (76), le contingent cellulaire prédominant est cartilagineux.

• L'ostéosarcome fibroblastique :

Il représente le dernier quart (76) des ostéosarcomes classiques, la prolifération est voisine des fibrosarcomes de haut grade, la production de tissu ostéoïde est faible.

B- Ostéosarcome télangiectasique : 4,2 %

Il réalise un aspect macroscopique anévrysmal, la lésion est lytique et expansive, déterminant de fréquentes fractures pathologiques (surtout au niveau fémoral). (78)

C- Ostéosarcome central de faible degré de malignité : 1,5 %

Il est constitué d'un champ fibroblastique, de travées de tissu ostéoïde et osseux, dans lesquelles s'intercalent des cellules fusiformes à atypies faibles. (79)

D- 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. (80)

E- Ostéosarcome à petites cellules :

C'est une forme très rare qu'on pouvait confondre autrefois, avec le sarcome d'Ewing, avant les données de la génétique moléculaire. (81) (82)

2-4-2 Les formes particulières d'ostéosarcomes (9 %) :

Ils ont une malignité inférieure à celle des formes profondes, ils peuvent traverser la corticale pour envahir la cavité médullaire :

A- Ostéosarcome juxtacortical : 65 %.

L'ostéosarcome juxta-cortical 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%. (80)

B- Ostéosarcome périosté : 25 %.

Il se développe sur la corticale de l'os et ne se voit pratiquement que chez l'adulte, il atteint les os longs, l'évolutivité serait moindre que l'ostéosarcome médullaire. (83)

C- Ostéosarcome de haut grade de surface : 10%

Il est très anaplasique et de très mauvais pronostic.

2-5 Anatomopathologie :

A- Macroscopiquement :

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 (72), l'ostéosarcome central de bas grade est une tumeur généralement bien limitée de consistance ferme ou scléreuse, faite d'alternance de tissu blanchâtre et grumeleux, la corticale est érodée dans sa portion endomédullaire, des trabécules sont parfois visibles. (84) (85) (86)



Figure 07 : Aspect macroscopique d'un ostéosarcome central de bas grade du fémur. (85)

B- microscopiquement :

L'examen histologique de l'ostéosarcome central de faible malignité associe habituellement des faisceaux de cellules fusiformes au sein d'un tissu conjonctif dense avec une atypie cellulaire minimale à modérée, un index mitotique faible et une formation ostéoïde en quantité variable. (87) (84) (88)

Des aspects variables de production osseuse sont observés dans l'ostéosarcome central de bas grade, certaines tumeurs contiennent des travées anastomosées irrégulières, ramifiées et incurvées en calligraphie chinoise qui simulent l'aspect d'os tissé ou fibreux présent dans la dysplasie fibreuse. (89) (90) (91) (92)

D'autres contiennent des quantités importantes d'os présents sous forme de longues travées allongées d'os lamellaire ressemblant à un ostéosarcome parostéal. (87) (91)

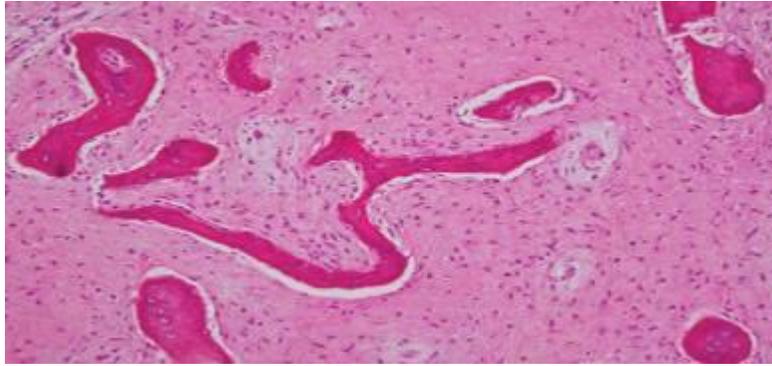


Figure 08 : Microscopie d'un ostéosarcome central de bas grade montrant des travées osseuses irrégulières entourés d'un stroma de cellules fusiformes imitant une dysplasie fibreuse (hematoxylin–eosin–safran (HES) x200). (93)

2-6 La biogenèse des ostéosarcomes :

2-6-1 Facteurs environnementaux :

A- Exposition aux radiations :

Il existe des contaminations professionnelles par les radiations (plutonium, radium, strontium) qui sont à l'origine d'ostéosarcomes et des ostéosarcomes radio-induits par des traitements médicaux, ces ostéosarcomes radio induits ont une incidence de 0,1%, ils apparaissent après une exposition moyenne de 25 à 72 grays et après un délai moyen de 13 ans d'exposition. (94)

B- La chimiothérapie :

L'incidence des ostéosarcomes est plus élevée après un traitement intensif chez l'enfant pour une leucémie aigüe, les médicaments en cause sont le cyclophosphamide, melphalan, la procarbazine et les anthracyclines. (95)

C- Dégénérescence maligne des lésions osseuses bénignes :

Certaines tumeurs bénignes (dysplasie fibreuse polyostotique et parfois maladie des exostoses multiples) peuvent dégénérer en ostéosarcomes. (69) (96)

D- 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. (95)

2-6-2 Facteurs génétiques :

Plusieurs maladies héréditaires sont associées avec une augmentation du risque de développer un ostéosarcome, les principales maladies concernées sont :

A- Le rétinoblastome bilatéral :

Il est dans sa forme bilatérale, associé à un risque accru d'ostéosarcome, ceci étant dû aux mutations du gène Rb, suppresseur de la tumeur située sur le chromosome 13. (97)

B- Le syndrome de Li-Fraumeni:

Le deuxième gène fréquemment muté est le gène P53 suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17, les premières mutations du gène P53 sur des lignées cellulaires ont été décrites dans le syndrome de Li Fraumeni, le gène a un rôle primordial dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose après un évènement génotoxique, une étude du Memorial Sloan Kettering Hospital met en évidence une surexpression de P53 dans environ 30% des cas. (98)

C- Le syndrome de Bloom. (99)

D- Le syndrome de Rothmund- Thomson. (99)

E- La maladie des exostoses multiples. (99)

2-7 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.

A- La douleur :

Est le signe clinique majeur elle est volontiers nocturne, continue et lancinante, elle devient intense et rebelle aux antalgiques. (69)

B- La tuméfaction locale :

Elle survient rapidement après l'apparition des douleurs, surtout au niveau des os superficiels. Elle peut s'accompagner d'une limitation des amplitudes articulaires. (69)

L'augmentation de la chaleur locale, témoin de l'inflammation est inconstante, la peau est chaude, luisante, rouge, avec une circulation collatérale importante.

C- La fracture pathologique :

Moins de 10% des ostéosarcomes sont révélés par une fracture pathologique à l'occasion d'un traumatisme minime. (69)

D- Les signes généraux :

Ils sont présents dans les formes métastatiques, ce sont : l'amaigrissement, l'asthénie, l'anémie, l'insuffisance respiratoire, environ 15 % des ostéosarcomes sont diagnostiqués au stade métastatique.

2-8 Diagnostic :

Le diagnostic du sarcome osseux n'est pas l'affaire d'un seul examen mais plutôt d'un faisceau d'arguments, repose sur les méthodes d'investigations complémentaires (61) et l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de l'imagerie médicale. (53)

2-8-1 Radiographie :

Elle permet la plupart du temps d'évoquer le diagnostic, les signes radiologiques peuvent varier en fonction du type histologique de la tumeur, certaines tumeurs sont complètement ostéolytiques, d'autres sclérosantes. Dans la pratique, il existe (98) :

- a) la forme mixte à tendance condensante (ostéosarcome classique)
- b) la forme ostéolytique pure.

a- La forme mixte:

La lésion est caractérisée par un remaniement de densité de la métaphyse, cette zone est remplacée par une plage de condensation plus ou moins étendue, dont les limites dépassent généralement 6cm, les limites de la lésion sont floues et imprécises, les trabécules normales de l'os sont remplacées par des zones de destructions osseuses (formes ostéolytiques), on observe soit une zone opaque due à des dépôts d'os néoformé plus ou moins condensante (forme ostéocondensante), soit le plus souvent une alternance de zones d'ostéolyse et d'ostéocondensation. (98)

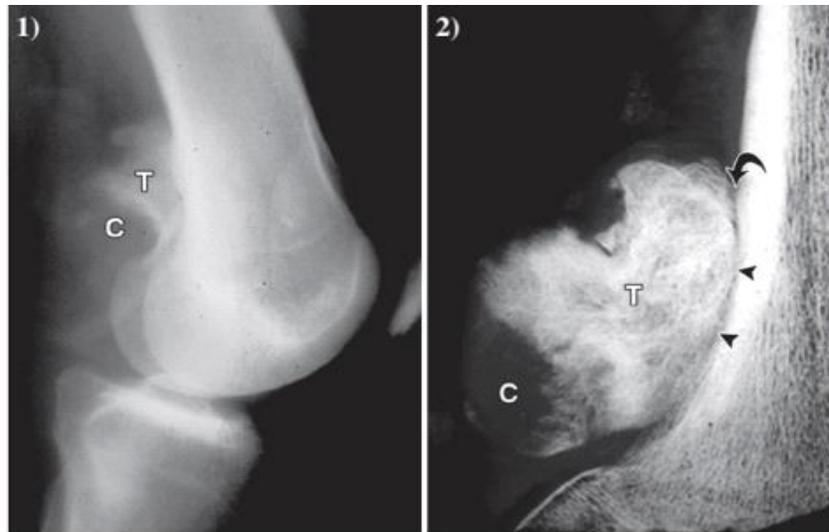


Figure 09 : Ostéosarcome parostéal du fémur distal chez un homme de 29 ans. Une radiographie du genou (1), la radiographie (2). (100)

b - La forme ostéolytique:

Elle se caractérise par une lacune radio transparente souvent supérieure à 6 cm, les bords sont vermoulus et imprécis, les fractures pathologiques sont peu fréquentes dans cette forme, le diagnostic est évident mais, il est plus difficile d'éliminer le sarcome d'Ewing ou le chondrosarcome. (98)

2-8-2 Les scintigraphies :

La scintigraphie au Technétium 99 m montre une fixation accrue du traceur par la tumeur, elle est utile pour le bilan d'extension local au niveau de l'os, la fixation osseuse du Technétium est proportionnelle au flux vasculaire et à l'activité cellulaire ce qui explique la grande sensibilité de l'examen mais son manque de spécificité. (101)

D'autres traceurs sont utilisés : la scintigraphie au Thallium 201 est plus sensible, et plus spécifique que la scintigraphie au Technétium 99 m, elle pourrait être utilisée pour son intérêt prédictif de la réponse à la chimiothérapie préopératoire. (102) (103) (104)

2-8-3 L'imagerie par résonance magnétique nucléaire « IRM » :

C'est actuellement la meilleure exploration pour compléter les radiographies osseuses, contrairement au scanner, aucune radiation n'est utilisée, elle permet d'étudier les rapports avec la plaque de croissance, avec les pédicules vasculo-nerveux et l'extension intra articulaire, et permet d'étudier la tumeur dans les 3 plans de l'espace : coronal, sagittal et axial. (98)

2-8-4 La tomодensitométrie « TDM » :

La TDM, qui a précédé historiquement l'IRM, garde toujours son intérêt, localement surtout, pour permettre des reconstructions tridimensionnelles des lésions tumorales.

Elle est en revanche bien supérieure pour étudier l'extension de la tumeur dans les parties molles adjacentes et dans l'os, de plus, elle permet de bien visualiser les pédicules vasculo-nerveux. (98)

2-9 Le traitement :

2-9-1 La chirurgie :

La chirurgie est le traitement de base des ostéosarcomes, pour décider de la meilleure technique chirurgicale à employer, il faut : la localisation de la tumeur, son profil évolutif, le grade histologique, l'âge. (105)

Lorsqu'un traitement néo adjuvant a été décidé, l'intervention chirurgicale a lieu trois semaines après la dernière cure de chimiothérapie. (105)

William F. Enneking a eu le grand mérite de proposer un système de classification qui a fait de grands progrès dans la compréhension de la résection et qui facilite la lecture des résultats des différentes équipes (106), quatre grands types de résection étaient décrits :

Chirurgie intralésionnelle: c'est le curetage ; on pénètre délibérément dans la tumeur que l'on évite de l'intérieur, le risque est bien sûr de réaliser une exérèse incomplète, ce geste est donc réservé à certaines tumeurs bénignes. (107)

Chirurgie marginale : le plan de dissection se situe à faible distance de la tumeur, dans le tissu réactionnel, qui est pratiquement toujours un tissu dont l'origine est dans les tissus sains qui ont limité la tumeur. (107)

Chirurgie large : c'est -à-dire dont tous les plans de coupe étudiés sont en zone saine, mais en restant dans le même compartiment, cette résection reste une résection intra-compartimentale. (107)

Chirurgie radicale : la résection est faite en extra-compartimental l'exérèse concerne le compartiment tumoral dans son entier, sans y pénétrer ; il peut s'agir par exemple, d'une fémoréctomie totale pour un ostéosarcome de la métaphyse inférieure, ou d'une amputation de la cuisse pour une tumeur du tibia étendue aux parties molles adjacentes, elle représente le traitement chirurgical le plus sûr, même en l'absence de traitement adjuvant. (107)

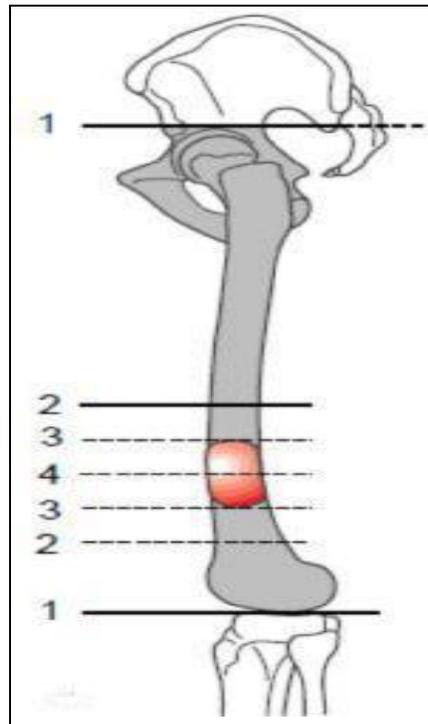


Figure 10 : Types de résections selon Enneking.

1 : radicale - 2 : large - 3 : marginale – 4 : intralésionnelle.

2-9-2 La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses et 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.

En effet, le protocole repose sur une poly-chimiothérapie pré et post- opératoires. (61)

La chimiothérapie préopératoire ou néoadjuvante se développe à la fin des années 1977 au Memorial Sloan Kettering Hospital, le but est de stopper l'évolution métastatique de la maladie pendant la période nécessaire à la réalisation d'une prothèse "sur mesure" afin de faire bénéficier le patient d'une chirurgie conservatrice. (108)

A partir de 1974, différentes équipes utilisent, après l'amputation, des chimiothérapies, dites adjuvantes ou postopératoire, ces chimiothérapies sont réalisées immédiatement après la chirurgie et associent une ou plusieurs drogues, leur but est de traiter la maladie métastatique potentiellement présente. (98)

Les avantages de ces protocoles sont : l'exérèse rapide de la tumeur primitive, le faible risque de créer des résistances à la chimiothérapie. (98)

Les inconvénients sont une chirurgie conservatrice difficile, une absence de preuve histologique de l'efficacité de la chimiothérapie et la possibilité de dissémination pendant l'intervention tumorale. (98)

L'étude MIOS (Multi-Institutional Osteosarcoma Study), présenté à VIENNE en 1995 et menée de juin 1982 à août 1984 sur 125 patients de 5 à 40 ans dont 36 ont moins de 12 ans, montre que la chimiothérapie postopératoire a démontré sa supériorité quant à la survie des patients, elle montre une survie à 6 ans de 11 % dans le groupe chirurgie contre 61 % dans le groupe chirurgie suivie d'une chimiothérapie, dans cette même étude, 32 % du groupe chimiothérapie présentent une récurrence contre 88 % dans le groupe chirurgie seule. (109) (110)

Sur la base des résultats de la recherche clinique, en monothérapie, les plus molécules les plus performantes sont (111) :

- Le méthotrexate à hautes doses ((8 à 12 g/m²), souvent administré avec son antidote, l'acide folinique.
- L'adriamycine (doxorubicine).
- L'ifosfamide.
- Le cisplatine.
- A un degré moindre, l'étoposide, la bléomycine, le cyclophosphamide et la dactinomycine
Peuvent être proposés.

En polychimiothérapie, le protocole standard est maintenant une association doxorubicine + méthotrexate (MAP) + cisplatine qui est supérieur au doublet doxorubicine + cisplatine, la durée du traitement varie entre 6 et 12 mois. (111)

2-9-3 La radiothérapie :

La radiothérapie est l'utilisation de rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier, c'est un traitement locorégional car l'irradiation ne peut toucher que les cellules cancéreuses dans la zone traitée. (112)

Contrairement à la chirurgie et la chimiothérapie, la radiothérapie (RTE) a peu de place dans la prise en charge des ostéosarcomes, vu leur relative radiorésistance.

Avant l'introduction de la chimiothérapie dans les années 1970, la radiothérapie faisait partie du traitement local afin d'éviter l'amputation, à cause des particularités radio biologiques de l'ostéosarcome, les doses d'irradiation nécessaires étaient élevées (65 à 75 Gray) et pouvaient entraîner des complications trophiques à long terme. (113) (114)

Les indications de la radiothérapie sont actuellement peu nombreuses (113) (114) :

- Soit une irradiation préopératoire avant une chirurgie conservatrice en complément de la chimiothérapie, la dose préconisée est alors 30 grays en 3 semaines.
- Soit une irradiation exclusive pour les tumeurs très volumineuses et anaplasiques, pour les tumeurs déjà métastasées.
- Soit la radiothérapie pulmonaire prophylactique : son objectif est l'irradiation à dose tolérable (15 et 20 Gray) de la totalité des champs pulmonaires en vue de détruire les métastases infra cliniques qui s'y trouvent. En raison de la radiorésistance de ces lésions, d'autres techniques ont pu être évaluées, certaines utilisant des neutrons, des ions lourds ou encore la radiothérapie préopératoire ou la radiothérapie conventionnelle avec des radio-sensibilisants, avec des résultats intéressants mais pouvant entraîner des séquelles trophiques parfois importantes. (113) (114)

2-9-4 L'immunothérapie :

L'immunothérapie génique du cancer vise à induire ou à amplifier la réponse immunitaire de l'hôte contre les cellules cancéreuses. (115)

Le mifamurtide (muramyl tripeptide phos phatidyl ethanolamine, MTP-PE) est un dérivé totalement synthétique du muramyl dipeptide (MDP), plus petit composant du BCG, actif par voie injectable en perfusion intraveineuse, c'est l'équivalent d'un composant naturel des parois cellulaires de *Mycobacterium sp*, ce médicament est un immunostimulant dont l'objectif est de stimuler les défenses naturelles pour les amener à rejeter la tumeur. (116)

La dose de mifamurtide recommandée pour l'ensemble des patients est de 2 mg/m² de surface corporelle, elle doit être administrée deux fois par semaine à 3 jours d'intervalle minimum pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires, soit un total de 48 perfusions en 36 semaines, des effets secondaires sont possibles, les problèmes respiratoires seront prévenus par l'administration prophylactique de médicaments bronchodilatateurs, une neutropénie transitoire peut être observée, des réactions inflammatoires indésirables sont parfois observées. (116)

Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome car ils ciblent les antigènes exprimés par les cellules tumorales en bloquant la signalisation de facteurs de croissance.

IL-1, IL-6, IL-17 et le TGF- β sont des cytokines impliquées dans la voie de signalisation RANKL-RANK, en plus elles jouent un rôle important dans la biologie osseuse et le système immunitaire ce qui leur permet d'être des cibles intéressantes. (75)

D'autres molécules du système immunitaire ont aussi leurs importances, elles sont utilisées dans la restauration de la sensibilité des cellules tumorales au système immunitaire tel que : l'ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4). (75)

2 9-5 Autres traitements :

- Les micros RNA :

Les miRNA sont utilisés dans les nouvelles stratégies thérapeutiques d'ostéosarcome (53) (117), les molécules anti-RNA inhibent les oncomirs surexprimés, par ailleurs, miRNA sont inhibés au cours de la tumorigenèse par la réintroduction des miRNA sous forme siRNA dans le but de réprimer les oncogènes cibles. (117)

- Inhibiteurs des tyrosines kinases :

Dans une cellule cancéreuse, les récepteurs de la tyrosine kinase sont mutés ce qui provoque une sur activation des voies de signalisation précisément Phosphatidyl Inositol 3 Kinase (PI3K), Cette mutation dérégule la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, le métabolisme glucidique, et dans le but d'empêcher la tumorigenèse, des inhibiteurs actifs sur les récepteurs mutés ont été développés (61):

Inhibiteur du récepteur Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R), Inhibiteur de mammalian Target of Rapamycin (mTOR), Inhibiteurs des protéines impliquées dans le cycle cellulaire : " Dinacicbib (inhibiteur des CDK)- MLN8237 (inhibiteur de Aurora A)- B12536 (Inhibiteur de PLK-1 Polo-like Kinase1)- Mutlism-3 (Inhibiteur de MDM2)", Inhibiteurs de la résistance à la mort cellulaire : Le LCL161 mime Second Mitochondria derived Activator of caspase (SMAC) et le Suromine (inhibiteur de la télomérase). (61)

- l'Halofuginone :

l'Halofuginone est une molécule qui possède un effet anti-tumoral et anti-métastatique dans l'ostéosarcome car il cible à la fois les cellules tumorales et leurs environnements, elle bloque le cercle vicieux et elle inhibe la voie de signalisation du TGF- β dans l'ostéosarcome, elle induit aussi l'apoptose caspase-3 dépendante dans les cellules d'ostéosarcome et elle affecte le remodelage osseux associé à la tumeur en inhibant l'ostéolyse tumorale, le rôle de Halofuginone dans l'inhibition de l'angiogenèse est dû à l'inhibition de la taille des vaisseaux sanguins au sein de la tumeur. (75)

Matériel et méthode

1-Objectifs :

L'objectif général est d'étudier les différents types des tumeurs osseuses prises en charge dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine (CHUC).

L'objectif spécifique est :

-D'évaluer la fréquence des tumeurs osseuses dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHUC,

-D'identifier les formes anatomopathologiques rencontrées et d'évaluer le résultat des traitements institués.

-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 diagnostic de cette tumeur au niveau du service d'orthopédie du CHUC.

- **Nature de l'étude :**

C'est une étude rétrospective qui décrit les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses chez différents sujets.

- **Echantillonnage :**

L'étude rétrospective se base sur le traitement de 60 dossiers au service d'orthopédie du CHUC.

- **Le cadre d'étude :**

L'enquête s'est déroulée au niveau du service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHUC.

- **Période d'étude :**

L'étude s'est étendue sur une période de 1mois.

- **Population d'étude :**

L'étude a été portée sur les patients porteurs de tumeur osseuse vus aux services durant notre période d'étude.

- **Les critères d'inclusion :**

Ils étaient inclus dans cette étude tous les patients vus au service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital, qui présentaient une tumeur osseuse suspectée à la radiographie et confirmée par anatomie pathologie dont nous avons suivi le traitement et l'évolution pendant la durée de cette étude.

- **Les critères d'exclusion :**

L'étude a trouvé des malades aux dossiers incomplets, des malades ayant été perdus de vue et des malades évacués ailleurs.

- **Collecte des données :**

Le recueil des données a été fait à partir des fiches d'enquête, de registre de consultation externe et les dossiers de consultation et de suivi post- opératoire des malades.

- **Traitement et analyse des données :**

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels Excel 2007 ANASTAT.

Résultats et Discussion

1-Résultats :

1-1 Répartition des patients selon l'âge :

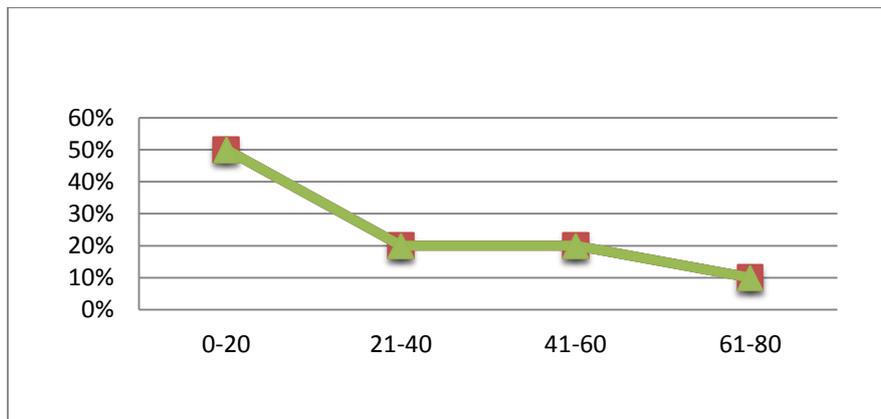


Figure 11 : Répartition des patients présentant un ostéosarcome selon l'âge.

- L'ostéosarcome est plus fréquent chez les enfants en croissance et les jeunes adolescents entre **5-20 ans (50 %)**.
- Touche aussi les sujets âgés mais d'un faible pourcentage par rapport au sujets jeunes (**10%-20%**).

1-2 Répartition des patients selon le sexe :

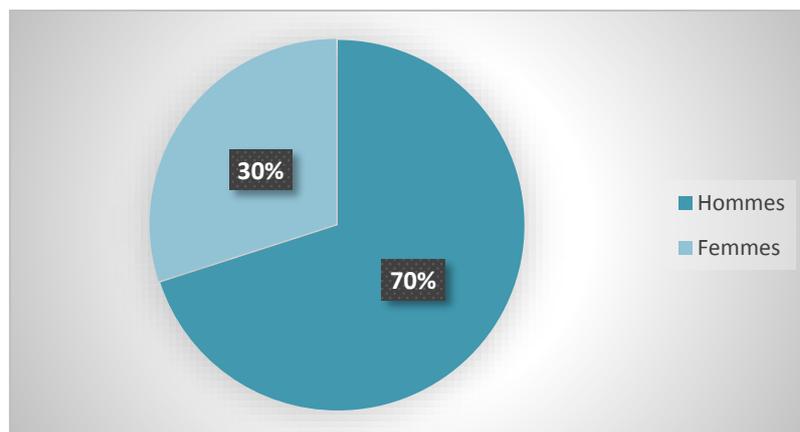


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

- On constate une prédominance masculine dans la répartition de l'ostéosarcome avec une fréquence de **(70%)** par rapport au sexe féminin **(30 %)**.

1-3 Répartition des patients selon la profession :

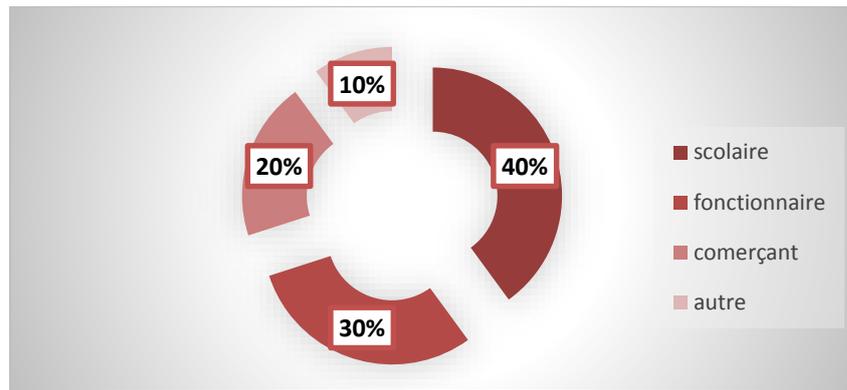


Figure 13 : Répartition des patients selon la profession.

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

1-4 Répartition des patients selon le siège de la tumeur :

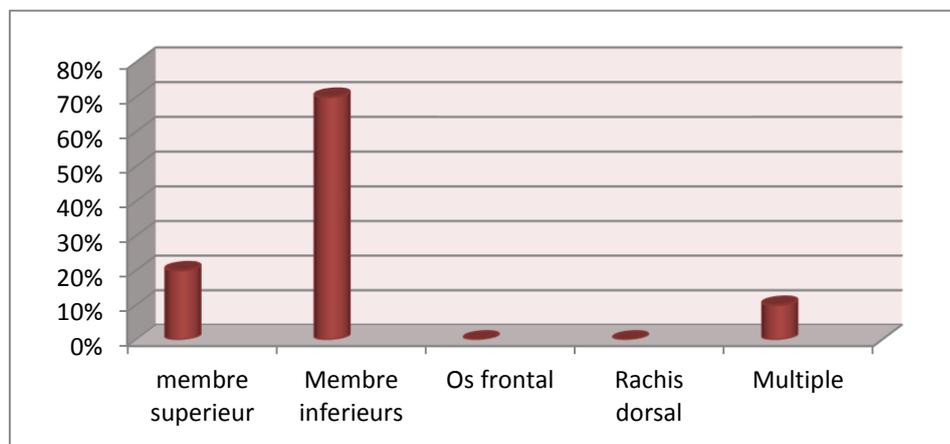


Figure 14 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur.

- Les membres inférieurs représentent le siège de prédilection de l'ostéosarcome avec une fréquence de **70%**.
- Les membres supérieurs arrivent à la seconde place avec une fréquence de **20%**.
- Les autres os comme le tronc, la tête et le coup, 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.

1-5 Répartition selon le siège au niveau du membre supérieur :

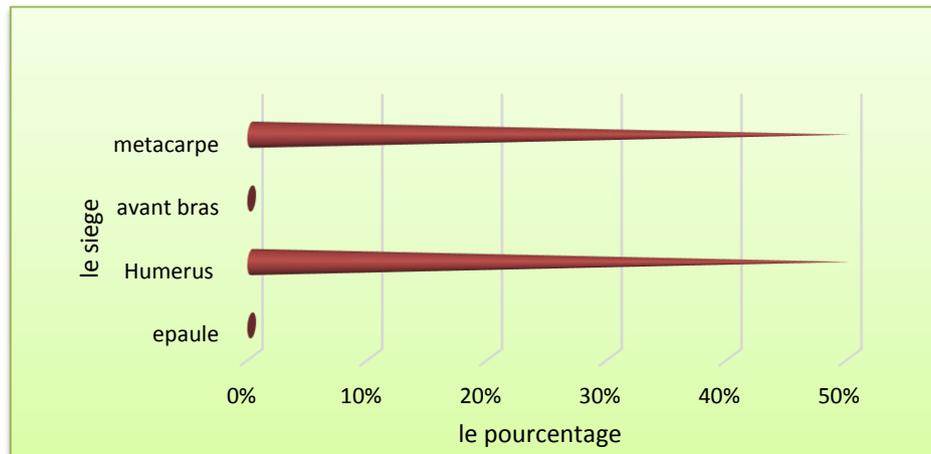


Figure 15 : Répartition selon le siège au niveau du membre supérieur.

- Dans cette série, 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 marqué la présence des cas d'ostéosarcome.

1-6 Répartition selon le siège au niveau du membre inférieur :

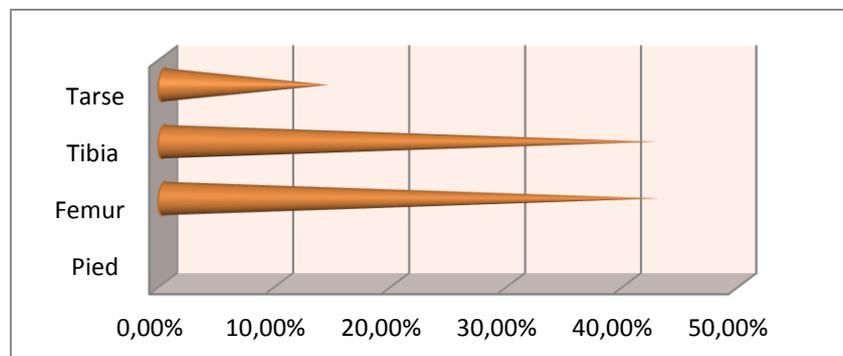


Figure 16 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur au niveau du membre inférieur.

- Au membre inférieur, le fémur est le siège électif de l'ostéosarcome (**42.85%**) et le tibia (**42.85%**).
- L'atteinte du tarse, n'a été relevée que dans un seul cas, ne donnant ainsi qu'une fréquence de **14.28 %**.

1-7 Répartition des patients selon les manifestations cliniques :

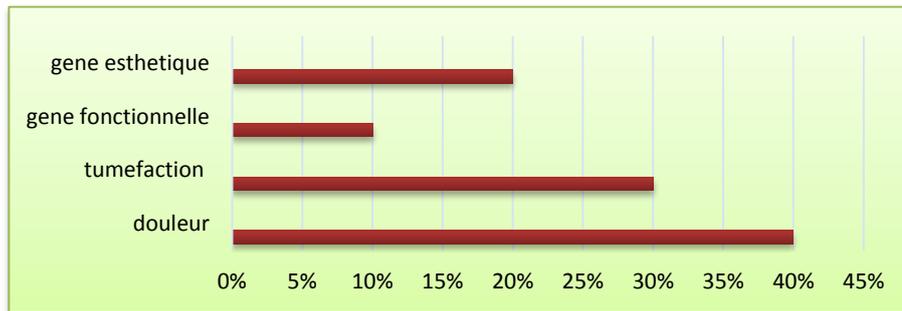


Figure 17 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

- Le maître symptôme de l'ostéosarcome reste **la douleur**, présente presque chez la totalité de nos patients 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 fonctionnels arrivent à la dernière place avec une fréquence de **10%**.

1-8 Répartition des patients selon le traitement :

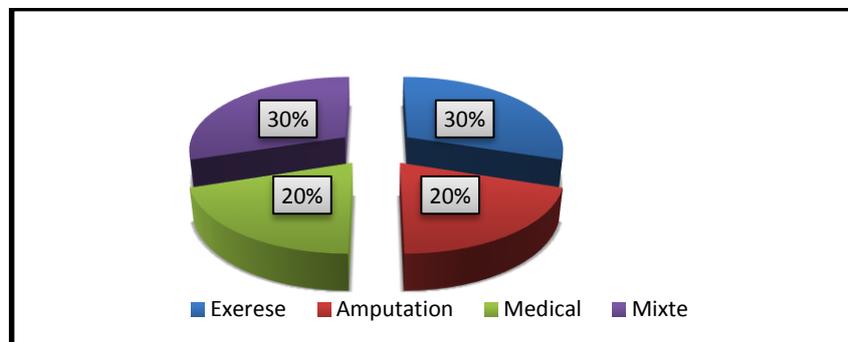


Figure 18 : Répartition des patients selon le traitement.

- Malades ont bénéficié d'une exérèse de leur tumeurs (**30%**), tandis que **20%** aussi des malades ayant soit une amputation soit une chimiothérapie, les **30%** restant ont subis une intervention médicale mixte.
- Suivant la taille et l'endroit de la tumeur, le médecin peut décider d'avoir recours à la chirurgie en ôtant le maximum de la lésion de l'os, sinon la chimiothérapie aussi a fait ses preuves surtout durant ces dernières années, elle vise l'élimination des cellules cancéreuses non éliminées par l'exérèse, et parfois une amputation est nécessaire pour se débarrasser complètement de la tumeur.

1-9 Répartition des patients selon la nature de la tumeur :

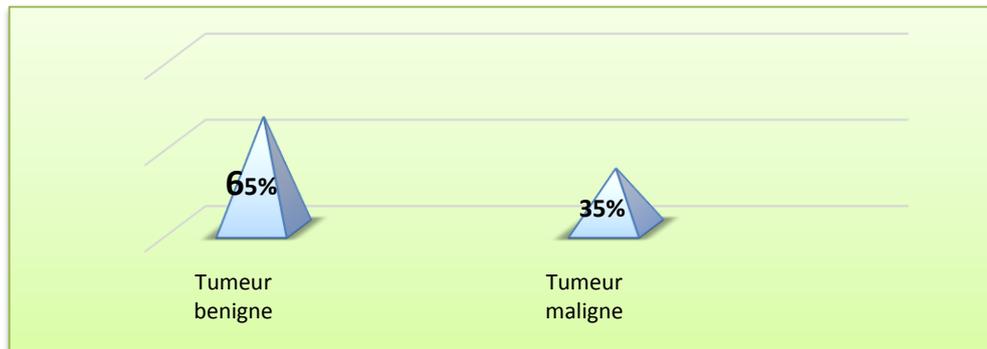


Figure 19 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la nature de la tumeur.

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

1-10 Répartition des patients selon les résultats anatomo-pathologiques :

<i>Le type anatomo-pathologique</i>		<i>Nombre</i>	<i>POURCENTAGE</i>
Bénin	ostéome	12	20%
	Ostéochondrome	8	13.33%
	Chondroblastome	6	10%
	Dysplasie fibreuse	4	6.66%
	Kyste aneurysmal	2	3.33%
	Angiome	1	1.66%
	Tumeurs à cellule géante	1	1.66%
Malin	ostéosarcome	10	16.70%
	Chondrosarcome	9	15%
	Métastase osseuse	5	8.33%
	fibrosarcome	5	3.33%

Tableau 01 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologiques.

Dans cette série on note la présence de deux catégories des tumeurs osseuses bénignes et malignes.

Dont les tumeurs osseuses bénignes regroupent les types suivants :

- 12 malades représentent un ostéome qui prédomine avec une fréquence de **20%** dans les tumeurs osseuses bénignes puis l'Ostéochondrome de **13.33%**. Les autres types des tumeurs apparaissent mais avec des pourcentages moins élevés comme pour Dysplasie fibreuse de **6.66%** et les tumeurs à cellule géante de **1.66%**.

Alors que les tumeurs osseuses malignes regroupent les types suivants :

- Une prédominance de l'Ostéosarome 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%**.

1-11 Répartition des patients selon le type radiologique photocopieuse :

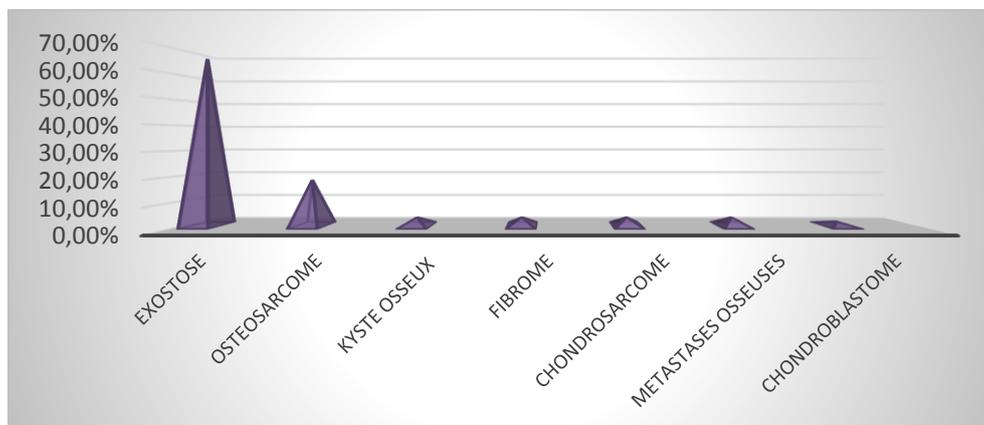


Figure 20 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le type radiologique photocopieuse.

- Nos malades ont dans leur totalité des clichés de radiographie standard dans leurs dossiers médicaux.
- **66.66%** des cas possèdent une exostose, alors que **18.33%** des cas possèdent un ostéosarcome.
- Les kystes osseux, le fibrome, le chondrosarcome et les métastases osseuses représentent chaque un **3.33%** des cas obtenus dans notre série.
- Le chondroblastome ne représente que **1.66%** des cas.

2-Discussion des résultats :

2-1 Aspects épidémiologiques des tumeurs osseuses :

Les études épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'O. Ndour et al en 2013 (118) montrent que les tumeurs osseuses malignes forment des entités et que l'ostéosarcome est la tumeur la plus fréquente des tumeurs malignes primitives.

En plus, l'ostéosarcome survient chez les enfants entre 8 et 15 ans. La prédominance masculine est élevée.

Dans notre étude, les tumeurs osseuses touchent les enfants de moins de 20 ans dont la moyenne est 10 ans, avec une prédominance masculine. Les scolarisés présentent 40% par rapport aux d'autres patients. Cela explique la fréquence et le pic d'âge des enfants et les jeunes adultes touchés par la tumeur osseuse.

Dans la même littérature, la localisation préférentielle des ostéosarcomes sont le genou 87,5%, des cas avec au premier plan l'extrémité inférieure du fémur 81,25%.

Dans notre étude, le fémur est le siège de la tumeur osseuse le plus fréquent, il représente 42.85% des localisations de ce type des tumeurs suivi du tibia de 42.85%.

Des travaux menés par K. Ando et al en 2013 (119) montrent que le sarcome d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse la plus répandue chez les enfants et les jeunes adultes, avec une malignité agressive à fort potentiel de métastases.

2-2 Aspects diagnostiques des tumeurs osseuses :

Les patients sont adressés vers la structure hospitalière de référence devant la douleur, ce motif de consultation est identique à celle des travaux de M. HERNANDEZ en 2013 (120).

Dans les travaux d'O. Ndour et al en 2013 (118), le motif de consultation est l'augmentation importante de volume de tuméfaction.

Dans notre étude, la douleur est le motif de consultation pour la plupart des patients suivis de la tuméfaction.

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont nombreux. D'autre part, la présentation clinique des tumeurs osseuses n'est pas spécifique. La douleur, l'enflure et l'inconfort général sont les symptômes les plus courants. (118)

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 le nôtre tel n'est pas le cas. En effet le premier niveau de difficulté est le retard diagnostique qui a une forte répercussion sur la prise en charge thérapeutique.

Nos études montrent que les gênes fonctionnelles et les gênes esthétiques font aussi partie du motif de consultation.

Il est désormais admis que, les analyses biologiques sont nécessaires. L'utilisation de marqueurs osseux dans les tumeurs malignes permet un diagnostic précoce et un début rapide du traitement.

Dans la présente étude de Neerav Shukla et al en 2013 (121), les défis liés à l'identification et à la validation des biomarqueurs cliniquement pertinents dans les sarcomes d'Ewing soulèvent un obstacle important à l'individualisation de la thérapie dans tout cancer rare.

Récemment, Francesco R et al en 2017 (122) montrent que les marqueurs moléculaires PINP, OPG, Sialoprotéine osseuse (BSP), Phosphate alcaline spécifique (BSAP) augmentent la précision du diagnostic et aident à subtyper les tumeurs osseuses.

Les constatations de Timothy N et al en 2016 (123) qui tentent d'expliquer les mécanismes des métastases sont provoquées par les micro-environnements de la tumeur.

Ces derniers comprennent des composants cellulaires et non cellulaires. Cependant, la matrice extracellulaire fournit des signaux structuraux de soutien de signalisation aux cellules. Un groupe particulier de molécules associées à la matrice extracellulaire connu sous le nom de protéines matrice cellulaires modulent les aspects multiples de la

biologie tumorale, y compris la croissance, la migration, l'invasion, l'angiogenèse et la métastase. Ces protéines sont également importantes pour la fonction normale dans l'os en régulant la formation des os et la résorption osseuse.

2-3 Aspects thérapeutiques des tumeurs osseuses :

L'amputation est l'option thérapeutique principale et standard pour les patients atteints de l'ostéosarcome. (121)

Dans les travaux de M. HERNANDEZ en 2013 (120), l'exérèse reste le seul traitement efficace.

Les modalités du traitement sont aujourd'hui parfaitement codifiées, et font appel à des protocoles nationaux voire européens. 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. Ce protocole n'a pu être réalisé dans notre étude que chez deux patients.

Dans notre étude, les patients ont subi des traitements différents, la majorité des patients présentant des tumeurs osseuses sont traités par une exérèse, d'autre ont subi une amputation ou un traitement mixte constitué de la chirurgie et de la chimiothérapie.

Ce multiple traitement est expliqué par l'état avancé ou non de la tumeur osseuse ainsi que la taille de la tumeur.

Cependant, le but du traitement est d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de la survie mais, les complications post opératoire sont multiples.

Plusieurs complications sont causées par l'amputation : la nécrose de la plaie, l'infection chez les enfants (119), et le taux de survie diminue avec l'évolution post thérapeutique.

Conclusion

Conclusion :

L'ostéosarcome est une pathologie qui atteint souvent le garçon après l'âge de 8 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 fait 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. Weiner S., Wagner H.D. The material bone: structure-mechanical function relations. Annual Review of Materials Science. 1998, Vol. 28, 1, pp. 271-298.
- 2- Chappard D., Chapurlat R. L'ostéoporose : mieux la comprendre pour mieux la traiter. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2009. p. 135.
- 3- Glorieux F.H., Pettifor J.M., Jüppner H. Pediatric Bone: Biology & Diseases. 2ème. London : Academic Press, 2012. p. 853.
- 4-Thomas T., Martin A., Lafage-Proust M.-H. Physiologie du tissu osseux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-002-B-10, 2008.
- 5-Tortora D, 2010, Principes d'anatomie et de physiologie,ed de boeck.
- 6- Guay, Michel (2005). « Généralités sur l'os » (chap. 2), dans Anatomie fonctionnelle de l'appareil locomoteur : os - articulations - muscles, sur le site Google Books, p. 34. Consulté le 20/04/2020.
https://books.google.dz/books?id=eJRtglCzhcIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- 7- 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.
- 8- P. Pastoureau, "Physiologie du développement du tissu osseux", INRA Productions Animales 1990, 3, [4], 265-273 p
- 9- Peretti F., Maes B. Manuel d'anatomie générale avec notions de morphogénèse et d'anatomie comparée : introduction à la clinique. Paris : Ellipses, 2010. p. 331.
- 10- Tortora G.J., Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. Bruxelles : De Boeck, 2009. p. 704.
- 11- Ross J.S., Waugh A., Grant A. et al. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 11ème. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. p. 520.
- 12- Heymann D, Lepreux S. 2008. Histologie-bases fondamentale. Omniscience.
- 13- Lüllmann-Rauch R. Histologie. Bruxelles : De Boeck, 2008. p. 679.
- 14- Laroche M. Circulation intraosseuse : de la physiologie à la pathologie. Revue du rhumatisme. 2002, Vol. 69, 5, pp. 484-491.
- 15- Levasseur R. Le système nerveux sympathique est un médiateur des contraintes mécaniques dans le tissu osseux. Revue du rhumatisme. 2003, Vol. 70, 12, pp. 1100-1104.

- 16- Robey P.G. and Boskey A.L. (2003) Extracellular Matrix and Biomineralization of Bone. Edt: Murray, J.F. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, fifth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. pp.38-46.
- 17- T.J. Wess, Collagen Fibrillar Structure and Hierarchies in Collagen: structure and mechanics. Ed. P. Fratzl. New-York: Springer 2008.
- 18- Collagen: structure and mechanics. Ed. P. Fratzl. New-York: Springer 2008.
- 19- ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K, WATSON J.D., Jonctions cellulaires, adhérence cellulaire et matrice extracellulaire. In: Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K, Watson J.D. et al. Biologie Moléculaire de la Cellule. 3e Edition. Médecine-Sciences, Flammarion : Paris, 1995, 949-1010.
- 20- Swaminathan R. 2001. Biochemical markers of bone turnover.ClinChimActa. 313(1-2); 95-105.
- 21-Robey P B, A. (2008) The composition of bone. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism; Seventh Edition: 32-38.
- 22- Vernejoul M.C., Marie P. Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008. p. 370.
- 23- Jean-Michel André, Martin Catala, Jean-Jacques Morère, Estelle Escudier, Georges Katsanis et Jacques Poirier "Histologie : les tissus", Service d'Histologie - Embryologie, Site Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, mise à jour : 14 janvier 2008.
- 24- Delmas PD, Hardy P, Garnero P and Dain M. (2000) Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. Bone; 26: 553-60.
- 25- Young M.F. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. Osteoporosis international. 2003, Vol. 14, 3, pp. 35-42.
- 26- Forbes G. S., McLeod R. A. Hattery R .1977. Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma. American journal of Roentgenology. 129 (1); 61-66.
- 27- BANKS W.J. Supportive Tissues – Bone. In: Banks W.J., Applied Veterinary Histology, 3rd Edition. Mosby Year Book Inc: Baltimore, 1993a, 107-126.
- 28- Owen M (1980) The origin of bone cells in the postnatal organism. Arthritis Rheum 23, 1073.
- 29- Baron R. (2003) General Principles of Bone Biology. Edt: Murray, J.F. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, fifth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. pp. 1-8.

- 30- TOPPETS.V, PASTORET.V, DE BEHR.V, ANTOINE.N, DESSY.C, GABRIEL.A, "Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux",FORMATION CONTINUE ARTICLE DE SYNTHESE Manuscrit déposé le 14/07/2003 Ann. Méd. Vét., 2004, 148, 1-13.
- 31- BARON R., NEFF L., TRAN Van P., NEFUSSI J.R., VIGNERT A., 1986. Kinetic and cytochemical identification of osteoclast precursors and their differentiation into multinucleated osteoclasts. Am. J. Pathol., 122, 363-378.
- 32- PRINC.G, PIRAL.T. Chirurgie osseuse pré-implantaire. Mémento. Paris : Cdp, 2008.
- 33- Baron R. (2001) L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. Médecine/science 17: 1260-1269.
- 34- Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2000 ;289 :1508-14.
- 35- Tortora, G.J. and Grabowski, S.R., Principes d'anatomie et de physiologie. 3ème édition ed. 2001: De Boeck Université.
- 36- Bonewald, L.F. 2007. «Osteocytes as Dynamic Multifunctional Cells». Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 1116, no 1, p. 281-290.
- 37- Marie, P.J. 1982. «Structure, organisation, and healing». _ In The musculoskeletal system: Embryology, biochemistry, and physiology, R.L. Cruess (Éd), p.109-169. New York: Churchill Livingstone.
- 38- Manolagas SC, Kousteni S and Jilka RL. (2002) Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res; 57: 385-409.
- 39- Mullender MG, Huiskes R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. J Orthop Res 1995; 13:503-12.
- 40- Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. Osteoporos Int 2002; 13:688-700.
- 41- Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J 2005;19: 1842-4.
- 42- Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. Endocrinology 1995 ;136 :3632-8.
- 43- Andon A,Vassal G, OberlinO, Hartmann O.2004. Les tumeurs osseuses. Institut Gustave-Roussy.

44- Guay, Michel (2005). « Généralités sur l'os » (chap. 2), dans Anatomie fonctionnelle de l'appareil locomoteur : os - articulations - muscles, sur le site Google Books, p. 50. Consulté le 23/04/2020.

https://books.google.dz/books?id=eJRtglCzhcIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

45- Sylvie T et al. 2007. Le tissu osseux; Anatomie et physiologie. 2ème Ed. Elsevier Masson 8 : 301.

46- Andon A, Bruguière L, Oberlin O et al. 2004. Les tumeurs osseuses. Médecins référents dans le Département de Pédiatrie.

47- Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2008;40(1):46-62.

48- Buckwalter, J. A., M. J. Glimcher, R. R. Cooper, and R. Recker. 1996. "Bone Biology. I: Structure, Blood Supply, Cells, Matrix, and Mineralization." Instructional course lectures 45:371.86-

49- Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis for skeletal diseases. Nature. 2003 May 15;423(6937):343-8.

50- 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.

51- 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.

52- Aude SEGALINY. Biologie de l'interleukine- 34 et rôle dans la pathologie de l'ostéosarcome. Faculté Médecine et pharmacie. Ecole doctorale de Biologie – Santé. Université de NANTES. 2014. P 57 -77.

53- David MONDERER. Potentiel Thérapeutique de la différenciation mésenchymateuse dans les chondrosarcomes et les ostéosarcomes. Ecole doctorale Biologie Santé. Ecoles polytechnique de l'université de NANTES. 2013. p 33-35.

54 - Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques - Rapport d'une Consultation OMS/FAO d'experts, OMS, Série de Rapports techniques 916, Organisation mondiale de la Santé, 2012.

- 55- Macé B., Constantin J., Fellmann D., et al. Histologie : bases fondamentales. Sophia-Antipolis : Omniscience, 2008. p. 367.
- 56- Desoutter J., Mentaverri R., Brazier M., et al. Le remodelage osseux normal et pathologique. Revue Francophone des Laboratoires. 2012, Vol. 2012, 446, pp. 33-42.
- 57- Takahashi N, Udagawa N, Takami M and Suda T. (2002) Cells of bone: osteoclast generation. In: Principles of bone biology, Press, A,Oxford 693-706.
- 58- Mundy G.R., Chen D. and Oyajobi B.O. (2003) Bone remodeling. Edt: Murray, J.F. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, fifth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. pp.46-58.
- 59- Marie P. (2001) Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. Médecine/Science 17 (12) :1252-1259.
- 60- Julie TALBOT. Rôle de la connexion 43 dans l'ostéogénèse et dans le développement tumoral dans des sarcomes d'Ewing. Biologie cellulaire et moléculaire. Biologie-Médecine-Santé. Université de NANTES.2012. P1-69.
- 61- Berengere GOBIN. Approches thérapeutiques des ostéosarcomes par ciblage des activités kinases. Ecole Doctorale Biologie- Santé. Faculté de Médecine Biologie cellulaire et moléculaire.2013. P 1-33.
- 62- Molly Brunner. L'intégrine $\beta 1$ et de son régulateur ICAP-1 α dans l'ostéogénèse rôle dans la prolifération, la différenciation et la fonction ostéoblastique. Université Grenoble Alpes.HAL 2016. P 39- 41.
- 63- Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. 2014.Oncologie.17(3): 69-74.
- 64- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, et al. 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 2002 ;20 :776–90.
- 65- Guinebretière JM, Le Cesne A, Le Péchoux C, et al (2001) Ostéosarcome de forme commune. Appareil locomoteur. Encycl Med Chir, Elsevier SAS, Paris, 4032-44.
- 66- Yang JYK, Cheng FWT, Lee V, et al (2009) Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease out-come. Hong Kong Med J 15 :434–9.
- 67- Mazabraud A., Anatomie pathologique osseuses tumorales, Paris, springer verlag, 1994, 109-150,219-228.
- 68- Huvos A., Ostéogénic sarcoma (2nd ed), Philadelphia, WB Saunders, 1991,85-156.

- 69- Kalifa C, Oberlin, Contesso et al : Tumeurs osseuses malignes. In : Cancer de l'enfant/ ed J LEMERLE Paris : Flammarion-Medecine Sciences 1989 pp 481-515 (Encyclopédie des Cancers).
- 70- Tomero B, Courpied JE : Ostéosarcome ; Introduction In : Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur /ed Schering plough Paris hôpital Cochin ; 1995, pp357-365 (Tumeurs malignes primitives).
- 71- Meyers P, Heller G, Vlavis V: Osteosarcoma of the extremities: Chemotherapy experience at Memorial Sloan Kettering in osteosarcoma in adolescents and young adults. *Cancer Treat Rep* 1993 ;62 :309-22.
- 72- Pouillart P, Tomeno B (2005) Historique du traitement des sarcomes osseux. In: *Sarcomes osseux*. Coord F Goldwasser *Refl Med Oncol* 9(2); 6-9.
- 73- Baillet P. 2003. *Cancérologie - Service de radiothérapie*.
- 74- 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.
- 75- Audrey LAMORA. Evaluation du potentiel anti-tumoral des inhibiteurs de la voie de signalisation du TGF- β dans l'ostéosarcome. Ecole Doctorale Biologie-Santé. Faculté de médecine et pharmacie. Université de NANTES. 2015. P 1-88.
- 76- Dahlin DC, UNNI KK: Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties: *Am J Surg Pathol* 1977 ;1 :61-72.
- 77- Forest M : Ostéosarcome Anathomopathologie In : Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur /ed Schering plough Paris hôpital Cochin ; 1995, pp367-375 (Tumeurs malignes primitives).
- 78- Matsuno T, Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC : Telangiectasic osteogenic sarcoma: *Cancer* 1976 ; 38 : 2538-47.
- 79- Vigorita VJ, Ghelman B, Jones JK, Marcove RC : Intracortical osteosarcoma: *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 65-71.
- 80- Fayette J, Blay JY. 2006. La chimiothérapie adjuvante des ostéosarcomes. *Bull Cancer*. 93 (3); 257-261.
- 81- Ayala AG, Ro J, Raymond A et al: Small cell osteosarcoma, a clinicopathologic study of 27 cases *Cancer* 1989; 64: 2162-73.
- 82- Martin SE, Dwyer A, Kissane JM et al: Small cell osteosarcoma: *Cancer* 1982; 50: 990-96.

- 83- Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW: Periosteal osteogenic sarcoma: *Cancer* 1976; 37: 2476-85.
- 84- Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer*. 1990 ;65(6) :1418-28.
- 85- Babinet A, Tomeno B, Forest M. Ostéosarcome de basse malignité. Elsevier Masson. 2008 ; Appareil locomoteur (14-708).
- 86- Antonescu CR, Huvos AG. Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. *Am J Clin Pathol*. 2000;114 Suppl: S90-103.
- 87- Unni KK, Dahlin DC, McLeod RA, Pritchard DJ. Intraosseous welldifferentiated osteosarcoma. *Cancer*. 1977;40(3):1337-47.
- 88- Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P, Ruggieri P, et al. Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. *Cancer*. 1993;71(2):338-45.
- 89- Unni KK, Inwards CY, Mayo Foundation for Medical Education and Research. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases. 6th ed. Philadelphia: Wollters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.vii, 402 p. p.
- 90- Vasiliadis HS, Arnaoutoglou C, Plakoutsis S, Doukas M, Batistatou A, Xenakis TA. Low-grade central osteosarcoma of distal femur, resembling fibrous dysplasia. *World J Orthop*. 2013;4(4):327-32.
- 91- Fletcher CDM, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2013. 468 p. 279-281.
- 92- Muramatsu K, Hashimoto T, Seto S, Gondo T, Ihara K, Taguchi T. Lowgrade central osteosarcoma mimicking fibrous dysplasia: a report of two cases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(1):11-5.
- 93- Dujardin F, Binh MB, Bouvier C, Gomez-Brouchet A, Larousserie F, Muret A, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibroosseous lesions of the bone. *Mod Pathol*. 2011;24(5):624-37.
- 94- Malawer MM, Link MP, Donaldson SS: Sarcoma of bone, principe and practice of oncology *Cancer* 1993,4, chapter 44.

- 95- Anract P, Biau D, Babinet A, et al .2005. Principes du traitement chirurgical des tumeurs osseuses malignes. *Refl Med Oncol.* 9 (2) ; 10-16.
- 96- Le Charpentier, Boisnic S, Bellefquih S : Formes histologiques particulières des ostéosarcomes et histologie des ostéosarcomes traités. In : *Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur* /ed Schering plough Paris hôpital Cochin ; 1995, pp376-386 (Tumeurs malignes primitives).
- 97- Zucker JM, Quintana E, Pacquement et al : Rétinoblastome In : *Cancer de l'enfant/ ed par J LEMERLE* Paris : Flammarion- Médecine Sciences, 1989 pp579-96 (Encyclopédie des cancers).
- 98- Alexis Mandelcwaig. Traitement de l'ostéosarcome chez l'enfant et l'adolescent : étude rétrospective 1983-1998. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2001. hal-01732951.
- 99- 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.
- 100- Yarmish G, Klein MJ, Landa J, Lefkowitz RA, Hwang S. Imaging characteristics of primary osteosarcoma: nonconventional subtypes. *Radiographics.* 2010 ;30(6) :1653-72.
- 101- Caluser CI, Abdel-Dayem HM, Huvos A et al. The value of thallium and three phase bone scans in the evolution of bone and soft tissue, sarcomas. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1198-205.
- 102- Imbriaco M, Yeh S, Yeung H et al: Thallium 201 Scintigraphy for the evaluation of response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma *Cancer* 1997; 80: 1507-12.
- 103- Ohtomo K, Terui S: Thallium 201 Scintigraphy to Assess Effect of Chemotherapy in Osteosarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1444-48.
- 104- Rosen G, Loren GJ, Brien EW, et al: Serial Thallium-201 scintigraphy in Osteosarcoma; correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. *Clin Orthop* 1993 ; 293 : 302-306.
- 105- La chirurgie (16 mai 2015), sur le site arcagy. consulté le 24 Mai 2020.
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/osteosarcome/traitements/la-chirurgie.html/>
- 106- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res.* 1986(204):9-24.
- 107- Erler K, Demiralp B, Ozdemir MT, Basbozkurt M. Treatment of proximal fibular tumors with en bloc resection. *Knee.* 2004;11(6):489-96.

108- Rosen G, Marcove R, Capparos B, Nirenberg A, Kosslof C, Huvos A: Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43:2163-77.

109- Goorin A, Shuster J, Barber A et al: Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: Results from the multiinstitutional osteosarcoma study: *J Clin Oncol* 1991; 9: 600-605.

110- Winckler K, Beron G, Delling G et al: Neoadjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma: Results of randomized cooperative trial (COSS 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response: *J Clin Oncol* 1988; 6:329-337.

111- La chimiothérapie (20 Avril 2020), sur le site arcagy. consulté le 24 Mai 2020.

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/osteosarcome/traitements/la-chimiotherapie.html/>

112- La radiothérapie (21 Avril 2020), sur le site arcagy. consulté le 25 Mai 2020.

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/osteosarcome/traitements/la-radiotherapie.html/>

113- MARTINEZ A, GOFFINET DR, DONALDSON SS, BAGSHAW MA, KAPLAN HS.: Intraarterial infusion of BUdr combined with hypofractionned irradiation and chemotherapy for primary treatment of osteogenic sarcoma. *inst J Radiat Oncol Biol phys* 1985; 11: 123-128.

114- ISACSSON U, HAGBERG H, JOHANSSON KA, MONTELIUS A, JUNG B, GLIMELIUS B.: Potential advantages of proton over conventional radiations beams for paraspinal tumors. *Radiother Oncol* 1997 ; 45 : 63-70.

115- EL ABBASSI SANAE, "OSTÉOSARCOME DU GENOU", Thèse du doctorat en médecine, sous la direction de ELMRINI ABDELMAJID, Fes, UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH, 2016, p 11.

116- Campanacci M. 1999. Bone and soft tissue tumors (2nded). Wien; Springer-Verlag; 455-481.

117- Daniel Pissaloux. Profils d'expression des micro ARN dans les sarcomes : des données brutes aux applications cliniques. Ecole Doctorale Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire. Université Claude Bernard-Lyon 1. 2014. P 30-53.

- 118- Oumar Ndour, Desire Munyali Alumeti, Mbaye Fall et al. Epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of osteosarcoma of the child at Aristide Le Dantec teaching Hospital in Dakar about 16 cases. The Pan African Medical Journal. 2013.
- 119- Kosei Ando, Marie-Françoise Heymann, Verena Stresing et al. Current Therapeutic Strategies and Novel approaches in Osteosarcoma. MDPI. 2013.
- 120- Magali HERNANDEZ. Le sarcome d'Ewing chez l'enfant : Présentation d'un cas clinique localisé à la Mandibule. Faculté d'oncologie. Université de Lorraine. 2013. P 1-118.
- 121- Neerav Shukla, Joshua D.Schiffman. Domon Reed et al. Biomarkers in Ewing Sarcoma: The promise and Challenge of Personalized Medicine. A Report from the Children's. Oncology Group. 2013.
- 122- Francesco R. Evolu, Luciano Castarella, Vito Pavone et al. Biomarqueurs des ostéosarcomes, chondrosarcomes et sarcome d'Ewing.2017.
- 123- Timothy N. Trotter, Yang Yang. Matricellular proteins as regulators of cancer metastasis to bone. Author manuscript.2016.

Le résumé :

Le but de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'ostéosarcome. Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients pris en charge au service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine (CHUC).

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

Tous les patients avaient bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a confirmé le diagnostic d'ostéosarcome. Pour la majeure partie de nos patients (40% des cas) avaient un niveau scolaire. L'âge moyen était de 10 ans. Une prédominance masculine était retrouvée avec une sex-ratio de 3,25. Le principal motif de consultation était la douleur et la tuméfaction (40% et 30% cas). Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement traditionnel.

La localisation la plus fréquente de la tumeur était le fémur (42.85%) suivie du tibia (42.85%). La radiographie standard retrouvait dans 10 cas des images d'ostéoformation. Les métastases osseuses apparaissent d'une façon moins importante. Les options thérapeutiques étaient dominées par l'exérèse et l'amputation avec respectivement (30% et 20% des cas).

Mots clés : L'os, tumeur osseuse, l'ostéosarcome.

Summary:

The purpose of this study was to describe the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of osteosarcoma. This was a retrospective study of patients treated in the orthopedic and trauma surgery department of CHU Ibn 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 pathologic examination which confirmed the diagnosis of osteosarcoma. For the majority of our patients (40% of cases) were schooled. The average age was 10 years. A male predominance was found with a sex ratio of 3.25. The main reason for consultation was pain and swelling (40% and 30% of cases). All patients had received conventional treatment.

The most common tumor location was the femur (42.85%) and the tibia ((42.85%). Conventional radiography found in 10 cases of bone formation images. Bone metastases appear less prominently. Treatment options were dominated by excision and amputation with respectively (30% and 20% of cases).

KEYWORDS: Bone, Bone tumor, Osteosarcoma.

المخلص:

الغرض من هذه الدراسة هو وصف الجوانب الوبائية التشخيصية والعلاجية لداء الساركوما العظمية اعتمدت على المعلومات المأخوذة من ملفات المرضى الذين تم علاجهم بمصلحة جراحة العظام والكسور بالمؤسسة الاستشفائية الجامعية لمدينة قسنطينة. الخصائص التي اخذت بعين الاعتبار هي المستوى الاجتماعي المهني، عمر وجنس المرضى، المظاهر السريرية والنتائج الاشعاعية والطرق العلاجية ونتائجها.

جميع المرضى خضعوا للفحص النسيجي الذي أكد تشخيص مرض الساركوما العظمية، اغليبتهم كانوا تلاميذ متمدرسين (40% من الحالات)، اما متوسط العمر فقدر ب 10 سنة مع تسجيل أغلبية للذكور بنسبة جنس مقدر ب 3,25 وكان السبب الرئيسي للكشف عن الحالات المرضية هو الألم والتورم (40% و 30% من الحالات).

كان موقع التورم الأكثر شيوعا على مستوى عظم فخذ (42,85%) وقصبة الساق (42,85%)، التصوير الإشعاعي التقليدي أظهر في 10 حالات من الصور ظاهرة تكوين النسيج العظمي، لم يتم تسجيل انتقال الورم الخبيث لمناطق أخرى من الجسم بشكل كبير وسيطر خيار العلاج التقليدي بالاستئصال وبتر العضو بنسبة قدرها على التوالي 30% و 20% من الحالات.

الكلمات المفتاحية: العظام، سرطان العظام، الساركوما العظمية.

Année Universitaire : 2019-2020	Présenté par : Djouimaa Abderraouf Gouzzah Bilel
Mémoire fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée	
Etude rétrospective sur les tumeurs osseuses (ostéosarcome)	
<u>Le résumé :</u>	
<p>Le but de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques d'ostéosarcome. Il s'agissait d'une étude rétrospective des patients pris en charge au service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine (CHUC).</p> <p>Les paramètres étudiés étaient le niveau d'instruction et le niveau socioprofessionnel des patients, l'âge, le sexe, les manifestations cliniques, les signes radiologiques, les modalités thérapeutiques et l'évolution.</p> <p>Tous les patients avaient bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a confirmé le diagnostic d'ostéosarcome. Pour la majeure partie de nos patients (40% des cas) avaient un niveau scolaire. L'âge moyen était de 10 ans. Une prédominance masculine était retrouvée avec une sex-ratio de 3,25. Le principal motif de consultation était la douleur et la tuméfaction (40% et 30% cas). Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement traditionnel.</p> <p>La localisation la plus fréquente de la tumeur était le fémur (42.85%) suivie du tibia (42.85%). La radiographie standard retrouvait dans 10 cas des images d'ostéoformation. Les métastases osseuses apparaissent d'une façon moins importante. Les options thérapeutiques étaient dominées par l'exérèse et l'amputation avec respectivement (30% et 20% des cas).</p>	
<u>Mots clés :</u> L'os, tumeur osseuse, l'ostéosarcome.	
Laboratoire de recherche: service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine (CHUC).	
Jury d'évaluation :	
Président du jury : M. REZGOUNE	MCA. Université des Frères Mentouri
Rapporteur : S. KABOUCHE	MCB. Université des Frères Mentouri
Examineur : EH. MOKRANI	MAA. Université des Frères Mentouri
Date de soutenance : 24-06-2020	