



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Sciences Biologiques  
**Spécialité :** Biochimie

---

## *Cancer de l'os étude rétrospective*

---

Présenté par :

Djidjekh Mohamed Mehdi  
Mokhtari Zinedine

Jury d'évaluation :

Président du jury : MOKRANI EI Hassen

MCB UFM-Constantine

Encadreur : KABOUCHE Samy

MCB UFM-Constantine

Examineur : ZEGHBID Nassim Lotfi

VAC UFM-Constantine

*Année universitaire*  
*2020 – 2021*

# Remerciement

*Que nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur de mémoire monsieur Kabouche. Nous le remercions d'avoir accepté de nous encadrés, orientés, aidés et conseillés. Et surtout pour sa patience.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement, monsieur Mokrani de nous faire l'honneur d'être la présidente de notre jury et d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous remercions vivement monsieur Zeghbid pour son implication dans ce travail, son grande aide et son assistance dans l'étude de cette thématique.*

*En fin, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distingués aux personnes qui ont contribué de près et de loin pour accomplir notre recherche.*

# Sommaire

- Listes des abréviations
- Listes des figures
- Listes des tableaux
- Introduction.....1
- **Partie bibliographique**

## Chapitre 01 : Description générale sur le tissu osseux

1) le système squelettique.....	2
2) classification osseuse .....	3
3) structure de l'os.....	5
4) fonctions de l'os et du système squelettique.....	7
5) Histologie du tissu osseux.....	8
5.1 Cellules ostéoprogénitrices « cellules bordantes de l'os » .....	9
5.2 Ostéoblastes.....	9
5.3 ostéocytes.....	9
5.4 ostéoclastes.....	9
6) Formation osseuse.....	12
6.1 Formation osseuse initiale dans un embryon et un fœtus.....	12
6.2 Croissance osseuse pendant l'enfance et adolescence.....	13
6.3 Remodelage osseux.....	13
6.4 Fracture et réparation de l'os.....	17

## Chapitre 2 : les tumeurs osseuses

1) les tumeurs osseuses .....	20
2) classification des tumeurs osseuses.....	21
2.1 Tumeurs produisant du tissu osseux .....	21
2.2 Tumeurs produisant du tissu cartilage.....	23
2.3 Tumeurs produisant du tissu conjonctif .....	26
2.4 Tumeurs d'origine inconnue.....	28
I - Ostéosarcome	
1) description.....	30
2) épidémiologie.....	30
3) location.....	30
4) classification.....	31
5) graduation du cancer de l'os.....	32
5.1 RB1(Le rétinoblastome) .....	32
5.2 TP53(tumor protein 53).....	32

5.3 Rôle de l'instabilité chromosomique et l'entretien des télomères dans l'ostéosarcome.....	32
5.4 Signalisation FAS et FASL.....	34
6) génétique de l'ostéosarcome.....	34
7) métastase de l'ostéosarcome .....	35
7.1 Signes et symptômes.....	35
7.2 modalités d'imagerie médicale.....	36
7.2.1 Radiographie simple (rayons X).....	37
7.2.2 Tomodensitométrie (CT scan).....	39
7.2.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	41
7.2.4 La tomographie par émission de positons (PET Scan)....	42
7.3 La biopsie.....	42
7.3.1 Biopsie à l'aiguille .....	43
7.3.2 Biopsie chirurgicale ouverte.....	44
7.4 Les tests sanguins.....	44
8) Traitement.....	44
8.1 La chimiothérapie néoadjuvante.....	45
8.2 La chimiothérapie adjuvante.....	45
8.3 La chirurgie.....	45

## II - Sarcome d'Ewing

1) Généralités .....	46
1.1 Historique .....	46
1.2 Histologie .....	46
1.3 Biologie de la tumeur .....	48
2) Epidémiologie .....	48
3) Aspects Clinique .....	52
3.1 Mode de survenue .....	52
3.2 Signes révélateurs.....	52
3.3 Signes généraux .....	53
4) Caractéristiques radiologiques du sarcome d'Ewing .....	53
4.1 Nature de la lésion .....	54
4.2 Site de la tumeur .....	54
4.3 Évolutivité de la lésion .....	54
5) Diagnostics positif et différentiels .....	56
5.1 Biopsie .....	57
5.1.1 Anatomopathologie.....	57
5.1.2 Immuno- histochimie.....	58
6) Traitement .....	59
6.1 La chirurgie .....	59
6.1.1 Les objectifs de la chirurgie .....	59
6.1.2 Les indications de la chirurgie .....	60
6.2 La radiosensibilité .....	60
6.2.1 Doses de l'irradiation.....	60

6.2.2 Indications de la radiothérapie .....	61
6.2.3 La RCMI .....	61
6.2.4 Les complications de la radiothérapie .....	62
6.3 La chimiothérapie (CT) .....	63
6.3.1 Les différents protocoles de la CT .....	63
6.3.2 Intérêt de la chimiothérapie préopératoire .....	64
6.3.3 Rôle de la chimiothérapie dans la décompression médullaire .....	64
6.3.4 Les complications de la chimiothérapie .....	64
6.3.5 Surveillance de la chimiothérapie.....	64
6.4 Traitement des métastases .....	65
6.4.1 Traitement général .....	65
6.4.2 Traitement local .....	65
6.5 Indications actuelles du traitement .....	65
6.5.1 Selon le protocole Euro-Ewing 93 .....	65
6.6 Nouvelles approches thérapeutiques .....	67
6.6.1 Inhibiteurs EWS-Fli1 .....	67
6.6.2 Acide Zolédonique .....	67
6.6.3 Euro Ewing 2012 .....	67
7) Evolution. Pronostic. Surveillance .....	67
7.1 Evolution.....	67
7.1.1 Evolution spontanée.....	68
7.1.2 Evolution sous traitement.....	68
7.2 Pronostic.....	68
7.2.1 Les facteurs pronostiques .....	69
7.2.2. Les récidives .....	69
7.3 Surveillance .....	70

- **Partie pratique**

• Matériel et méthode.....	71
• Résultats.....	72
• Discussion.....	80
• Conclusion.....	83
• Références bibliographiques.....	84
• Résumés	

## *Listes des abréviations :*

**BMP:** (Bone Morphogenetic Protein)

**CCG :** Childhood Cancer Group.

**CD99/MIC 2 :** L'antigène CD99 (cluster de différenciation 99), également connu sous le nom de MIC2 ou glycoprotéine de type 1 à chaîne unique.

**CHU :** Centre Hospitalo-Universitaire.

**C-MYC :** *Myc* est une famille de gènes régulateurs et de proto-oncogènes.

**CT :** chimiothérapie.

**D1 :** *La cycline D1* est une protéine qui chez l'homme est codée par le gène *CCND1*.

**DAX :** DAX1 (inversion sexuelle sensible au dosage, région critique d'hypoplasie surrénale, sur le chromosome X, gène 1).

**ECG:** electrocardiograms.

**ERG:** ETS-Related Gene.

**ESFT:** Ewing's Sarcoma Family Tumors.

**EWS:** Ewing Sarcoma.

**FDG:** (Fluorodésoxyglucose 18F)

**FLI 1:** Friend Leukemia Virus Integration 1.

**ID2 :** L'inhibiteur de protéine de liaison à l'ADN.

**IESS:** Integrated European Social Statistics.

**IESS:** intergroup Ewing's Sarcoma Study.

**IGF-1:** Insulin-like Growth Factor.

**IRM :** Imagerie en coupe de type résonance magnétique.

**LDH :** lactico-déshydrogénase.

**PAS :** acide périodique Schiff.

**PET :** La tomographie par émission de positons.

**PNET:** Primitive Neuroectodermal Tumor.

**POG:** Pediatric Oncology Group.

**pPNET :** les tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques.

**PTH:** hormone para-thyroïdienne).

**PTPL1:** protéine tyrosine phosphatase 1.

**RANKL:** (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand).

**RCMI :** radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

**RNTSE :** Registre national des tumeurs solides de l'enfant.

**RT-PCR :** Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction.

**SEER :** Surveillance Epidemiology and End Results.

**SFOP-EICESS :** Société française d'Oncologie - European Intergroup Cooperative Ewing's SarcomaStudy.

**SSR :** survie sans rechute.

**TDM :** Tomodensitométrie.

**TE :** forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques.

**TGF:** (Transforming growth factor beta).

**TOMP :** Tumeurs osseuses malignes primitives.

**VAC :** vincristine ; actinomycine ; cyclophosphamide.

## *Liste des figures :*

<b>Figure 01</b> : Le squelette axial et le squelette appendiculaire.....	2
<b>Figure 02</b> : Types d'os en fonction de la forme.....	4
<b>Figure 03</b> : Caractéristiques internes d'une partie de la diaphyse.....	6
<b>Figure 04</b> : Humérus partiellement sectionné (os du bras).....	7
<b>Figure 05</b> : Ostéons dans l'os compact et les trabécules dans l'os spongieux.....	11
<b>Figure 06</b> : Détails d'une section d'une trabécule.....	12
<b>Figure 07</b> : la physiologie du Remodelage osseux.....	15
<b>Figure 08</b> : Régulation systémique et facteur de croissance du remodelage osseux.....	17
<b>Figure 09</b> : Étapes de la réparation d'une fracture osseuse.....	19
<b>Figure 10</b> : L'ostéome ostéoïde dans le cortex tibial.....	22
<b>Figure 11</b> : Ostéoblastostome. CT-scan d'un homme de 36 ans montre une lésion lytique bien définie dans le pédicule droit de T12.....	22
<b>Figure 12</b> : Ostéosarcome fémoral distal.....	23
<b>Figure 13</b> : Chondroblastome agressif.....	25
<b>Figure 14</b> : Radiographie d'un ostéochondrome provenant du fémur distal. ....	25
<b>Figure 15</b> : Enchondrome dans le cinquième métacarpe présentant une fracture pathologique et une matrice chondroïde minimale. ....	25
<b>Figure 16</b> : Maligne fibreuse histiocytome. ....	27
<b>Figure 17</b> : Fibrosarcome. Une amputation au-dessous du genou du patient.....	27
<b>Figure 18</b> : La radiographie montre une tumeur à cellules géantes dans la métaphyse humérale (a) l'image IRM pondérée en T1 (b). image IRM pondérée en T1 saturée post-contraste (c).....	29
<b>Figure 19</b> : tumeur à cellules géantes du péroné proximal.....	29
<b>Figure 20</b> : Tumeur à cellules géantes de l'os dans le fémur distal.....	29
<b>Figure 21</b> : Régulation de la protéine suppresseur de tumeur p53. ....	33



<b>Figure 22</b> : Ostéosarcome conventionnel. Radiographie d'un humérus proximal.....	38
<b>Figure 23</b> : Parostéal ostéosarcome. Une radiographie antéropostérieure.....	38
<b>Figure 24</b> : Ostéosarcome télangiectasique dans le fémur distal.....	39
<b>Figure 25</b> : Ostéosarcome télangiectasique. Les images CT sagittales (gauche) et axiales dans le col fémoral gauche d'un garçon de 16 ans. ....	40
<b>Figure 26</b> : Ostéosarcome de surface de haut niveau. Une image CT axiale d'un homme de 29 ans .....	40
<b>Figure 27</b> : Ostéosarcome classique avec matrice ostéoïde minimale.....	42
<b>Figure 28</b> : Biopsie guidée par CT d'une lésion sclérotique/lytique .....	43
<b>Figure 29</b> : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1.....	48
<b>Figure 30</b> : Répartition des différents types de tumeurs osseuses malignes de l'enfant de 0-14 ans. (RNTSE 2000-2004).....	49
<b>Figure 31</b> : Répartition des localisations du sarcome d'Ewing en pourcentage.....	49
<b>Figure 32</b> : Variation de l'incidence du sarcome d'Ewing en fonction de l'âge D'après les données du RNTSE 2000-2004 .....	50
<b>Figure 33</b> : Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant.....	50
D'après les données du RNTSE et du RNHME 2000-2004 .....	51
<b>Figure 34</b> : Répartition de la tumeur d'Ewing selon le sexe.....	51
<b>Figure 35</b> : Histogramme de la répartition du SE selon l'âge et la race aux états unis d'Amérique selon le SEER 1975-1995.....	51
<b>Figure 36</b> : Répartition en fonction de la localisation du sarcome d'Ewing D'après BERNSTEIN et al. 2006 .....	52
<b>Figure 37</b> : Ostéolyse de type II (A) et de type III (B) de Lodwick D'après : DIARD et coll.2000.....	54
<b>Figure 38</b> : Schéma d'une réaction périostée pluri lamellaires D'après : DIARD et coll. 2000	
<b>Figure 39</b> : Radiographie fémur gauche de face. Apposition périostée.....	55
<b>Figure 40</b> : Spéculation sou périostée .....	55
<b>Figure 41</b> : Schéma d'une réaction périostée continue avec destruction de la corticale. D'après : DIARD et coll 2000 .....	55

<b>Figure 42</b> : Schéma d'un éperon de Codman.....	56
<b>Figure 43</b> : Radiographie fibula gauche de face. Ostéolyse de type II avec atteinte des tissus mous et triangle de Codman, localisés à la partie proximale de la fibula. (Diagnostic : sarcome d'Ewing) D'après : LEFLOT et coll 2005.....	56
<b>Figure 44</b> : Aspect microscopique de la tumeur d'Ewing (Coloration HES, x 400). Tumeur maligne à petites cellules rondes, présentant un noyau dense et un cytoplasme réduit. (Cas du Dr CHAMPIGNEULLE J).....	58
<b>Figure 45</b> : Une biopsie chirurgicale. La tumeur, agencée en larges plages, est homogène constituée de cellules de même taille et forme.....	58
<b>Figure 46</b> : traitement et stratification du risque du sarcome d'Ewing selon l'étude Euro-Ewing 99. ....	67
<b>Figure 47</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe.....	72
<b>Figure 48</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur.....	72
<b>Figure 49</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et la tumeur.....	73
<b>Figure 50</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession.....	73
<b>Figure 51</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation.....	74
<b>Figure 52</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur.....	74
<b>Figure 53</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début .....	75
<b>Figure 54</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le type radiologique.....	75
<b>Figure 55</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologique.....	76
<b>Figure 56</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats de la biologie.....	76
<b>Figure 57</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie.....	77

<b>Figure 58</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post-opératoires.....	78
<b>Figure 59</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique.....	78
<b>Figure 60</b> : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les métastases osseuses .....	79

## *Liste des Tableaux*

<b>Tableau 01</b> : Hormones et facteurs impliqués dans la séquence de remodelage.....	16
<b>Tableau 02</b> : Exemples de composés cancérigènes et d'agents promoteurs.....	20
<b>Tableau 03</b> : Tumeurs produisant du tissu osseux.....	21
<b>Tableau 04</b> : Tumeurs produisant du tissu cartilage.....	24
<b>Tableau 05</b> : Tumeurs produisant du tissu conjonctif .....	26
<b>Tableau 06</b> : Tumeurs d'origine inconnue.....	28

---

# *Introduction*

---

### Introduction

Un cancer, la Deuxième cause de décès dans le monde, <sup>(12)</sup> correspond à une prolifération incontrôlée de cellules au sein de l'organisme. Cette prolifération conduit à la formation d'une masse nommée tumeur ou un néoplasme. <sup>(122)</sup>

Selon les dernières statistiques de GOLOBOCAN, on estime à 19,3 millions le nombre de nouveaux cas et à 10 millions le nombre de décès par cancer dans le monde en 2020. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, suivi de près par le cancer du poumon, qui est aussi la principale cause de décès par cancer. <sup>(123)</sup> Il n'existe pas moins de 200 types de cancers différents, qui sont à leur tour déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. <sup>(124)</sup> et parmi eux il existe les tumeurs osseuses, qui sont relativement rare mais pas moins dangereux.

La plupart des tumeurs osseuses se développent au cours des premières décennies de vie, <sup>(13)</sup> représentant environ 3 % de tous les cancers chez les enfants et les adolescents. La grande majorité sont des ostéosarcomes (OS) et des sarcomes d'Ewing. <sup>(125)</sup>

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente. <sup>(25)</sup> C'est la tumeur maligne dans laquelle les cellules cancéreuses produisent une matrice ostéoïde ou un os minéralisé. <sup>(13)</sup> Avant 1970, le traitement comprenait principalement la résection chirurgicale. Toutefois, l'introduction de la chimiothérapie a entraîné une amélioration spectaculaire du pronostic chez les patients atteints d'ostéosarcome localisé. <sup>(25)</sup>

Le sarcome d'Ewing est aussi une tumeur hautement maligne et considérée comme la deuxième tumeur osseuse la plus courante dans l'enfance et l'adolescence. Les patients atteints de (SE) présentent des symptômes locaux tels que la formation de masse tumorale, douleur, enflure. Des fractures pathologiques surviennent parfois en raison de métastases osseuses. jusqu'aux années 1960, la radiothérapie ou la chirurgie étaient les seuls traitements pour les (SE). À l'heure actuelle, les (SE) sont traités de façon multidisciplinaire par chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie. <sup>(126)</sup>

Notre travail consiste à étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutique des tumeurs osseuses, l'ostéosarcome et sarcome d'Ewing en particulier, afin de pouvoir établir une étude rétrospective sur ce genre de tumeurs.

---

*Partie*  
*bibliographique*

---

# *Chapitre 01*

## *Description générale sur le tissu osseux*

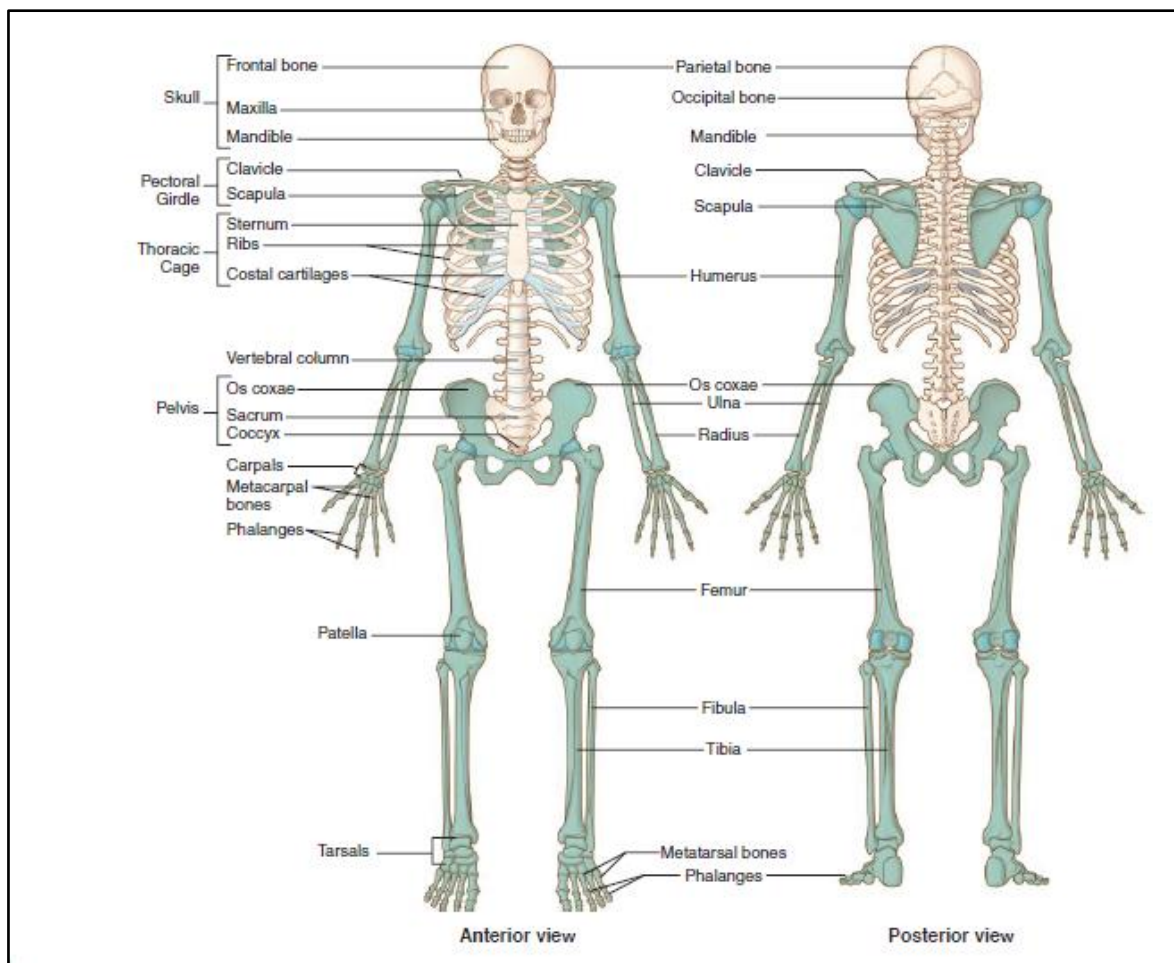


## 1) le système squelettique

Le squelette représente près d'un cinquième du poids corporel d'un adulte en bonne santé. Pour la plupart, il ne semble rien d'autre qu'un cadre sec et non vivant pour le corps. <sup>(1)</sup> même le terme squelette est dérivé d'un mot grec signifiant "séché". <sup>(2)</sup>

Le système squelettique se décompose et se reconstruit constamment tout au long de la vie, rempli de vaisseaux sanguins, de nerfs et de cellules vivantes. en outre, son interaction avec d'autres systèmes du corps est nécessaire non seulement pour le mouvement, mais aussi pour la vie elle-même. Pour toutes ces raisons, l'apprentissage des noms des principaux os du corps est un élément clé de la compréhension de l'anatomie et de la physiologie humaines. <sup>(1)</sup>

Les 206 os du corps humain adulte sont en fait des tissus vivants dynamiques. <sup>(1)</sup> Il peut être divisé en deux sous-groupes, <sup>(3)</sup> 80 comprend l'axe vertical et central du corps, qui comprend le crâne, la cage thoracique et la colonne vertébrale. C'est le **squelette axial**. Les 126 autres os constituent les os des membres et la région pelvienne et de l'épaule. Il s'agit du **squelette appendiculaire**. <sup>(1)</sup>



**Figure 01** : Le squelette axial et le squelette appendiculaire (Understanding anatomy and physiology, 2015)

\* Le squelette appendiculaire est de couleur Bleu turquoise.

### 2) classification osseuse

Les os remplissent une variété de fonctions, allant du soutien du poids du corps (les os des jambes et du bassin) à l'exécution de mouvements délicats (les doigts). Ce sont ces fonctions qui déterminent la forme de l'os. Cette variété dans la forme des os se prête à un système de classification : <sup>(1)</sup>

- **Les os longs**

Un os long est de forme cylindrique, étant plus long que large. se compose d'un arbre(**diaphyse**) et un nombre variable d'extrémités ou **d'épiphyes** qui sont légèrement courbés pour recueillir la force. Un os incurvé absorbe le stress du poids du corps à plusieurs points différents, de sorte qu'il est distribué équitablement. Sinon l'os se fracturerait plus facilement. <sup>(4)</sup>

Ils sont principalement des os compacts, mais peuvent avoir une grande quantité d'*os spongieux* aux extrémités(épiphyses). Les os longs varient énormément en taille et comprennent ceux du fémur (os de la cuisse), du tibia et du péroné ou appelée aussi La fibula (os de la jambe), de l'humérus (os du bras), du cubitus et du radius (os de l'avant-bras) et des phalanges (os du doigt et de l'orteil). <sup>(4), (3)</sup>

Les os longs servent de leviers. ils se déplacent lorsque les muscles se contractent. <sup>(1)</sup>

- **Les os courts**

Ont en forme de cube et sont presque égales en longueur et en largeur. <sup>(4)</sup>

Les seuls os courts du squelette humain se trouvent dans les carpes des poignets et les tarses des chevilles (une partie du squelette du pied). Les os courts offrent stabilité et soutien ainsi qu'un mouvement limité. <sup>(3)</sup>

Ils se composent principalement d'os spongieux, qui est couvert par une mince couche d'os compact. <sup>(4)</sup>

- **Les os plats**

Ces os minces, plats et souvent incurvés protègent les organes, tels que les os du crâne qui protègent le cerveau, les côtes et le sternum. D'autres, comme les omoplates (scapula ou shoulder blades), fournissent une grande surface pour l'attachement des muscles. <sup>(1)</sup>

- **Os irréguliers**

Les os qui ne font partie d'aucune des trois catégories ci-dessus sont classés comme des os irréguliers. Ce sont principalement des os spongieux avec une forme

## Chapitre 01 : Description générale sur le tissu osseux

complexe recouverts d'une fine couche d'os compact. Les vertèbres, le calcaneum (os du talon) et certains os du crâne sont irréguliers. (4)

- **Les os sésamoïdes**

Les os sésamoïdes (Sésamoïde=en forme de graine de sésame) se développent dans certains tendons (Tissu fibreux par l'intermédiaire duquel un muscle s'attache à un os) où il y a un frottement, une tension ou un stress physique considérables, tels que les paumes et les semelles. (4)

Elles ne mesurent généralement que quelques millimètres en diamètre. Les deux rotules (patella or kneecaps) font l'exception. (4)

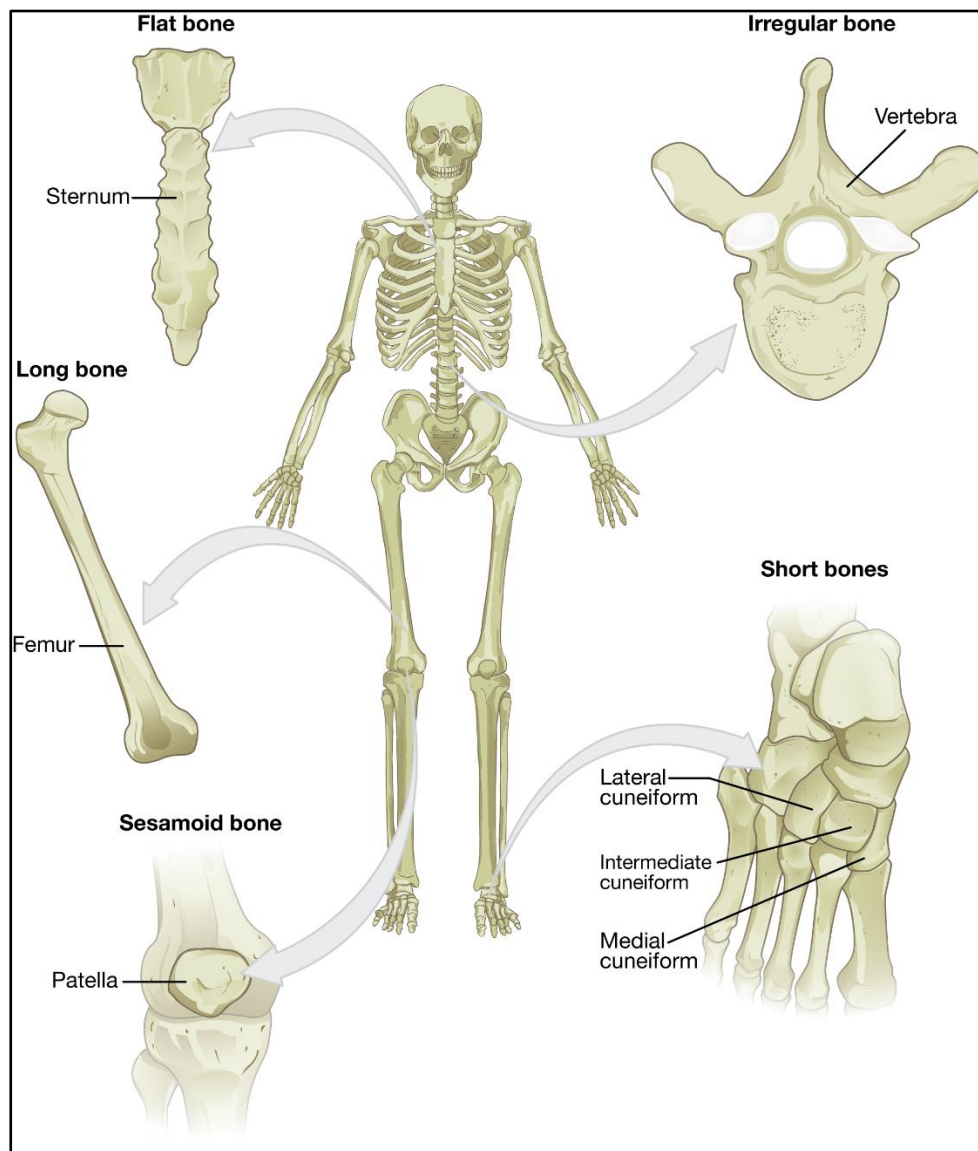


Figure 02 : Types d'os en fonction de la forme

### 3) Structure de l'os

On prend les os longs comme exemple pour une meilleure visualisation de toutes les parties de l'os. Un os long typique se compose des parties suivantes : <sup>(1)</sup>

- **La diaphyse** : (diaphyse=growing between) la plus grande partie de l'os, <sup>(4)</sup>  
cette partie épais et compact constitue ce cylindre creux, donnant à l'os la force dont il a besoin pour supporter le poids. <sup>(1)</sup>
- **Les épiphyses** : les extrémités proximales et distales de l'os, <sup>(4)</sup>  
La structure de l'épiphyse renforce l'articulation et permet également une zone élargie pour la fixation des tendons. <sup>(1)</sup>
- **Les métaphyses** : Sont les régions entre la diaphyse et les épiphyses.  
Dans un os en croissance, chaque métaphyse contient une plaque épiphysaire (croissance) et une couche de cartilage (hyalin) qui permet à la diaphyse de l'os de croître en longueur. Quand un os cesse de croître en longueur, le cartilage dans la plaque épiphysaire est remplacé par l'os, la structure osseuse résultante est connue comme la ligne épiphysaire. <sup>(4)</sup>
- **Le cartilage articulaire** : Est une fine couche de cartilage hyalin couvrant la partie de l'épiphyse où l'os forme une articulation avec un autre os. Le cartilage articulaire réduit la friction et absorbe les chocs aux articulations librement mobiles. <sup>(4)</sup>
- **La cavité médullaire** : Ou cavité de moelle, est un espace creux et cylindrique dans la diaphyse qui contient la moelle osseuse jaune et de nombreux vaisseaux sanguins chez les adultes. Cette cavité minimise le poids de l'os en réduisant le matériel osseux dense où il est le moins nécessaire. La conception tubulaire des os longs offre une résistance maximale au poids. <sup>(4)</sup>
- **Le périoste** : (péri=around) un tissu conjonctif dense qui se compose de deux couches et contient des vaisseaux sanguins et des nerfs. Le périoste protège l'os, aide à réparer les fractures, aide à nourrir le tissu osseux et sert de point de fixation pour les ligaments et les tendons. <sup>(4)</sup>
- **L'endosteum** : (endo=within) est une fine membrane qui entoure la cavité médullaire. Elle contient une seule couche de cellules formant des os et une petite quantité de tissu conjonctif. <sup>(4)</sup>

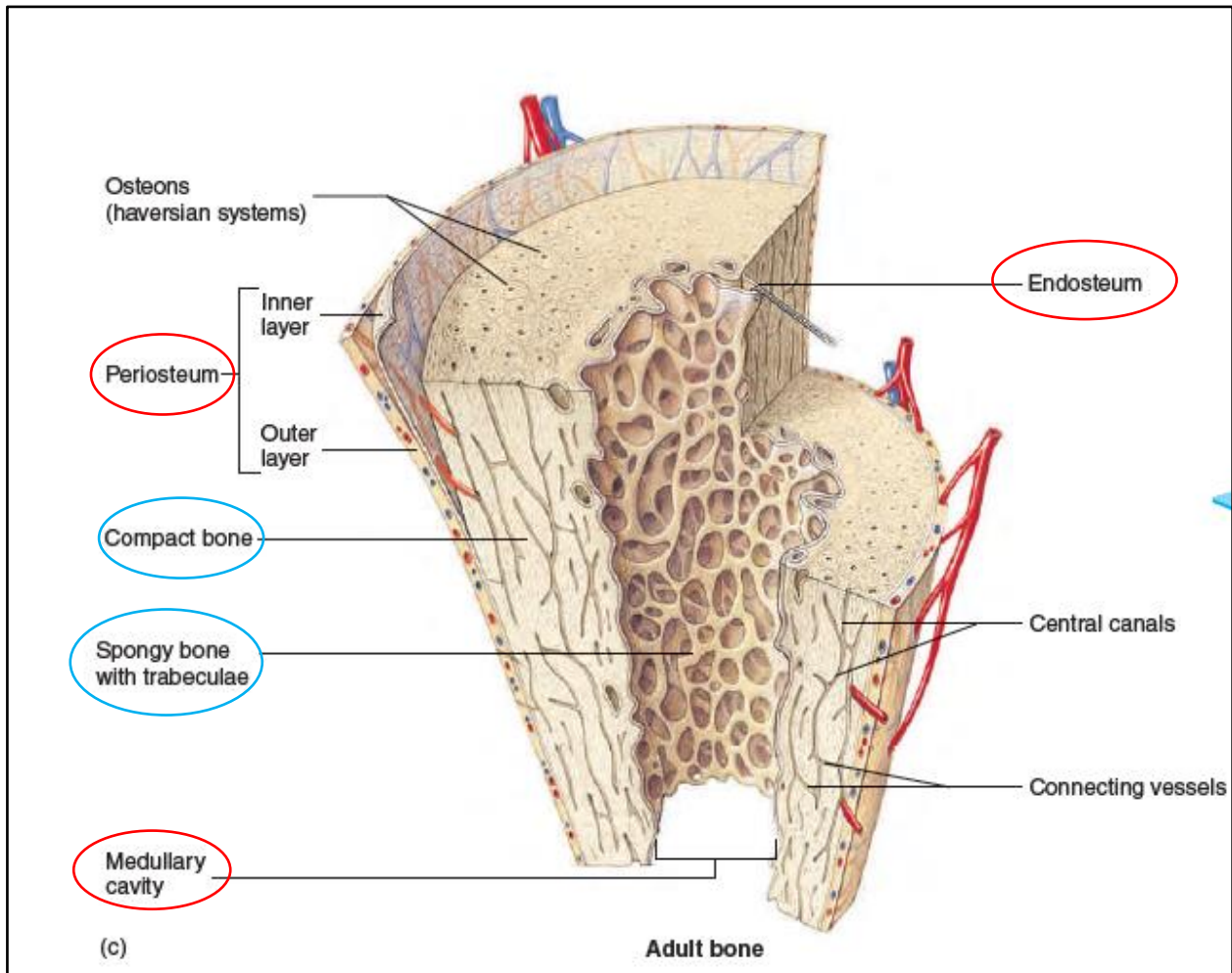


Figure 03 : Caractéristiques internes d'une partie de la diaphyse. (Seeley's essentials of anatomy & physiology 2016)

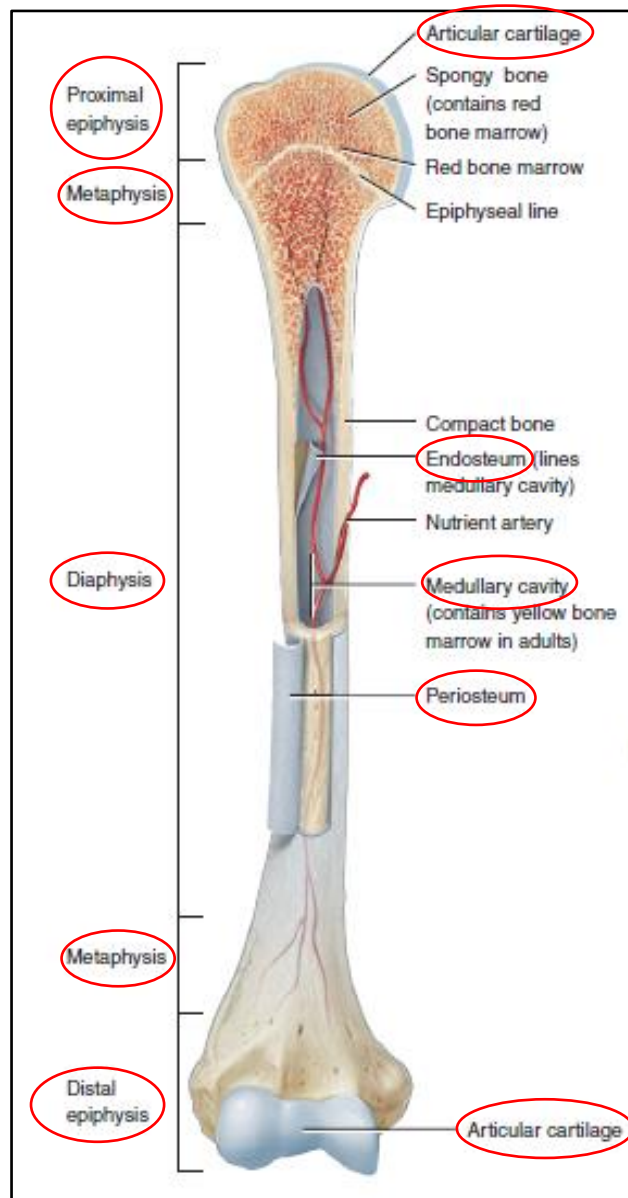


Figure 04 : Humérus partiellement sectionné (os du bras). (Principles of anatomy and physiology, 2014)

#### 4) Fonctions de l'os et du système squelettique :

Bien que le squelette soit généralement considéré comme le cadre du corps, le système squelettique a beaucoup d'autres fonctions en plus. Les principales fonctions du système squelettique comprennent : <sup>(2)</sup>

- **Le support** : L'os rigide et fort est bien adapté pour supporter le poids, comme il est le principal tissu de soutien du corps. Le cartilage offre un soutien ferme mais flexible dans certaines structures, comme le nez, l'oreille externe, la cage thoracique et la trachée. <sup>(2)</sup>

- **Protection** : Le squelette protège les organes internes les plus importants contre les blessures. Par exemple, les os crâniens protègent le cerveau, et la cage thoracique protège le cœur et les poumons. <sup>(4)</sup>
- **Aide au mouvement** : La plupart des muscles squelettiques s'attachent aux os par les tendons, La contraction des muscles squelettiques déplace les os et produisent des mouvements au corps. <sup>(4)</sup>
- **Homéostasie minérale (stockage et libération)** : Le tissu osseux représente environ 18 % du poids du corps humain. Il stocke plusieurs minéraux, en particulier **le calcium** et **le phosphore**, qui contribuent à la force de l'os. environ 99 % du calcium du corps vient du tissu osseux.  
Sur demande, les os libèrent des minéraux dans le sang pour maintenir des équilibres minéraux critiques (homéostasie) et pour distribuer les minéraux à d'autres parties du corps. <sup>(4)</sup>
- **Production de cellules sanguines** : À l'intérieur de certains os, un tissu conjonctif appelé moelle osseuse rouge produit des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans un processus appelé hématopoïèse (héma=sang ; poïèse=fabriquer). Chez un nouveau-né, toute la moelle osseuse est rouge et participe à l'hématopoïèse. Avec l'âge, une partie de la moelle osseuse passe de rouge à jaune. <sup>(4)</sup>
- **Stockage des triglycérides** : La moelle osseuse jaune se compose principalement de cellules adipeuses, qui stockent les triglycérides. Les triglycérides stockés constituent une réserve d'énergie potentielle. <sup>(4)</sup>

### 5) Histologie du tissu osseux

Au niveau microscopique. Le tissu osseux contient une matrice extracellulaire abondante qui entoure les cellules séparées et constitue un cadre complexe et organisé, <sup>(4)</sup> qui fournit un soutien mécanique et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie osseuse. Elle peut aussi libérer plusieurs molécules qui interfèrent dans l'activité des cellules osseuses et le remodelage osseux. <sup>(2)</sup>

La matrice extracellulaire est d'environ 15% d'eau, 30% de fibres de collagène, et 55% de sels minéraux cristallisés. Le sel minéral le plus abondant est le phosphate de calcium. Il se combine avec un autre sel minéral, l'hydroxyde de calcium, pour former des cristaux d'hydroxyapatite. Comme les cristaux se forment, ils se combinent avec d'autres sels minéraux, tels que le carbonate de calcium, et des ions tels que le magnésium. elles se cristallisent à nouveau, et le tissu durcit. Ce processus, appelé **calcification**, Il est initié par des cellules de construction osseuse appelées ostéoblastes, l'une des quatre cellules qui représente le tissu osseux. <sup>(4)</sup>

### 5.1 Cellules ostéoprogénitrices « cellules bordantes de l'os »

Sont des cellules souches osseuses non spécifiques dérivées du *mésenchyme*, le tissu à partir duquel presque tous les tissus conjonctifs sont formés. Elles sont les seules cellules osseuses à subir une division cellulaire, les cellules qui en résultent se transforment en ostéoblastes.

On trouve des cellules ostéoprogénitrices le long de la partie interne du périoste, dans l'endosteum et dans les canaux de l'os qui contiennent des vaisseaux sanguins. <sup>(4)</sup>

### 5.2 Ostéoblastes :

La fonction principale des ostéoblastes est de synthétiser une nouvelle matrice osseuse <sup>(1)</sup> qui se fait en deux étapes principales : <sup>(5)</sup>

Le dépôt de la matrice organique où les ostéoblastes synthétisent et sécrètent les fibres de collagène et d'autres composants organiques nécessaires pour construire la matrice extracellulaire du tissu osseux. Puis la minéralisation subséquente comme deuxième étape. <sup>(5)</sup>

Les ostéoblastes qui résident dans le tissu osseux peuvent être divisés en deux types : mésenchymateux (MOBL) ou ostéoblastes de surface (SOBL). <sup>(6)</sup>

Une fois ce processus terminé, les ostéoblastes sont maturés en ostéocytes entourés d'une matrice de collagène. <sup>(7)</sup>

### 5.3 ostéocytes :

Les cellules osseuses matures ou bien les ostéoblastes différenciés en phase terminale, Elles représentent 90 % à 95 % des cellules osseuses entières de l'os adulte et maintiennent leur métabolisme quotidien, comme l'échange de nutriments et de déchets avec le sang. Elles sont actives pendant l'ostéolyse (destruction du tissu osseux) et peuvent fonctionner comme des cellules phagocytaires parce qu'ils contiennent des lysosomes. <sup>(6)</sup>

Les ostéocytes sont également responsables aussi de l'excrétion de protéines comme le CD44, la galectine 3 et l'ostéocalcine. Ces protéines ont pour fonction de favoriser l'adhésion cellulaire et la régulation de l'échange minéral dans l'os. Tout Comme les ostéoblastes, les ostéocytes ne subissent aucune division cellulaire. <sup>(6)</sup>

### 5.4 ostéoclastes :

Les ostéoclastes sont connus comme les seules cellules à être capables de résorber l'os, <sup>(7)</sup> et aussi par leur rôle important dans le remodelage osseux. <sup>(6)</sup>

Les ostéoclastes multinucléés activés sont dérivés de cellules précurseurs mononucléaires de la lignée monocyte-macrophage. L'activateur du récepteur du ligand kappa- $\beta$  du facteur



nucléaire (RANKL) et du facteur stimulant de la colonie de macrophages (M-CSF) seraient responsables de la prolifération, de la différenciation et de la survie des ostéoclastes. <sup>(6)</sup>

---

L'os n'est pas complètement solide, basés sur la structure histologique, Il est plutôt caractérisé par de nombreux petits espaces entre ses cellules et les composants de la matrice extracellulaire. Certains espaces servent de canaux pour les vaisseaux sanguins qui fournissent des nutriments aux cellules osseuses, D'autres espaces servent de zones de stockage pour la moelle osseuse rouge. Selon la taille et la répartition des espaces, les régions d'un os peuvent être considérées comme **compactes** ou **spongieuses**. Dans l'ensemble, environ 80 % du squelette est constitué d'os compacts et seulement 20 % d'os est spongieux. <sup>(4)</sup>

- **Tissu osseux compact :**

Le tissu osseux compact contient peu d'espaces, et il est la forme la plus solide de tissu osseux. Il se trouve sous le périoste de tous les os et constitue la majeure partie de la diaphyse des os longs. Le tissu osseux compact offre protection et soutien et résiste aux contraintes produites par le poids et le mouvement. <sup>(4)</sup>

Le tissu osseux compact est composé d'unités structurelles répétitives appelées ostéons, ou *systèmes haversiens*. Chaque ostéon est constitué de lamelles concentriques (Un os formé de fines feuilles de matrice extracellulaire) disposées autour d'un canal central (haversien). Et entre les lamelles concentriques il existe de petits espaces appelés lacune, qui contiennent des ostéocytes. <sup>(4)</sup>

Les ostéocytes sont connectés les uns aux autres par des processus cellulaires dans canalicule. Ce système fournit de nombreuses voies pour les nutriments et l'oxygène pour atteindre les ostéocytes et pour l'élimination des déchets. <sup>(4)</sup>

Les zones entre les ostéons voisins contiennent des lamelles appelées lamelles interstitielles, qui ont également des lacunaires avec des ostéocytes et des canalicules. Les lamelles interstitielles sont des fragments d'ostéons plus anciens qui ont été partiellement détruits pendant la reconstruction ou la croissance osseuse. <sup>(4)</sup>

- **Tissu spongieux :**

L'os spongieux, ainsi appelé en raison de son apparence, <sup>(2)</sup> se trouve principalement dans les épiphyses des os longs. Et forme aussi l'intérieur de tous les autres os. <sup>(1)</sup>

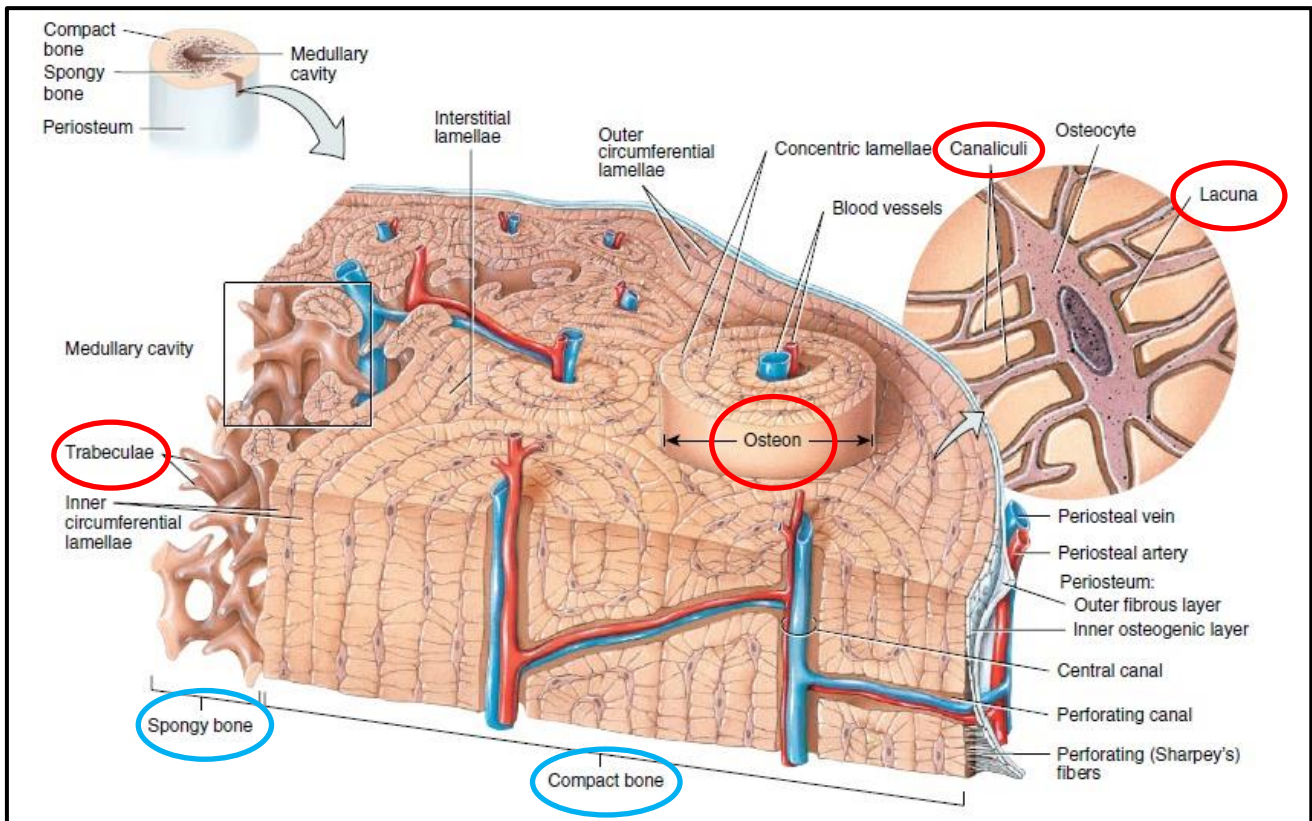
Contrairement au tissu osseux compact, le tissu osseux spongieux, aussi appelé tissu osseux trabéculaire, ne contient pas d'ostéons. Le tissu osseux spongieux est toujours situé à l'intérieur d'un os, protégé par une couverture d'os compact. Il se compose de lamelles disposées en forme irrégulière de fines colonnes appelées *trabécules*. <sup>(4)</sup>

## Chapitre 01 : Description générale sur le tissu osseux

Entre les trabécules existe des espaces qui sont visibles à l'œil nu. Ces espaces macroscopiques sont remplis de moelle osseuse rouge dans les os qui produisent des cellules sanguines et de moelle osseuse jaune (tissu adipeux). (4)

Chaque trabécule est constitué de lamelles concentriques, d'ostéocytes qui se trouvent dans les lacunaires et de canalicules. (4)

Les tissus osseux spongieux ont tendance à être situés là où les os ne sont pas fortement stressés ou où les contraintes sont appliquées dans de nombreuses directions. (4)



**Figure 05 :** Ostéons (systèmes haversiens) dans l'os compact et les trabécules dans l'os spongieux. (Principles of anatomy and physiology, 2014)

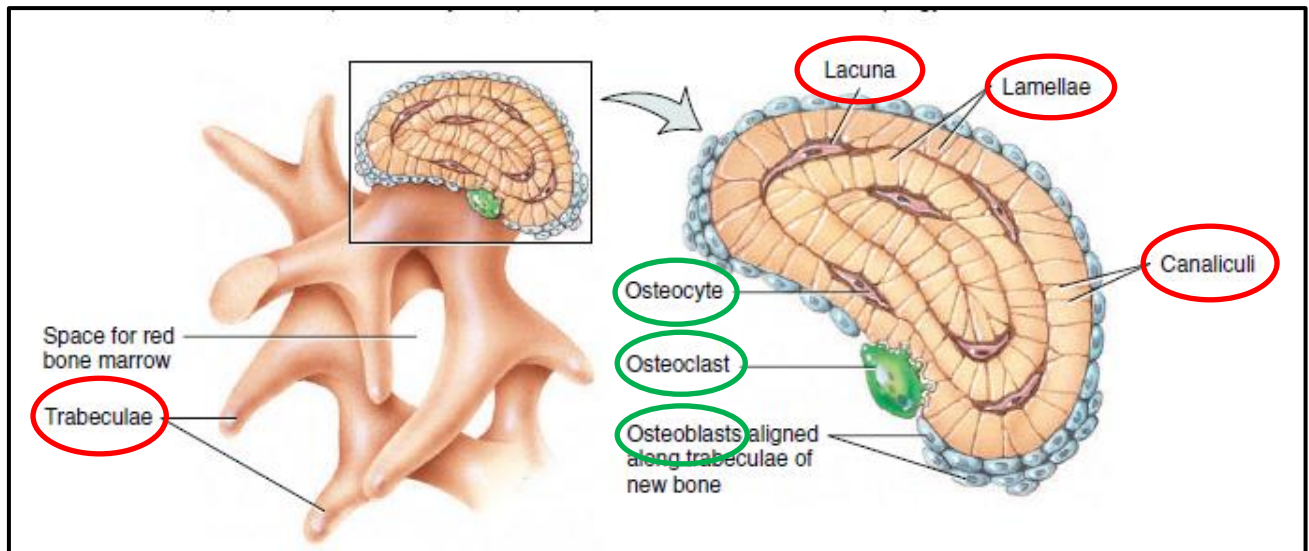


Figure 06: Détails d'une section d'une trabécule. (Principles of anatomy and physiology, 2014)

## 6) Formation osseuse

Appelé aussi ossification ou ostéogenèse. La formation osseuse se produit dans quatre situations principales : <sup>(4)</sup>

- La formation initiale d'os dans un embryon et un fœtus.
- La croissance des os pendant la petite enfance, l'enfance et l'adolescence jusqu'à ce que leur taille adulte soit atteinte.
- Le remodelage des os (remplacement de vieux os par de nouveaux tissus osseux tout au long de la vie).
- Réparation de fractures (fractures des os) tout au long de la vie.

### 6.1 Formation osseuse initiale dans un embryon et un fœtus

Le « squelette » embryonnaire, initialement composé de mésenchyme en forme générale d'os, il est le site où la formation et l'ossification du cartilage se produisent au cours de la sixième semaine de développement embryonnaire. La formation osseuse suit l'un des deux méthodes : <sup>(4)</sup>

- **Ossification intra-membraneuse**

la plus simple des deux méthodes de formation osseuse. Les os plats du crâne, la plupart des os faciaux et la partie médiane de la clavicule (clavicule) se forment ainsi. les os se forment directement dans le mésenchyme. <sup>(4)</sup>

- **Ossification endochondrale**

Le remplacement du cartilage qui se développe à partir du mésenchyme par l'os est appelé ossification endochondrale. Bien que la plupart des os du corps se forment de cette façon, le processus est mieux observé dans un os long. <sup>(4)</sup>

### 6.2 Croissance osseuse pendant l'enfance et adolescence

La croissance osseuse se produit par le dépôt de nouvelles lamelles osseuses sur les os existants ou d'autres tissus conjonctifs. Lorsque les ostéoblastes déposent une nouvelle matrice osseuse à la surface des os entre le périoste et la matrice osseuse existante, l'os augmente en largeur ou en diamètre. Ce processus est appelé **croissance appositionnelle**. <sup>(2)</sup>

La croissance dans la longueur d'un os, qui est la principale source d'augmentation de la taille chez un individu, se produit dans la plaque épiphysaire. L'activité de la plaque épiphysaire est le seul moyen que la diaphyse peut augmenter en longueur. À mesure qu'un os grossit, les chondrocytes prolifèrent sur le côté épiphysaire de la plaque. Les nouvelles chondrocytes remplacent les plus anciens, qui sont détruits par calcification. Ainsi, le cartilage est remplacé par l'os sur le côté diaphysaire de la plaque. Ce type de croissance osseuse se produit par ossification endochondrale. <sup>(2)</sup>

### 6.3 Remodelage osseux

Le remodelage osseux est le processus par lequel l'os est renouvelé pour maintenir la force osseuse et l'homéostasie minérale. Le processus de remodelage résorbe l'os ancien et forme un nouvel os pour éviter l'accumulation de micro-dommages osseux. Le remodelage commence avant la naissance et se poursuit jusqu'à la mort. <sup>(7)</sup>

Le remodelage osseux implique la résorption osseuse, l'élimination des minéraux et des fibres de collagène de l'os par ostéoclastes, le dépôt osseux et l'ajout de minéraux et de fibres de collagène à l'os par ostéoblastes. Le taux de renouvellement des tissus osseux compacts est d'environ 4 % par ans, et celui des tissus osseux spongieux est d'environ 20 % par année. <sup>(4)</sup> La formation osseuse dure environ 4 à 6 mois. <sup>(7)</sup>

Le cycle de remodelage est composé de cinq phases séquentielles : <sup>(8)</sup>

- **Phase d'activation**

Le début du remodelage osseux est la première étape importante pour s'assurer que le remodelage n'a lieu que lorsqu'il est nécessaire. Dans le remodelage ciblé, qui se réfère à l'enlèvement d'une zone spécifique de l'os endommagé ou vieux, le signal initiateur provient des ostéocytes qui permettent de signaler d'autres cellules. <sup>(8)</sup>

En revanche, le remodelage non ciblé se réfère au remodelage en réponse à des changements systémiques dans les hormones telles que la **PTH** (hormone parathyroïdienne) et autres, permettant ainsi l'accès aux réserves de calcium osseux <sup>(8)</sup> par la stimulation des ostéoblastes pour la sécrétion **RANKL** (receptor activator

of nuclear factor kappa-B ligand) qui déclenche la résorption osseuse, et cela va réguler la carence. A l'inverse, les ostéoblastes ainsi que d'autres cellules sont capables de synthétiser un antagoniste de RANK ligand, l'ostéoprotégérine (OPG). Le niveau de remodelage osseux dépendra donc in fine du rapport entre **RANKL/ OPG**.<sup>(10)</sup>

- **Phase de résorption**

Initialement, les ostéoclastes pompent les protons, générés par l'anhydrase carbonique II, dans le compartiment résorbant pour dissoudre le minéral osseux par l'acidification. Plus précisément, le H<sup>+</sup>-ATPase, pompe **H<sup>+</sup>** dans les lacunes, ce qui est couplé au Cl<sup>-</sup> transport via un canal de chlorure, maintenant ainsi l'électroneutralité. Par la suite, la matrice osseuse riche en collagène est dégradée par des **protéases** telles que la cathepsine K et les métalloprotéines.<sup>(8)</sup>

La morphologie des ostéoclastes reflète leur degré d'activation : la vitamine D et la PTH, qui stimulent l'activité des ostéoclastes, augmentent leur bordure, alors que la calcitonine et la PgE2, inhibent leur activité ou la diminue.<sup>(7)</sup>

La phase de résorption se termine par la mort cellulaire programmée par ostéoclastes, ce qui évite la résorption excessive.<sup>(8)</sup>

- **Phase inverse**

Pendant la phase d'inversion, la résorption osseuse se transforme en formation osseuse. À la fin de la résorption osseuse, les cavités de résorption contiennent une variété de cellules mononucléaires, y compris des monocytes, des ostéocytes libérés de la matrice osseuse et des pré-ostéoblastes recrutés pour commencer une nouvelle formation osseuse.<sup>(7)</sup>

L'un des facteurs responsables de cette transition est le TGF (Transforming growth factor beta) libéré par la matrice osseuse, diminue la résorption de l'ostéoclaste en inhibant la production de RANKL par les ostéoblastes.<sup>(7)</sup>

- **Phase de formation**

La nouvelle formation osseuse peut être divisée en deux parties. Premièrement, les ostéoblastes synthétisent et sécrètent une matrice extracellulaire riche en collagène. Deuxièmement, les ostéoblastes jouent un rôle dans la régulation de la minéralisation de cette matrice.<sup>(8)</sup>

La production de la matrice extracellulaire 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 se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice non encore minéralisée qui comble la lacune.<sup>(7)</sup>

Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse. De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les

## Chapitre 01 : Description générale sur le tissu osseux

ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption, agissent dans le même sens : **FGF2**, **TGF $\beta$**  et les BMP (Bone Morphogenetic Protein). <sup>(7)</sup>

Le processus de minéralisation osseuse, par lequel les cristaux d'hydroxyapatite se déposent parmi les fibrilles de collagène, est complexe et sa régulation est incomplètement comprise. Le contrôle est exercé par la régulation systémique des concentrations de calcium et de phosphate, la concentration locale de calcium et de phosphate dans les vésicules de la matrice extracellulaire et par les inhibiteurs locaux de la minéralisation, y compris le pyrophosphate et les protéines non-collagènes comme l'ostéopontine (est une protéine d'adhérence du tissu osseux reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses. Elle fait partie de la phase organique du tissu osseux et appartient aux protéines non collagéniques de la matrice osseuse). Le rapport du pyrophosphate inorganique au phosphate est un régulateur critique de la minéralisation. <sup>(8)</sup>

- **Phase quiescente**

Une fois la minéralisation terminée, les ostéoblastes subissent une apoptose, se transforment en cellules osseuses ou sont ensevelis dans la matrice osseuse et se différencient en phase terminale en ostéocytes. Les ostéocytes jouent un rôle clé en signalant la fin du remodelage via la sécrétion d'antagonistes à l'ostéogenèse, en particulier les antagonistes de la voie de signalisation (Wnt). <sup>(8)</sup>

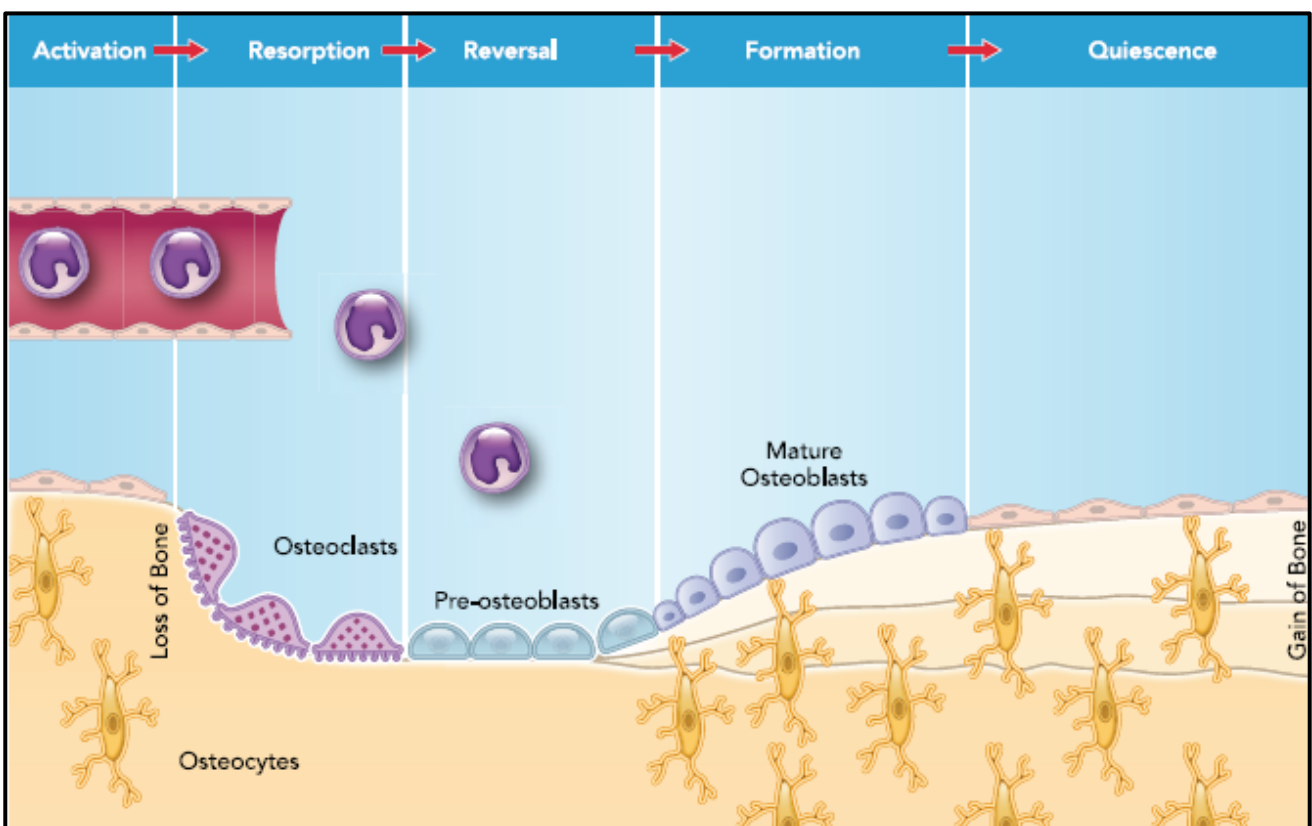


Figure 07 : la physiologie du Remodelage osseux. <sup>(10)</sup>

### Hormones et facteurs impliqués dans la séquence de remodelage :

Phases de remodelage	Hormones et facteurs régulant le remodelage osseux
Phase d'activation	(+) PTH, IGF-1, IL-1, IL-6, PGE2, Calcitriol, TNF $\alpha$ (-) Estrogène
Phase de recrutement ostéoclastes et phase de résorption	(+) RANKL, M-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , Acid rétinolique, (-) OPG, GM-CSF, estrogène, Calcitonine, IL-4, IL-18, TGF- $\beta$
Phase d'inversion	TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, BMPs, PDGF, ou FGF
Phase de recrutement et de formation des ostéoblastes	(+) WNTs, IGF-1, FGF-2, FGF-18, PDGFs, vitamine D3, PTH, Runx2, TGF- $\beta$ , CT-1, (-) glucocorticoids, pyrophosphate
Phase quiescente	/

**Tableau 01** : Tableau représente les Hormones et facteurs impliqués dans la séquence de remodelage. <sup>(10)</sup>

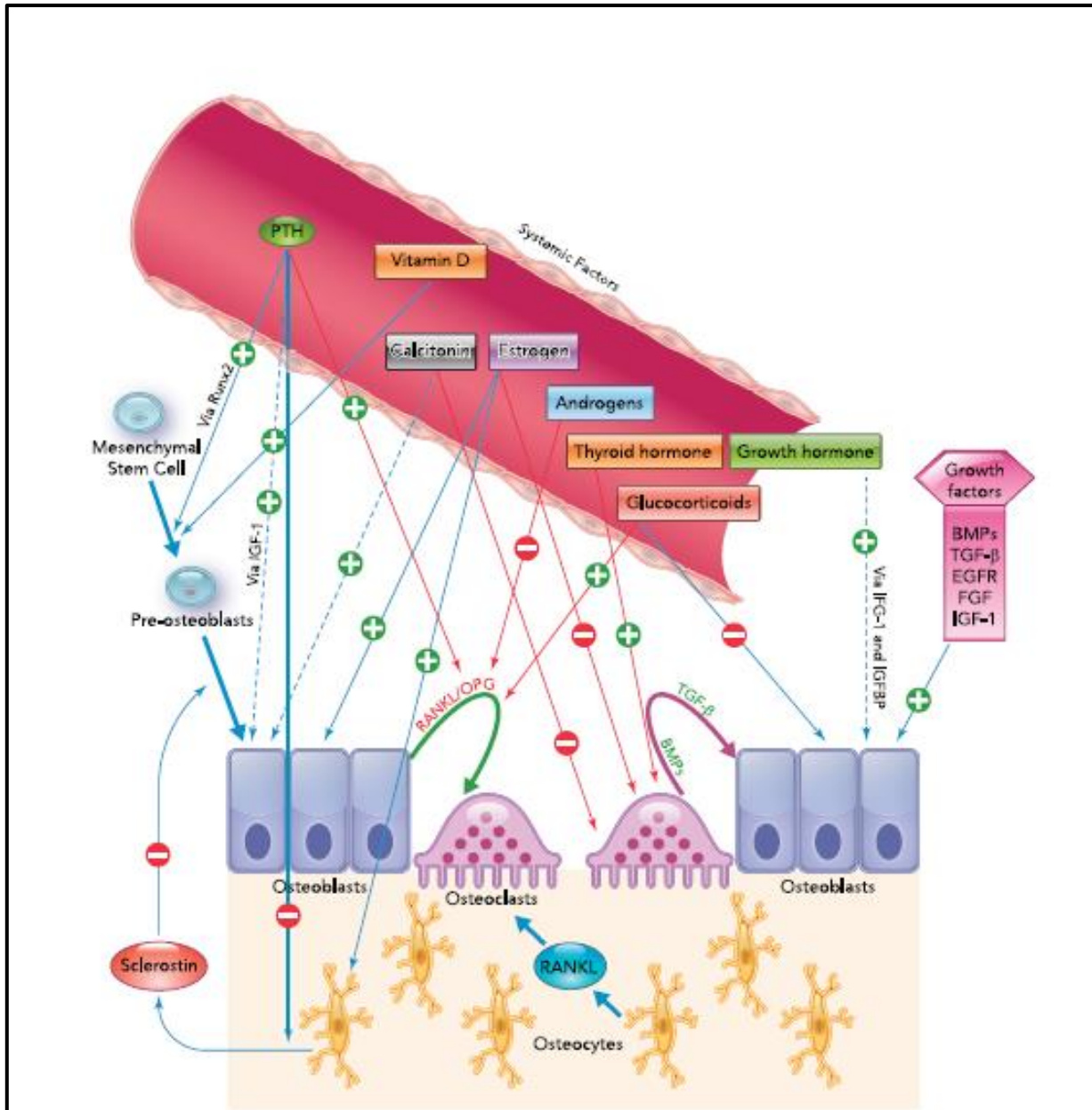


Figure 08 : Régulation systémique et facteur de croissance du remodelage osseux. (10)

#### 6.4 Fracture et réparation de l'os

Une fracture est toute rupture dans un os, Dans certains cas, un os peut se fracturer sans se briser visiblement. fracture de stress ou une fracture de fatigue, qui est une série de fissures microscopiques dans l'os qui se forme sans aucune preuve de blessure à d'autres tissus. Chez les adultes en bonne santé, les fractures de stress résultent d'activités répétées et intenses comme la course, le saut ou la danse. Les fractures de stress sont très douloureuses et résultent également de processus pathologiques qui perturbent la calcification osseuse normale, comme l'ostéoporose. Environ 25 % des fractures de stress touchent le tibia. Bien que les images radiographiques standard ne révèlent souvent pas la



présence de fractures de stress, elles apparaissent clairement dans une scintigraphie osseuse. La réparation d'une fracture osseuse comprend les phases suivantes : <sup>(4)</sup>

- **Phase réactive**

Cette phase est une phase inflammatoire précoce. Les vaisseaux sanguins traversant la ligne de fracture sont brisés. À mesure que le sang s'écoule des extrémités déchirées des vaisseaux, une masse de sang (habituellement coagulé) se forme autour du site de la fracture. Cette masse de sang, appelée *hématome de fracture*, se forme habituellement de 6 à 8 heures après la blessure. Parce que la circulation du sang s'arrête à l'endroit où l'hématome de fracture se forme, les cellules osseuses voisines meurent. Gonflement et inflammations produisent en réponse aux cellules osseuses mortes. Les phagocytes (neutrophiles et macrophages) et les ostéoclastes commencent à enlever le tissu mort ou endommagé dans et autour de l'hématome de fracture. Cette étape peut durer jusqu'à plusieurs semaines. <sup>(4)</sup>

- **Phase de réparation**

La phase réparatrice est caractérisée par deux événements : **la formation d'un cal fibrocartilagineux** et **la formation d'un cal osseux**. pour combler l'écart entre les extrémités brisées des os. <sup>(4)</sup>

Les vaisseaux sanguins se développent dans l'hématome de fracture et les phagocytes commencent à nettoyer les cellules osseuses mortes. Les fibroblastes du périoste envahissent le site de la fracture et produisent des fibres de collagène. Ces événements mènent au développement d'un cal fibrocartilagineux, une masse de tissu réparateur composée de fibres de collagène et de cartilage qui relie les extrémités brisées de l'os. La formation du cal fibrocartilagineux prend environ 3 semaines. <sup>(4)</sup>

Dans les zones plus proches des tissus osseux sains bien vascularisés, les cellules ostéoprogénitrices se développent en ostéoblastes, qui commencent à produire des trabécules osseux spongieux. Les trabécules joignent des parties vivantes et mortes des fragments osseux d'origine. Avec le temps, le fibrocartilage est converti en os spongieux, et le cal est alors appelé un cal osseux (dur). Le cal osseux dure environ 3 à 4 mois. <sup>(4)</sup>

- **Phase de remodelage osseux**

La phase finale de la réparation de la fracture est le remodelage osseux du cal. Les parties mortes des fragments d'os cassés d'origine sont progressivement résorbées par des ostéoclastes. L'os compact remplace l'os spongieux autour de la périphérie de la fracture. Bien que l'os ait un apport sanguin généreux, la guérison prend parfois des mois. <sup>(4)</sup>

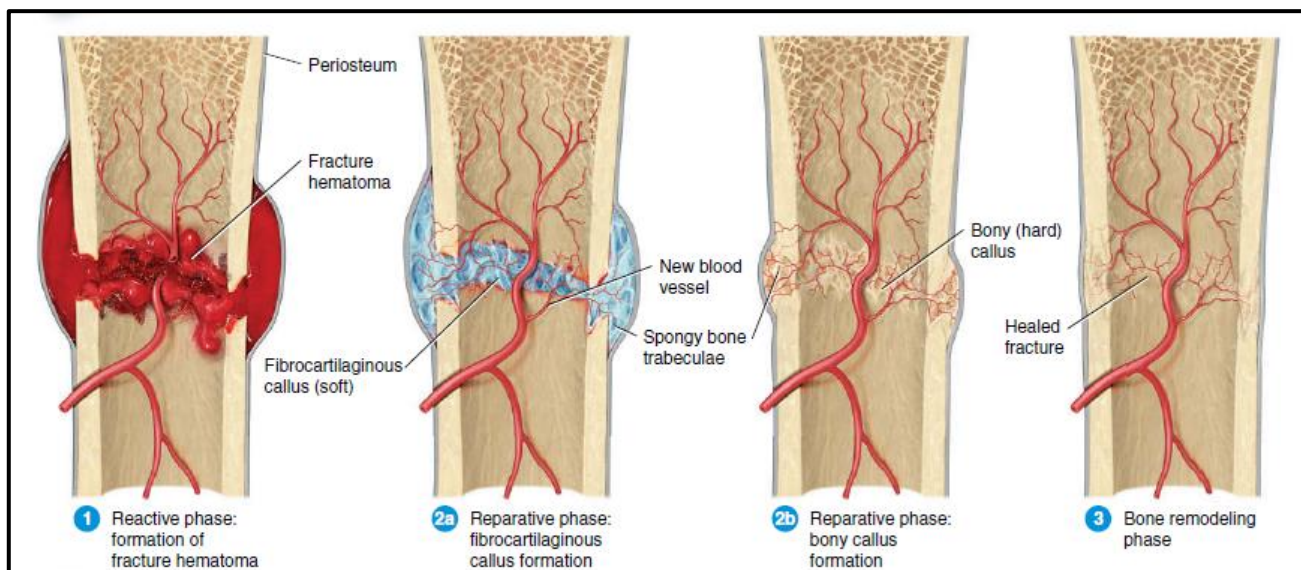


Figure 09 : Étapes de la réparation d'une fracture osseuse. (Principles of anatomy and physiology, 2014)

*Chapitre 02*

*Les tumeurs*

*osseuses*

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

Le cancer est un grand groupe de maladies qui peuvent commencer dans presque n'importe quel organe ou tissu du corps lorsque les cellules anormales se développent de façon incontrôlable, vont au-delà de leurs limites habituelles pour envahir les parties adjacentes du corps et se propager à d'autres organes. Ce dernier processus est appelé *métastase*, et c'est la cause majeure de décès par cancer. Un néoplasme et une tumeur maligne sont d'autres noms communs pour le cancer. <sup>(11)</sup>

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires, représentant environ 10 millions de décès en 2020, soit un décès sur six à travers le monde. <sup>(12)</sup> et d'ici 2030, on prévoit que le nombre de décès liés au cancer dans le monde augmentera pour atteindre 13,2 millions. <sup>(13)</sup>

La cause du cancer peut être **chimique**, **physique** ou **biologique**. Les principales causes physiques comprennent l'exposition aux rayons ultraviolets ou aux rayonnements ionisants, alors que les causes biologiques comprennent l'infection par des virus oncogènes, qui peuvent déclencher des mécanismes menant à la dérégulation des gènes essentiels à la croissance et à la survie des tissus malins. Et pour les causes chimiques qui sont les plus nombreux on cite quelques : <sup>(14)</sup>

Agents initiateurs – cancérogènes	Exposition
L'aflatoxine	Aspergillus flavus
Benzopyrène	Le tabagisme
Chloroforme (trichlorométhane)	Usage médical
Métronidazole	Usage médical(antibiotique)
2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b] pyridine (PhIP)	Cancérogène alimentaire

**Tableau 02** : Exemples de composés cancérogènes et d'agents promoteurs

\* Les Informations de références : <sup>(14)</sup>

Les tumeurs les plus courantes chez les hommes apparaissent dans la prostate, les poumons et le côlon/rectum. Chez les femmes, les cancers du sein, du poumon et du côlon/rectum sont les plus fréquents. <sup>(13)</sup>

En revanche, **Les cancers osseux** primaires plus fréquents comprennent **l'ostéosarcome**, **le sarcome d'Ewing** et le chondrosarcome. Ils représentent moins de 1 % des cancers diagnostiqués chaque année et sont associés à une morbidité et à une mortalité importante. <sup>(15)</sup>

### 1. Les tumeurs osseuses

Les os squelettiques peuvent héberger de nombreux types de tumeurs <sup>(15)</sup>. Une tumeur ou bien un néoplasme (littéralement : nouvelle croissance) peut être défini comme un trouble de la croissance cellulaire qui est déclenché par une série de mutations acquises

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

affectant une seule cellule et sa progéniture clonale. selon qu'elles soient cancéreuses (malignes), non cancéreuses (bénignes). <sup>(13)</sup>

On dit qu'une tumeur est bénigne lorsque ses apparences grossières et microscopiques sont considérées comme relativement innocentes, ce qui implique qu'elle restera localisée, ne se propagera pas à d'autres sites, et se prête à l'ablation chirurgicale locale. Les tumeurs bénignes dépassent largement leurs homologues malignes et se produisent avec la plus grande fréquence dans les trois premières décennies de la vie, alors que chez les adultes plus âgés, une tumeur osseuse est susceptible d'être maligne. <sup>(13)</sup>

Les tumeurs malignes sont collectivement appelées cancers, ils peuvent envahir et détruire les structures adjacentes et se propager à des sites éloignés (métastases) qui provoquent la mort. <sup>(13)</sup>

### 2. Classifications des tumeurs osseuses

L'OMS classe les tumeurs osseuses en fonction de leur mode de différenciation, ce qui signifie qu'elles sont regroupées par *le tissu histologique* auquel elles ressemblent. Tumeur produisant du tissu osseux, du cartilage, du tissu conjonctif et aussi les tumeurs d'origine inconnues. Beaucoup de ces sous-catégories histologiques contiennent des entités bénignes et malignes. <sup>(16)</sup>

#### 2.1 Tumeurs produisant du tissu osseux

Les néoplasmes de cette catégorie forment tous une matrice osseuse et sont divisés en tumeurs bénignes et malignes. **L'ostéosarcome** est la seule tumeur maligne avec ces différentes formes histologiques.

Type de tumeur	Comportement	Localisation	symptômes cliniques	Observation et Traitement
L'ostéome ostéroïde	Bénigne	Le fémur et le tibia sont les plus courants (60%)	Presque toujours douloureux, Douleur aggravée la nuit et rapidement soulagée par l'aspirine	- Peut se résoudre spontanément, probablement en raison d'un infarctus du nidus. - Les lésions douloureuses peuvent être excisées ou traitées par ablation par radiofréquence. - résection de la zone tumorale comportant le nidus.

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

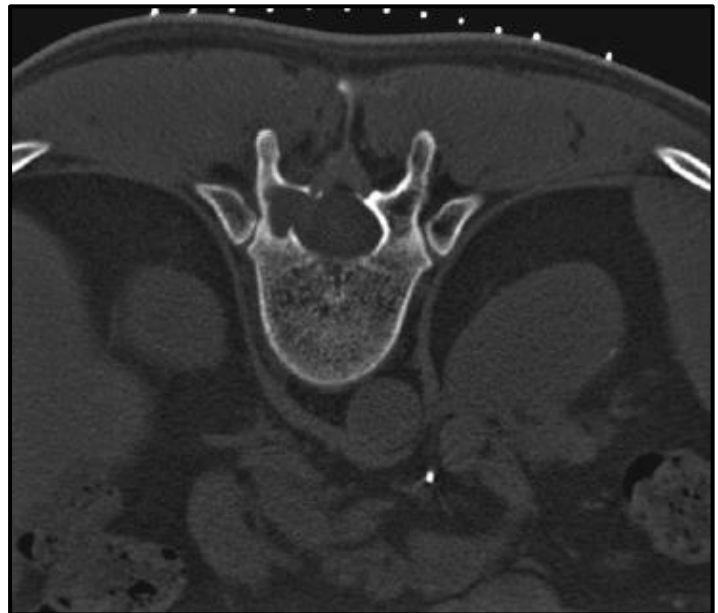
L'ostéoblastome	Bénigne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La moitié sont visibles dans la colonne vertébrale et le sacrum.</li> <li>- Le fémur, la mâchoire et le tibia sont les autres sites les plus fréquents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur et sensibilité, mais moins grave que l'ostéome ostéoïde</li> <li>- Spasmes du dos et symptômes neurologiques dus à des lésions de la colonne vertébrale.</li> <li>- Douleur dentaire si dans la mâchoire</li> <li>- Moins sensible à l'aspirine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excision.</li> <li>- Récidive de 10 à 15 %</li> <li>- Potentiel malin très rare, sauf Ostéoblastomes agressifs qui ont un aspect histologique plus préoccupant.</li> </ul>
L'ostéosarcome (La plus fréquente)	Maligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fémur distal, tibia proximal, humérus proximal les plus courants.</li> <li>- Généralement métaphysaire (90%)</li> <li>- Peu fréquent dans les os plats.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amplitude de mouvement limitée.</li> <li>- Douleur sourde, surtout la nuit.</li> <li>- Masse notable et visible.</li> <li>- Fracture pathologique dans 25% des cas à la présentation.</li> <li>- Difficile de fléchir la jambe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie néoadjuvante, qui est administrée en supposant que tous les patients ont des métastases et pour réduire la vascularisation, suivie d'une résection chirurgicale</li> <li>- Ablation de la tumeur.</li> </ul>

**Tableau 03** : Tumeurs produisant du tissu osseux.

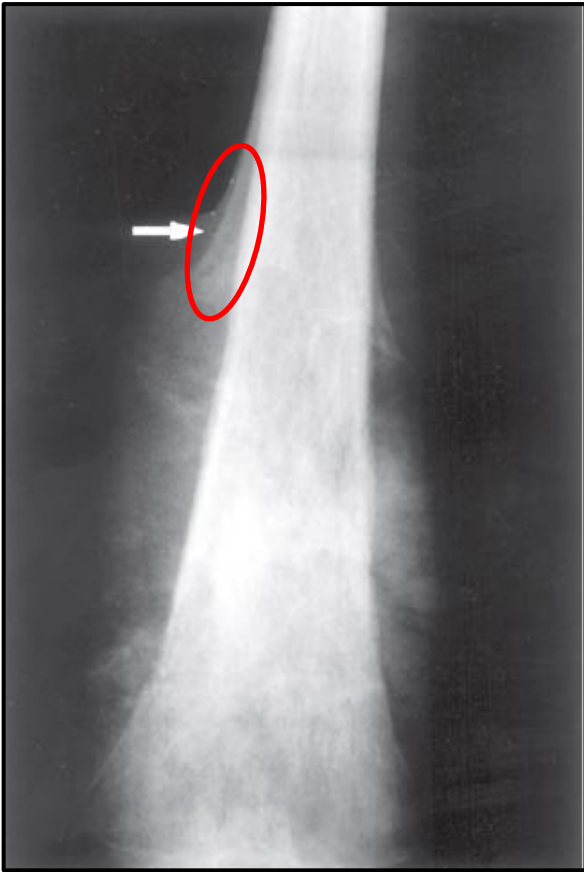
\* Les Informations de références : (18)<sup>p152-153-154</sup>, (16)<sup>p111-132</sup>, (13)<sup>p1197</sup>



**Figure 10** : L'ostéome ostéoïde (flèche) provoque une réaction périostée non agressive lisse dans le cortex tibial (Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)



**Figure 11** : Ostéoblastastome. Le tomodensitométrie (CT-scan) d'un homme de 36 ans montre une lésion lytique bien définie dans le pédicule droit de T12. Un ostéoblastome est plus grand que 2 cm et concerne plus fréquemment la colonne vertébrale (Atlas of bone pathology, 2013)



**Figure 12** : Ostéosarcome fémoral distal avec formation osseuse proéminente s'étendant dans les tissus mous. Le périoste, qui a été soulevé, a posé une coquille triangulaire proximale de l'os réactif connu comme un *triangle de Codman* (flèche). (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2015)

## 2.2 Tumeurs produisant du tissu cartilage

les tumeurs du cartilage représentent la majorité des tumeurs osseuses primitives (à la fois bénignes et malignes) <sup>(13)</sup>

Les néoplasmes de cette catégorie produisent tous une matrice chondroïde, les tumeurs du cartilage bénignes sont généralement *asymptomatiques* et représentent certaines des lésions osseuses accidentelles les plus fréquemment rencontrées, *l'ostéochondrome* étant la lésion osseuse bénigne la plus courante. *ostéochondrome* peut se transformer en *chondrosarcome*, qui est la transformation maligne de ce dernier. <sup>(16)</sup>

*Chondroblastomes* se produisent généralement chez les patients immatures squelettiques, se posent dans l'épiphyse, et peuvent avoir un aspect varié en fonction de l'agressivité de la lésion. <sup>(16)</sup>

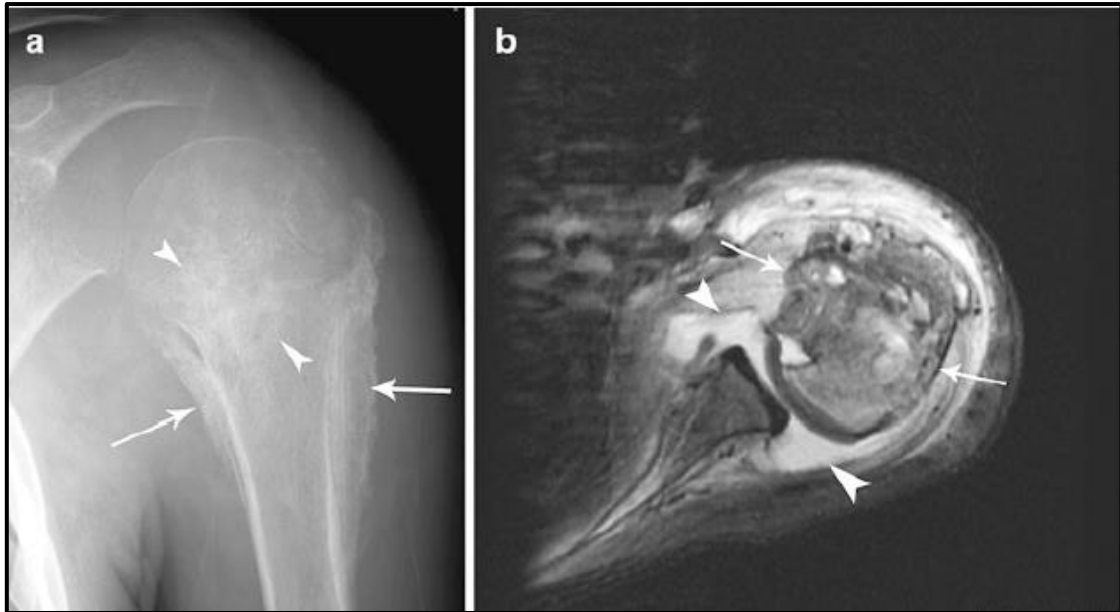
## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

Type de tumeur	Comportement	Localisation	symptômes cliniques	Observation et Traitement
Chondroblastome	Bénigne	- épiphyse ou apophyse. - Os longs (75 %) : humérus, fémur distal, tibia proximal.	- Douleurs articulaires et rigidité. - Les lésions osseuses temporales peuvent causer une surdité, des acouphènes et des vertiges	- Risque très rare de transformation en chondrosarcome. - Résection chirurgicale• Récidive locale de 10 à 15 %, habituellement au cours des deux premières années.
Ostéochondrome (L'exostose osteogenique)	Bénigne	- Fémur (distal et proximal), tibia, humérus. - Moins commun dans les os plats (les omoplates) - Métaphyse.	- Immobilité articulaire - La compression neurovasculaire peut entraîner des paresthésies et des faux-anévrismes - compression de la moelle épinière	- exérèse totale. - Suivi radiographique recommandé pour les grandes lésions. - La récurrence est de à 2%.
Le chondrome (Enchondrome)	Bénigne	- Plus courants : humérus proximal, fémur distal, os tubulaires des mains et des pieds. - Peu fréquent dans l'os plat.	- Asymptomatique, souvent découverte au hasard. - Fractures pathologiques.	- dans de rares cas, un chondrome peut se transformer en cancer. - tumeur suivis si la lésion n'est pas large. - Curetage osseuse pour les lésions importantes ou suspectes. - La récidive est faible.
Chondrosarcome (intramédullaire)	Maligne	- Bassin, os tubulaires longs (fémur, humérus), omoplate, sternum, côtes. - Rare à la main, pieds. - Si dans les os longs, habituellement proximal que distal. - Axial > squelette appendiculaire.	- Croissance lente - Douleur et gonflement des tissus. - Fracture pathologique de 3 à 17%.	Dépend du sous-type : - Bas Grade : curetage avec ablation thermique/chimique - Grade supérieur : résection chirurgicale large adéquate. - Chimiothérapie adjuvante peu utile.

**Tableau 04** : Tumeurs produisant du tissu cartilage

\* Les Informations de références : (18)<sup>p151-152</sup>, (16)<sup>p86-111</sup>, (13)<sup>p1197</sup>





**Figure 13 :** Chondroblastome agressif. La radiographie (a) montre une lésion épiphysaire dans la tête humérale avec des marges mal définies, une destruction corticale, une réaction périostée lamellée (flèches) et une matrice chondroïde (pointes de flèches). L'imagerie par résonance magnétique correspondante (b) montre un œdème de la moelle osseuse étendu (flèches), un œdème des tissus mous adjacent et un épanchement des articulations (flèches).  
(Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)



**Figure 14 :** Radiographie d'un ostéochondrome provenant du fémur distal (flèche).  
(Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2015)



**Figure 15 :** Enchondrome (flèche) dans le cinquième métacarpe présentant une fracture pathologique et une matrice chondroïde minimale.  
(Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)

### 2.3 Tumeurs produisant du tissu conjonctif

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) regroupe les lésions osseuses fibreuses en deux grandes catégories : les tumeurs *fibrogènes* et les tumeurs *fibro-histiocytaires*. la plupart de ces lésions sont assez rares. En général, les lésions fibreuses apparaissent comme des zones claires sur les radiographies en raison de l'absence de matrice osseuse mature. <sup>(16)</sup>

les tumeurs fibrogènes comprennent le fibrome desmoplastique et les fibrosarcomes, qui sont tous deux rares. Le fibrome desmoplastique représente la version intra osseuse de la tumeur. Cependant, la fibrome desmoïde peut être localement agressive, avec une percée corticale et une extension des tissus mous, et peut être confondue avec une lésion maligne. Les *fibrosarcomes* sont des tumeurs malignes rares, avec un aspect d'imagerie agressive non spécifique. <sup>(16)</sup>

La deuxième catégorie comprend les histiocytomes fibreux bénins et les histiocytomes fibreux malins (HFM) des os, qui sont tous les deux rares. mais il se produit chez les adultes et est observé dans différents endroits. <sup>(16)</sup>

Type de tumeur	Comportement	Localisation	symptômes cliniques	Observation et Traitement
Le fibrome desmoplastique (la fibrome desmoïde)	Bénigne	- Fémur, tibia, humérus, radius, mandibule et bassin sont les endroits les plus communs.	- Asymptomatique jusqu'à grand. - Douleur chronique ou enflure. - Fracture pathologique dans 15 %.	- Récidive locale : 72 % après le curetage et 17 % après la résection - Récidive locale signalée jusqu'à huit ans après la chirurgie primaire. - Résection en bloc ou curetage définitif et greffe osseuse.
Fibrosarcome	Maligne	La métaphysique ou méta-diaphyse des os longs peut s'étendre jusqu'à l'épiphyse - 40 à 80 % se produisent autour du genou (fémur distal, tibia proximal), ainsi qu'humérus, iliaque, sacrum.	- Douleur locale et enflure. - Fracture pathologique dans 19 %.	- Tendance à se reproduire et à se métastaser. - Métastases fréquentes, observées dans 45 % ou plus des poumons et d'autres os. - Résection chirurgicale, amputation au besoin - Grade élevé : chimiothérapie adjuvante pour une meilleure survie. - Généralement résistante aux rayonnements

Histiocytome fibreux malin (xanthosarcome)	Maligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% apparaissent dans la métaphysique centrale des os longs, avec une extension épiphysaire fréquente.</li> <li>- se produisent au niveau du genou fémur (30 à 45 %), du tibia, de l'humérus, de l'os iliaque.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur et, moins souvent, enflure.</li> <li>- Fractures pathologiques dans environ 20 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Très maligne, avec tendance à métastaser et à récidiver</li> <li>- Métastases : jusqu'à 50 % des patients aux poumons, jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux dans 4 %</li> <li>- Survie après dix ans : faible grade 60% ; haut grade 46 % ; HFM secondaire 36 %.</li> </ul>
--	---------	--	---	--

Tableau 05 : Tumeurs produisant du tissu conjonctif

\* Les Informations de références : (18)<sup>p154</sup>, (16)<sup>p132-151</sup>, (13)<sup>p1197</sup>



**Figure 16** : Maligne fibreuse histiocytome. Caractéristiques pathologiques grossières d'un histiocytome malin éprouvé par biopsie dans le tibia proximal gauche, après radiothérapie. (Atlas of bone pathology, 2013)



**Figure 17** : Fibrosarcome. Une amputation au-dessous du genou du patient, démontre une grande masse qui occupe la cavité médullaire de l'arbre du centre du tibia et soulève le périoste. (Atlas of bone pathology, 2013)

## 2.4 Tumeurs d'origine inconnue

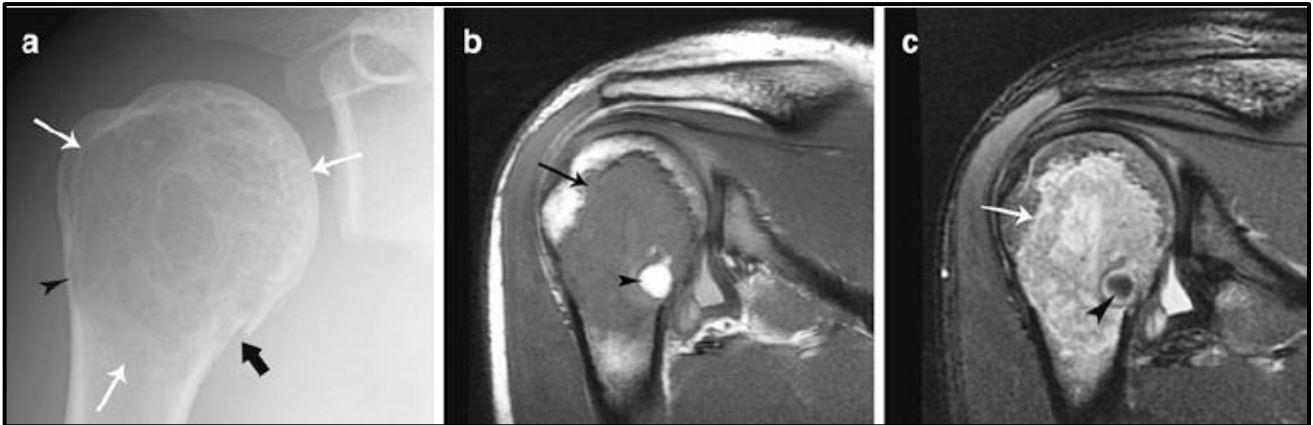
Lésions provenant d'origines plus diverses : éléments de **la moelle osseuse** (sarcome d'Ewing, lymphome/leucémie, myélome, histiocytose de la cellule de Langerhans, tumeur à cellules géantes et lipome intra osseux), **structures vasculaires** (hémangiome et angiosarcome), **muscles lisses** (léiomyome et léiomyosarcome), et **notochorde** (chordome). La plus fréquente entre eux, est bien **le sarcome d'Ewing**. <sup>(16)</sup>

Les tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing représentent environ 6 % à 10 % des tumeurs osseuses malignes primaires et suivent l'ostéosarcome comme deuxième groupe le plus fréquent de sarcomes osseux chez les enfants. <sup>(13)</sup>

Type de tumeur	Comportement	Localisation	symptômes cliniques	Observation et Traitement
Tumeur à cellules géantes (ostéoclastome)	Bénigne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proviennent de la métaphysique et s'étendent à l'épiphyse sous-articulaire.</li> <li>- Majorité dans les os longs (75 à 90 %), la plupart du genou environnant (fémur distal, tibia proximal).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur, enflure, sensibilité ; peut avoir diminué l'amplitude du mouvement de l'articulation adjacente.</li> <li>- Fracture pathologique dans 5 à 10 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La transformation maligne peut se produire spontanément, ou après de multiples résections chirurgicales, ou après le traitement par radiothérapie d'une tumeur bénigne ; peut se transformer en fibrosarcome, MFH, et l'ostéosarcome.</li> <li>- Taux de récurrence 40 à 60 %, habituellement observé dans les trois ans.</li> <li>- Curetage, cryochirurgie ou résection en bloc</li> </ul>
Sarcome d'Ewing	Maligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout os à moelle rouge : fémur, ilion, humérus et tibia ; péroné ; côtes et squelette axial</li> <li>- localisé dans la zone diaphysaire des os longs, il atteint la zone métaphysaire et particulièrement diaphysométaphysaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur, enflure et parfois chaleur locale</li> <li>- Peuvent présenter des symptômes constitutionnels, surtout s'ils sont métastatiques : fièvre, ESR accru, perte de poids, anémie et leucocytose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très malin.</li> <li>- Chimiothérapie néoadjuvante, résection de la tumeur primaire, chimiothérapie post-opératoire ; radiothérapie avant ou après l'intervention.</li> </ul>

Tableau 06 : Tumeurs d'origine inconnue

\* Les Informations de références : (18)<sup>p155</sup>, (16)<sup>p158-175</sup>, (13)<sup>p1197</sup>



**Figure 18 :** La radiographie (a) montre une tumeur à cellules géantes (flèches) – lésion claire, centrée dans la métaphyse humérale et s'étendant jusqu'à l'épiphyse. Bien que le TCG soit classiquement excentrique, de grandes lésions peuvent remplir l'os et apparaître au centre. Noter une légère fracture (pointe de flèche) et fracture pathologique (flèche épaisse). Le TCG (flèche) est bien circonscrit et iso intense pour les muscles sur l'image IRM pondérée en T1 (b). Un petit foyer T1 haut arrondi (tête fléchée) représente la graisse focale. Sur l'image IRM pondérée en T1 saturée en graisse post-contraste (c). (Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)



**Figure 19 :** La tumeur à cellules géantes du péroné proximal est principalement lytique, avec destruction du cortex. Une fracture pathologique est également présente. (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2015)



**Figure 20 :** Tumeur à cellules géantes de l'os. La masse dans le fémur distal est brun-roux et panaché en apparence, la tumeur s'étend à la surface articulaire. (Atlas of bone pathology, 2013)

### I- Ostéosarcome

#### 1) Description

L'ostéosarcome est une tumeur maligne d'origine *mésenchymateuse* et se produit principalement chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. <sup>(17)</sup> Parmi les tumeurs osseuses primaires, l'ostéosarcome est le plus fréquent. caractérisé par la formation des os immatures ou ostéoïdes. Environ 75 % des ostéosarcomes surviennent dans la cavité intramédullaire et sont appelés *ostéosarcomes classiques* ou *conventionnels*. L'ostéosarcome classique est ensuite divisé en différents sous-types basés sur l'origine histologique. <sup>(18)</sup>

La production ostéoïde est associée à des tumeurs bien vascularisées, alors que le cartilage malin est plus souvent associé à des tumeurs mal vascularisées. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles la différenciation *chondroblastique* est associée à une réponse moins effective à la chimiothérapie que d'autres types d'ostéosarcomes intramédullaires, en raison de la mauvaise administration du médicament. <sup>(19)</sup>

#### 2) Epidémiologie

L'ostéosarcome est le cancer osseux le plus fréquent, représentant près des deux tiers de tous les cas. Environ 1200 patients reçoivent un diagnostic d'ostéosarcome aux États-Unis chaque année. L'ostéosarcome est principalement une maladie de l'enfance, avec une légère augmentation de l'incidence chez les personnes de plus de 60 ans. Il s'agit de la troisième malignité infantile la plus courante, avec une incidence médiane à 12 ans pour les filles et à 16 ans pour les garçons.

#### 2) Location

Les ostéosarcomes peuvent survenir dans n'importe quel os, <sup>(15)</sup> mais ces tumeurs semblent apparaître dans la métaphyse et ensuite s'étendre dans la diaphyse des os longs. <sup>(19)</sup> (40 %) du fémur distal, du tibia proximal (16 %) et de l'humérus proximal (15 %). L'ostéosarcome du fémur proximal représente moins de 5% des cas. <sup>(20)</sup>

#### 3) Classification

Plusieurs sous-types d'ostéosarcome sont reconnus et regroupés selon : <sup>(13)</sup>

- **Site d'origine**

Elle peut survenir à la surface de l'os (centraux) ou à l'intérieur de l'os (intramédullaire/conventionnelles) <sup>(21)</sup>

Les ostéosarcomes de surface apparaissent et sont confinés à la surface de l'os et n'impliquent pas le canal médullaire. Ils sont divisés en trois catégories : les ostéosarcomes périostés, les parostéales et les ostéosarcomes de surface de haut grade. <sup>(19)</sup>

- **Grade histologique**

peut-être de **grade bas (G1)** ou **haut (G2 G3)**. environ 90% sont de haut grade. L'ostéosarcome parostéal et ostéosarcomes périostés sont des néoplasmes de bas grade. (21). L'ostéosarcome périosté se produit généralement sous forme de lésion diaphysaire sur le tibia ou le fémur et peut être confondu avec un chondrosarcome périosté. Parostéal ostéosarcome est une tumeur à croissance lente qui est densément minéralisé et enveloppe la tige de l'os. se métastase rarement, avec une récurrence locale le risque majeur. (19)

Le grade tumoral est le facteur le plus important dans l'examen de la chimiothérapie, car les ostéosarcomes de haut grade se métastasent fréquemment et entraînent des taux de survie nettement plus faibles que les ostéosarcomes de bas grade lorsqu'ils sont traités par chirurgie seule. (21)

- **Primaire ou secondaire**

Où les secondaires peuvent être touchés par des anomalies préexistantes (18) (tumeurs bénignes, maladie de Paget, infarctus des os, radiothérapie antérieure) (13)

- **Caractéristiques histologiques**

cellules ostéoblastiques, chondroblastiques, fibroblastiques, télangiectasique, à petites cellules et à cellules géantes (13)

Les variantes *ostéoblastiques*, *chondroblastiques* et *fibroblastiques* sont des sous-types communs reconnus d'ostéosarcome intramédullaire de haut grade (21)

#### 4) graduation du cancer de l'os

Le grade tumoral est le facteur le plus important dans l'examen de la chimiothérapie, car les ostéosarcomes de haut grade se métastasent fréquemment et entraînent des taux de survie nettement plus faibles que les ostéosarcomes de bas grade lorsqu'ils sont traités par chirurgie seule. (21)

L'échelle utilisée pour le classement du cancer des os est de 1 à 3. Les cancers de bas grade (G1) ont tendance à croître et à se propager plus lentement que les cancers de haut grade (G2 ou G3) (22)

- grade 1 (G1) signifie que le cancer ressemble beaucoup au tissu osseux normal.
- grade 3 (G3) signifie que le cancer semble très anormal.
- grade 2 (G2) se situe quelque part entre les deux.

### 5) Génétique de l'ostéosarcome

L'ostéosarcome, malgré sa rareté relative, a joué un rôle important dans la découverte de gènes suppresseurs de tumeurs <sup>(19)</sup>. Le développement de l'Ostéosarcome est susceptible d'être un processus en plusieurs étapes qui découle de l'accumulation de changements génétiques critiques. Il a été démontré que les changements moléculaires conduisant au développement de l'ostéosarcome se produisent dans plusieurs gènes régulateurs du cycle cellulaire. <sup>(18)</sup>

les suppresseurs de tumeurs et les oncogènes bien connus, y compris les suivants : <sup>(13)</sup>

#### 5.1 RB1(Le rétinoblastome) :

RB1 a été le premier gène suppresseur de tumeur humaine à être cloné, mais son rôle mécaniste dans la tumorigenèse reste incomplètement compris. Le RB1 joue un rôle dans de nombreux processus cellulaires, y compris la régulation du cycle cellulaire, la réponse et la réparation des dommages à l'ADN, la réplication de l'ADN, l'apoptose et la différenciation. <sup>(19)</sup>

Une association entre le rétinoblastome (RB1) et l'ostéosarcome est reconnue depuis longtemps. Les personnes atteintes de RB héréditaire portent un risque accru de développer un ostéosarcome et présentent jusqu'à 1000 fois l'incidence d'ostéosarcome dans la population générale. <sup>(18)</sup>. Les mutations RB sont présentes dans jusqu'à 70% des ostéosarcomes. <sup>(13)</sup> et que l'inactivation du RB1 est l'événement mutationnel le plus courant dans l'ostéosarcome. <sup>(19)</sup>

Le RB1 est situé sur la bande q14 du chromosome 13. Le produit génique participe exactement à une voie de régulation du cycle cellulaire qui agit pour empêcher l'entrée des cellules dans la phase S. <sup>(18)</sup>

#### 5.2 TP53(tumor protein 53) :

Gène suppresseur de tumeur <sup>(18)</sup> dont le produit agit comme gardien de l'intégrité génomique en favorisant la réparation de l'ADN et l'apoptose de cellules irréversiblement endommagées <sup>(13)</sup>

En réponse aux dommages génotoxiques, TP53 peut contribuer à la réparation de l'ADN. Cependant, le plus souvent l'induction de TP53 par des lésions génotoxiques conduit à une activation irréversible de l'apoptose. La fonction TP53 peut être perdue par mutation du gène TP53 ou par mutation de gènes dans la voie de signalisation TP53 <sup>(19)</sup>

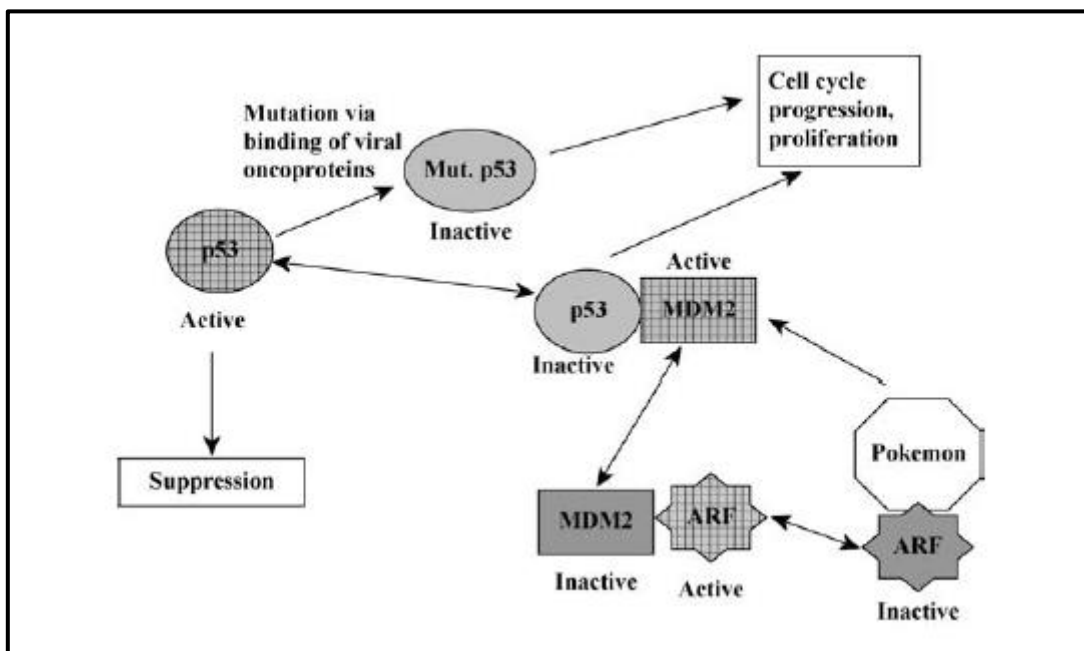
L'anomalie de p53 a longtemps été associée à l'ostéosarcome par des mutations germinales dans le syndrome de *Li-Fraumeni*, des analyses génomiques exhaustives récentes ont révélé que presque tous les ostéosarcomes présentaient des altérations du TP53 ou des gènes de la voie associés tels que le MDM2 ; Des mutations du gène RB1 et des gènes de voie associés sont également fréquemment présentes.



## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

L'activité de p53 est régulée par un ensemble de mécanismes de rétroaction qui permettent de maintenir un équilibre strict entre le taux de prolifération cellulaire et le taux de mortalité cellulaire. <sup>(19)</sup>

TP53 est régulée par le gène MDM2, situé sur le chromosome 12q13 avec CDK4 <sup>(18)</sup>, code une protéine qui bloque l'activité de la protéine TP53 en la dirigeant vers la voie de dégradation à médiation ubiquitine. Le MDM2 est régulé négativement par le p14ARF, tandis que la phosphorylation à médiation CHK2 du TP53 empêche l'inactivation du MDM2 par le TP53 <sup>(19)</sup>. La surexpression du MDM2 dans le système d'exploitation fournit un autre moyen de perturber la voie normale p53 <sup>(18)</sup>, se produit dans l'ostéosarcome. comme le font les mutations dans les gènes p14ARF et CHK2 qui conduisent à l'inactivation fonctionnelle de ces gènes. <sup>(19)</sup>



**Tableau 21** : Régulation de la protéine suppresseur de tumeur p53 : l'activité est affinée par un ensemble de mécanismes de rétroaction. L'oncogène MDM2 se lie et favorise la dégradation de p53, ce qui permet à la division cellulaire normale de reprendre mais augmente la probabilité de tumeur maligne en cas de surexpression. La protéine MDM2 est elle-même inactivée par la protéine suppressive de tumeurs ARF, dont l'activité est à son tour atténuée par la surexpression de l'oncogène. <sup>(14)</sup>

\*Pokémon oncogène nouvellement découvert (une abréviation du facteur ontogénique érythroïde myéloïde de la famille POZ et Kruppel, ou encore appelé LRF, OCZF ou FBI-1)

### 5.3 Rôle de l'instabilité chromosomique et l'entretien des télomères dans l'ostéosarcome

L'une des caractéristiques frappantes de l'ostéosarcome est la fréquence élevée d'amplification génomique, de réarrangement, de délétion et de perte d'hétérozygotie à travers le génome. <sup>(19)</sup>

L'instabilité chromosomique est fréquente dans les cellules cancéreuses, elle peut présenter des défauts dans les points de contrôle cellulaires qui protègent contre la

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

reproduction des cellules anormales, des défauts dans la stabilité des télomères et des défauts dans la réponse aux dommages de l'ADN. <sup>(19)</sup>

La diminution de l'activité de la télomérase entraîne des lésions chromosomiques, qui favorisent l'instabilité génomique et la carcinogenèse ou la mort cellulaire apoptotique. La télomérase peut donc avoir un double rôle dans la promotion de la tumorigenèse et la protection de la cellule contre l'instabilité génomique. <sup>(19)</sup>

### 5.4 Signalisation FAS et FASL

Le récepteur du FAS et son ligand (FASL) appartiennent à la superfamille du récepteur de la nécrose tumorale et participent à la régulation de la tumorigenèse dans plusieurs types de tumeurs et métastases primaires. La faible expression du FAS dans différentes tumeurs, y compris l'ostéosarcome, est corrélée à un mauvais pronostic. Les métastases pulmonaires de l'ostéosarcome expriment de faibles niveaux de FAS, alors que les tumeurs primaires des mêmes patients expriment souvent des niveaux élevés de FAS. <sup>(19)</sup>

Une explication est que FASL est exprimé de manière constitutive dans le tissu pulmonaire et que les cellules tumorales de l'ostéosarcome du FAS positif qui pénètrent dans les poumons se lient à FASL et induisent l'apoptose. <sup>(19)</sup>

### 6) Métastase de l'ostéosarcome

La maladie métastatique demeure une source importante de morbidité pour le patient atteint de cancer. Environ 50% des patients diagnostiqués avec le cancer développeront des métastases <sup>(19)</sup>, L'ostéosarcome métastatique s'est clairement manifesté dans d'autres parties du corps. Le plus souvent, il se propage aux poumons, mais il peut également se propager à d'autres os, le cerveau, ou d'autres organes. Environ un ostéosarcome sur cinq s'est déjà propagé au moment du premier diagnostic.

Ces cancers sont plus difficiles à traiter, mais certains peuvent être guéris si les métastases peuvent être enlevées par chirurgie. Le taux de guérison de ces cancers s'améliore considérablement si la chimiothérapie est également administrée.

des gènes qui jouent un rôle dans la métastase de l'ostéosarcome ont été identifiés :

- **L'ezrine (cytovilline)**

L'ezrine est une protéine liant le cytosquelette lié à la membrane qui a été associée à un mauvais résultat dans un certain nombre de cancers. Il a été démontré que des niveaux élevés d'expression de l'ezrine sont corrélés avec des tumeurs de grade supérieur, une diminution du taux de survie sans maladie chez les patients pédiatriques et un risque accru de rechute métastatique. <sup>(18)</sup>

L'expression de l'ezrine offre un avantage de survie précoce pour les cellules tumorales d'ostéosarcome métastatique qui atteignent les poumons en ce que la phosphorylation

d'AKT et de MAPK et l'activité ont été réduites lorsque la protéine d'Ezrine a été supprimée. (19)

Les patients présentant des tumeurs dont l'expression cytoplasmique était unique avaient un taux de survie sans maladie de 80 % sur 3 ans, tandis que ceux présentant une réactivité cytoplasmique et membranaire avaient un taux de survie sans maladie de 54 % sur 3 ans. (Ferrari *et al*) (18)

- **L'annexine**

L'annexine est une protéine liant les phospholipides qui a été montrée dans des études de l'expression différentielle des protéines entre les ostéosarcomes primaires et les métastases subséquentes pour être abaissée dans les métastases. Le rôle de l'annexine dans la métastase de l'ostéosarcome est actuellement incertain, mais soupçonné. (18)

- **Le CXCR4**

Le CXCR4 est un récepteur de la chimiokine dont les niveaux d'expression sont corrélés à des métastases dans de nombreux types de cancer. CXCR4 contrôle la destination métastatique des cellules cancéreuses du sein dans certains organes (poumon, foie et moelle osseuse) où son ligand, la chimiokine CXCL-12, est produit en grande quantité. (18)

(Laverdiere *et al*) ont démontré une corrélation entre l'augmentation de l'ARNm CXCR4, la réduction de la survie et la présence de métastases au moment du diagnostic. Des études sur des souris utilisant un traitement visant à inhiber le CXCR4 ont montré des résultats prometteurs dans le traitement des métastases pulmonaires causées par l'ostéosarcome. (18)

Le récepteur de la chimiokine CXCR4 est inclus dans les signatures de métastases pulmonaires et osseuses pour le cancer du sein.

### **7) Détection et diagnostic**

La détection précoce du cancer, bien qu'il soit petit et avant qu'il se soit propagé, permet souvent d'avoir plus d'options de traitement. Certains cancers précoces peuvent avoir des signes et des symptômes qui peuvent être remarqués, mais ce n'est pas toujours le cas. (22)

#### **7.1 Signes et symptômes**

- **La douleur**

La douleur régionale ou localisée associée à une sensibilité sus-jacente et à une diminution de l'amplitude des mouvements sont les symptômes les plus courants. (15) Au début, la douleur n'est pas constante. Elle peut être pire la nuit (22). La douleur pendant la nuit est présente chez seulement 21% à 37% des patients atteints d'ostéosarcome (15). la douleur sera là tout le temps, et s'aggravera avec l'activité. (22) Les sites les plus communs

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

pour ces tumeurs chez les jeunes sont autour du genou ou dans le bras supérieur, mais ils peuvent se produire dans d'autres os ainsi. <sup>(23)</sup>

- **L'enflure**

L'enflure dans la région de la douleur peut ne pas se produire jusqu'à des semaines plus tard. Il pourrait être possible de sentir une masse ou une masse selon l'endroit où la tumeur est. <sup>(22)</sup>

Les cancers des os du cou peuvent causer une bosse à l'arrière de la gorge qui peut causer des difficultés à avaler ou à respirer. <sup>(22)</sup>

- **Fracture**

Le cancer des os peut affaiblir l'os dans lequel il se trouve, mais la plupart du temps les os ne se fracturent pas. Les personnes ayant subi une fracture à côté ou à travers une tumeur osseuse décrivent habituellement une douleur soudaine et sévère dans un os qui avait été douloureux pendant quelques mois. <sup>(22)</sup>. Une fracture pathologique est observée chez 7% à 8% des patients atteints d'ostéosarcome. <sup>(15)</sup> Les exceptions sont rares ostéosarcomes tégangiectatiques, qui tendent à affaiblir les os plus que d'autres formes d'ostéosarcome et sont plus susceptibles de causer des ruptures où la tumeur est. <sup>(23)</sup>

- **Autres symptômes**

Le cancer dans les os de la colonne vertébrale peut exercer une pression sur les nerfs, causant des engourdissements et des picotements, voire de la faiblesse. Le cancer peut causer une perte de poids et de la fatigue. Si le cancer se propage aux organes internes, il peut causer d'autres symptômes, aussi. Par exemple, si le cancer se propage aux poumons, il peut causer des problèmes respiratoires. <sup>(22)</sup>

### 7.2 modalités d'imagerie médicale

Les tests d'imagerie utilisent des rayons X, des champs magnétiques ou des substances radioactives pour créer des images de l'intérieur du corps. <sup>(23)</sup> chaque modalité d'imagerie présente des forces et des faiblesses caractéristiques. <sup>(16)</sup> Les tests d'imagerie peuvent être effectués pour un certain nombre de raisons, notamment <sup>(23)</sup> :

- Pour aider à déterminer si une zone suspecte peut être le cancer.
- Pour savoir jusqu'où le cancer s'est propagé.
- Pour aider à déterminer si le traitement fonctionne.
- Pour rechercher des signes que le cancer aurait pu revenir.

#### **Caractéristiques d'imagerie de l'ostéosarcome : <sup>(16)</sup>**

- Aspect variable des radiographies en fonction de la quantité de matrice osseuse (semblable à un nuage) et de l'agressivité. (Conventionnelle)

## *Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses*

- Percée corticale avec composant des tissus mous observée dans 89 % des cas par IRM (Ostéosarcome télangiectasique)
- Aspect du chou-fleur à la surface de l'os. (Conventionnelle)
- Typiquement une lésion focale avec une clarté mixte et la sclérose. (Conventionnelle)
- Les radiographies montrent une lésion géographique lytique et expansible. (Ostéosarcome télangiectasique)
- Peu ou pas de minéralisation ou de sclérose. (Ostéosarcome télangiectasique)
- S'enroule parfois autour de l'os. (Ostéosarcome Parostéal)

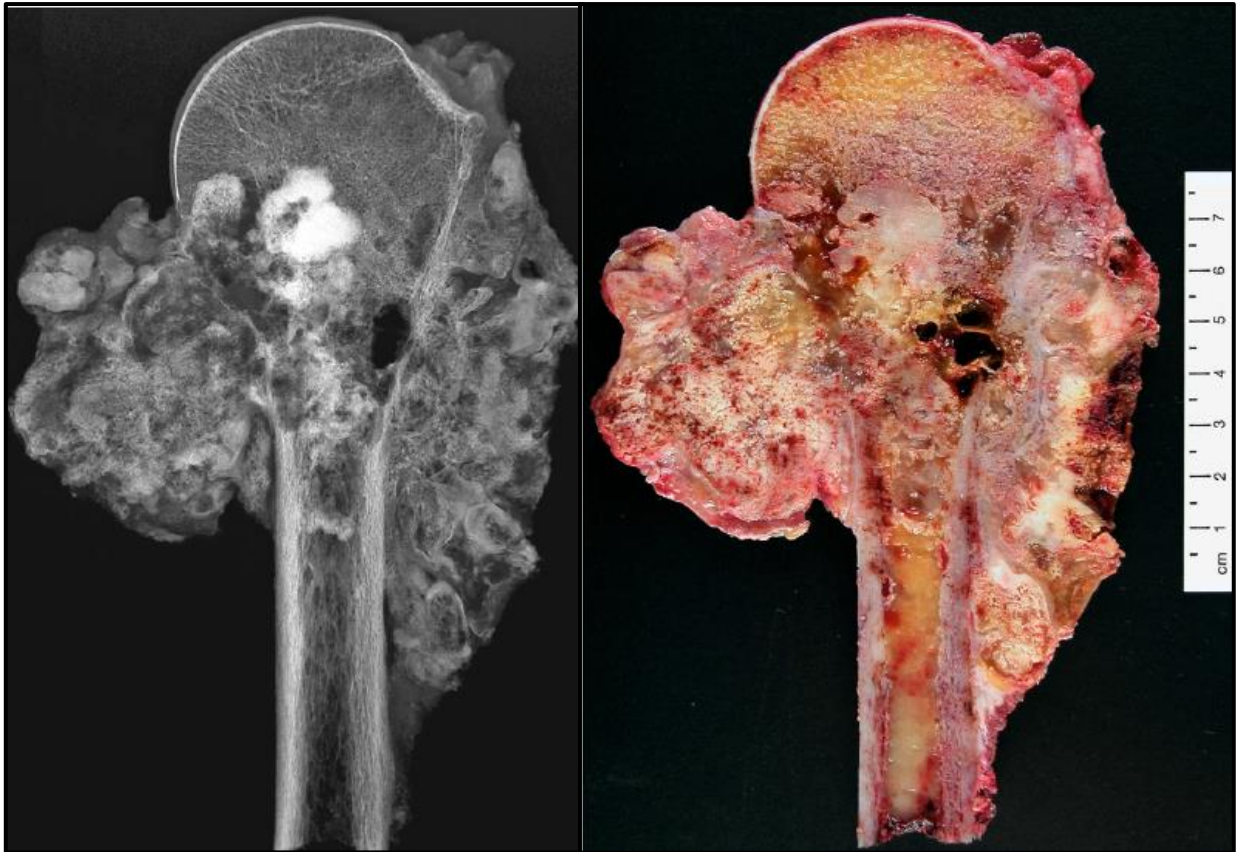
### **7.2.1 Radiographie simple (rayons X)**

Un faisceau de rayons X est projeté à travers un patient et est absorbé à des degrés divers par les différentes structures du corps. Seul un petit pourcentage du faisceau heurte la plaque du détecteur formant l'image. <sup>(18)</sup>

Les radiographies lisses visualisent la structure osseuse et par conséquent, 30 à 75 % du contenu minéral osseux normal doivent être perdus avant qu'ils ne deviennent apparents. Par conséquent, cela peut prendre plusieurs mois avant qu'ils puissent être détectés en utilisant cette modalité. Elle est moins sensible, allant de 44 à 50% (niveau II-III) que la scintigraphie osseuse. <sup>(18)</sup>

Dans la plupart des cas, les radiographies sont la méthode la plus efficace pour démontrer les principales caractéristiques utilisées pour caractériser les lésions osseuses. <sup>(16)</sup>

Les radiographies jouent un rôle central dans l'orientation du diagnostic différentiel. L'évaluation de l'extension des tissus mous sur les radiographies est généralement limitée, elles ne sont souvent pas apparentes radiographiquement, même quand elles sont grandes, sauf si elle provoque une distorsion significative des plans des tissus. <sup>(16)</sup>



**Figure 22** : Ostéosarcome conventionnel. Radiographie d'un humérus proximal. La section histologique révèle une nécrose tumorale à 95%. (Atlas of bone pathology, 2013)



**Figure 23** : Parostéal ostéosarcome. Une radiographie antéro-postérieure, il y a une lésion osseuse exo-phytique provenant du cortex/périoste de la diaphyse fémorale. (Atlas of bone pathology, 2013)



**figure 24** : Ostéosarcome télangiectasique dans le fémur distal. Noter la lésion lytique agressive avec percée corticale (flèches) sur la radiographie. (Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)

### **7.2.2 Tomodensitométrie (CT scan)**

Le premier scanner CT disponible dans le commerce a été développé en 1972. <sup>(19)</sup>

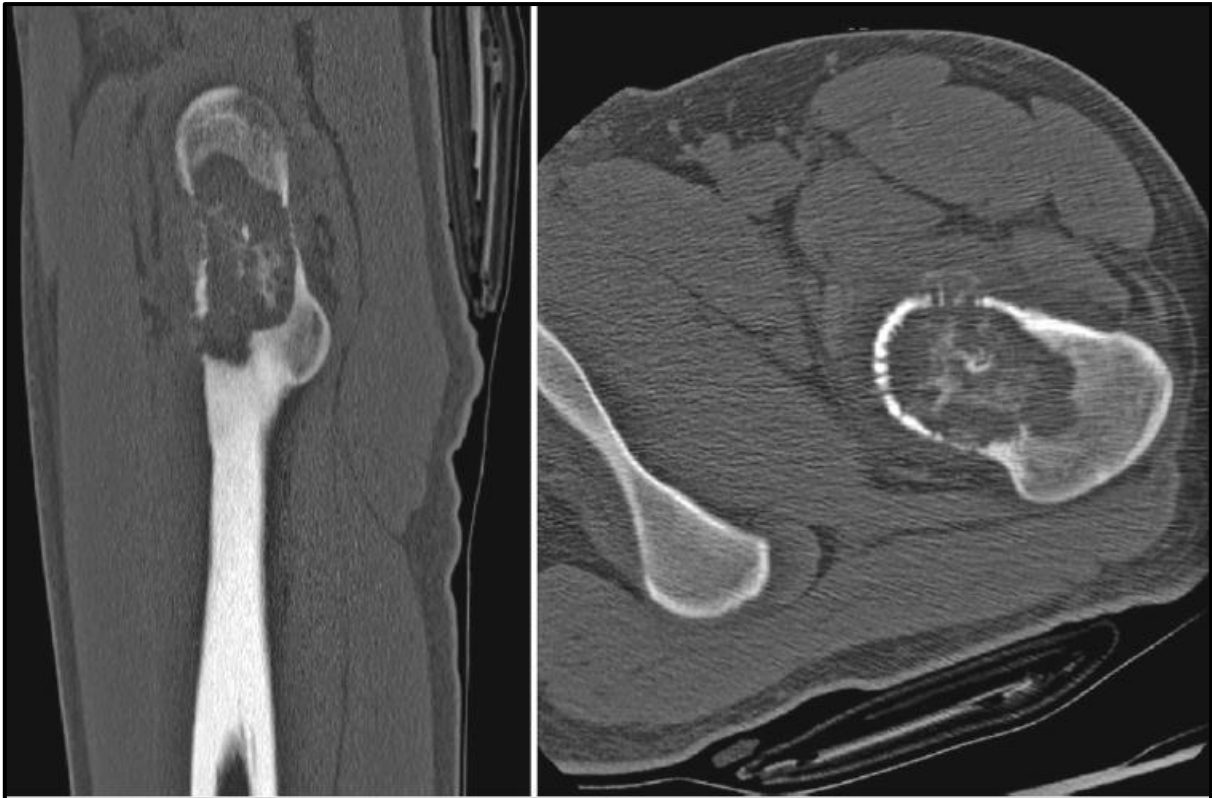
Le TDM fonctionne en faisant tourner un faisceau continu de rayonnement en éventail à travers un patient et en mesurant la transmission à plusieurs points. Les données obtenues sont calculées par un ordinateur, qui détermine l'exposition exacte au rayonnement à un endroit donné <sup>(18)</sup>

La tomodensitométrie visualise la structure osseuse, les tumeurs de la moelle osseuse <sup>(18)</sup> et permettent de déterminer si le cancer des os s'est propagé à vos poumons, à votre foie ou à d'autres organes. <sup>(22)</sup>

La détection de l'extension de tumeur de tissu mou par CT dépend souvent de la différence dans la teneur en graisse de la tumeur et du tissu environnant. L'IRM permet toutefois de meilleure visualisation. <sup>(19)</sup>

La scanographie joue également un rôle important dans la biopsie guidée par image <sup>(16)</sup>

À titre de mise en garde, il est reconnu que l'exposition au rayonnement est élevée avec l'utilisation de la tomodensitométrie. Dans les années 1990, le Royal College of Radiologists du Royaume-Uni a comparé la TDM à la radiographie conventionnelle. Il a été déterminé qu'une TDM de l'abdomen était équivalente à l'exposition au rayonnement équivalant à 500 radiographies pulmonaires. <sup>(18)</sup>



**Figure 25** : Ostéosarcome télangiectasique. Les images CT sagittales (gauche) et axiales (droite) montrent une grande lésion lytique dans le col fémoral gauche d'un garçon de 16 ans. (Atlas of bone pathology, 2013)



**Figure 26** : Ostéosarcome de surface de haut niveau. Une image CT axiale d'un homme de 29 ans montre une masse partiellement minéralisée de 8,0 cm à la surface de la métaphysique fémorale droite proximale s'étendant dans le tissu mou. (Atlas of bone pathology, 2013)



### **7.2.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

La résolution de contraste de l'IRM est presque 50 fois supérieure à celle de la radiographie conventionnelle et 10 fois supérieure à la TDM. L'IRM n'expose pas les patients au rayonnement. <sup>(19)</sup>

cependant, l'IRM a des limites, notamment une faible spécificité : par exemple, l'infection, les tumeurs bénignes et les traumatismes ont souvent la même apparence que celle d'une tumeur maligne. Néanmoins, l'IRM fournit des détails anatomiques précis et une excellente sensibilité pour l'imagerie de la moelle osseuse et facilite la stadification des cancers osseux primaires connus ou présumés. <sup>(19)</sup>

L'IRM présente l'avantage de ne pas utiliser de rayonnement ionisant et d'être non invasive. <sup>(18)</sup>

L'IRM est la seule modalité d'imagerie qui permet une visualisation directe de la moelle osseuse. <sup>(18)</sup>

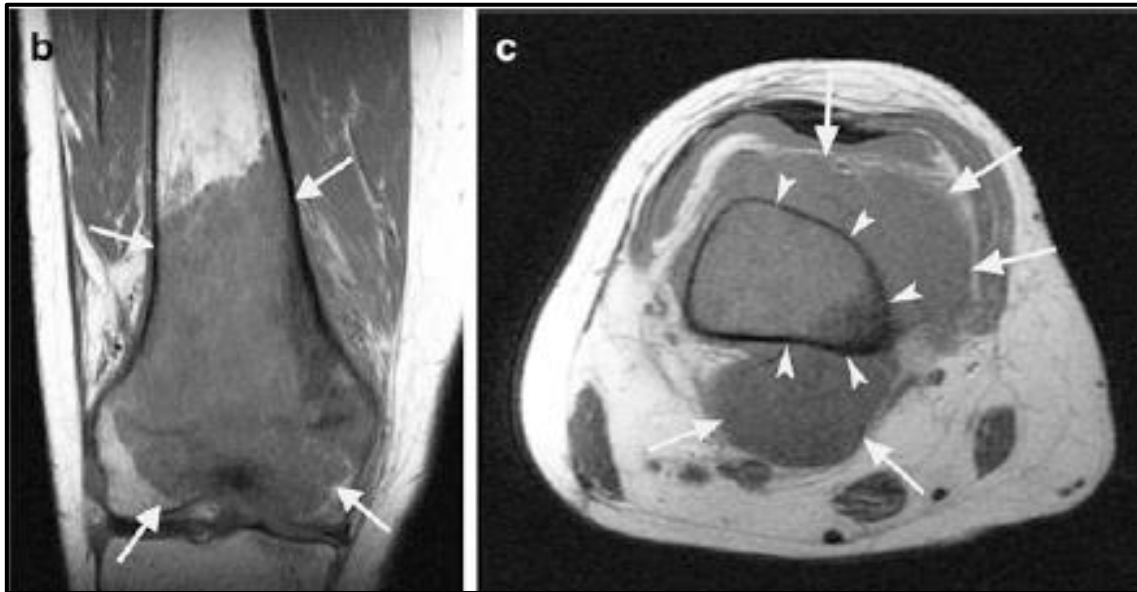
Il utilise le rayonnement de radiofréquence en présence d'un champ magnétique soigneusement contrôlé afin de produire des images transversales de haute qualité du corps dans n'importe quel plan <sup>(18)</sup>

Les images de moelle osseuse produites par IRM ont une meilleure résolution que celle obtenue par CT <sup>(18)</sup>

En général, les radiographies ou CT sont utilisées pour caractériser les lésions osseuses tandis que l'IRM est utilisée pour déterminer l'étendue de la lésion pour le traitement et la planification chirurgicale. L'IRM est très sensible pour la détection de l'atteinte de la moelle osseuse, y compris les modifications de la moelle osseuse qui peuvent être occultes sur les radiographies ou la TDM. L'IRM est également l'étude préférée pour démontrer l'extension des tissus mous en raison de son contraste intrinsèque élevé des tissus mous. <sup>(16)</sup>

Un produit de contraste appelé gadolinium est souvent injecté dans une veine avant l'acquisition pour mieux voir les détails. <sup>(22)</sup>

Connaître l'étendue d'un ostéosarcome est très important lors de la planification de la chirurgie. <sup>(22)</sup>



**Figure 27** : Ostéosarcome classique avec matrice ostéoïde minimale, La tumeur (flèches) est foncée sur l'image IRM pondérée en T1 (b). Sur l'image IRM axiale (c), la grande composante des tissus mous (flèches) s'étend hors du bord cortical du fémur (pointes de flèches) avec une destruction corticale hors tension. (Bone tumors a practical guide to imaging, 2012)

#### 7.2.4 La tomographie par émission de positons (PET Scan)

PET scan, une forme de sucre radioactif le FDG (Fluorodésoxyglucose 18F) est injecté dans le sang. Comme les cellules cancéreuses du corps se développent rapidement, elles absorbent de grandes quantités de sucre <sup>(23)</sup> en raison de leur taux élevé de métabolisme <sup>(22)</sup>. Un appareil photo spécial peut alors créer une image des zones de radioactivité dans le corps. L'image n'est pas détaillée comme un scanner ou un IRM, mais elle fournit des informations utiles sur l'ensemble du corps. <sup>(23)</sup>

Ils peuvent également être utilisés pour voir dans quelle mesure le cancer répond au traitement. <sup>(23)</sup>

De nombreuses machines peuvent effectuer une acquisition TEP et CT en même temps (acquisition TEP/CT). Cela permet au médecin de comparer les zones de radioactivité plus élevée sur l'acquisition TEP avec l'aspect plus détaillé de cette zone sur l'acquisition CT. <sup>(23)</sup> ou bien, pour planifier des biopsies ou évaluer des lésions chez des patients qui ne peuvent pas subir l'IRM. <sup>(15)</sup>

#### 7.3 La biopsie

La première biopsie de l'os a été réalisée par Ellis en 1947 et les premières biopsies osseuses guidées par image ont été réalisées à l'aide de radiographies uniquement. Depuis lors, avec l'accumulation d'expérience des radiologues, l'amélioration des aiguilles et des techniques de biopsie et le développement de la TDM et de l'IRM, la biopsie

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

osseuse guidée par image a remplacé la biopsie chirurgicale ouverte comme méthode de choix pour l'évaluation définitive des lésions osseuses <sup>(18)</sup>

Les résultats des tests d'imagerie peuvent suggérer fortement qu'une personne a un ostéosarcome (ou un autre type de cancer des os), mais une biopsie est la seule façon d'être certain. <sup>(23)</sup>

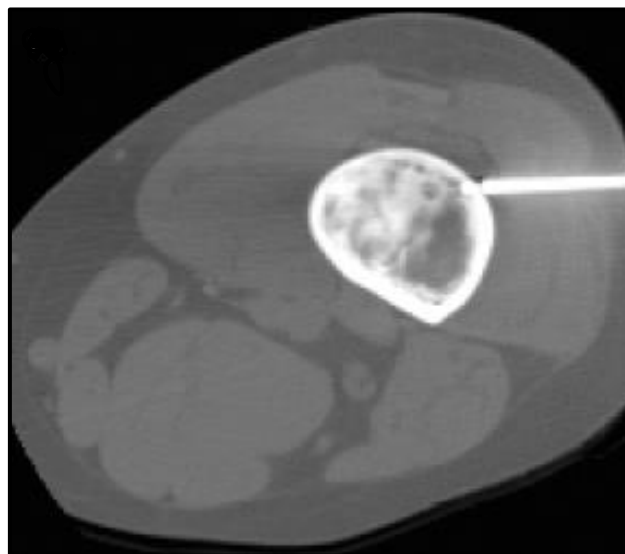
Conformément à son importance dans le processus de diagnostic, il doit être réalisé de manière très précise à l'aide de techniques de diagnostic. L'objectif global de la biopsie est d'obtenir des tissus de diagnostic de la manière la plus minimale possible pour éviter la contamination des tissus supplémentaires et ne pas compliquer la résection prévue éventuelle. <sup>(24)</sup> Des biopsies mal effectuées peuvent entraîner un diagnostic erroné, une récurrence locale, une amputation et une diminution de la survie. <sup>(15)</sup>

Deux principaux types de biopsies peuvent être utilisés pour les tumeurs osseuses : <sup>(23)</sup>

### 7.3.1 Biopsie à l'aiguille

Souvent, le médecin peut viser l'aiguille en sentant la zone suspecte si elle est près de la surface du corps. <sup>(23)</sup> Cette technique de biopsie peut être effectuée avec ou sans guidage d'image <sup>(24)</sup> Si la tumeur ne peut pas être sentie parce qu'elle est trop profonde, le médecin peut guider l'aiguille dans la tumeur à l'aide d'un test d'imagerie comme un scanner. Cette biopsie à l'aiguille guidée par tomographie assistée par ordinateur est généralement effectuée par un médecin qui est un radiologue interventionnel. <sup>(23)</sup>

Pour ces biopsies, le médecin utilise une aiguille creuse pour enlever un petit cylindre de tissu de la tumeur. <sup>(23)</sup> Une aiguille de calibre 14 est utilisée. <sup>(24)</sup> La biopsie se fait habituellement avec une anesthésie locale, Dans certains cas, une sédation ou une anesthésie générale peut être nécessaire. <sup>(23)</sup>



**Figure 28** : Biopsie guidée par CT d'une lésion sclérotique/lytique mixte dans la diaphyse distale du fémur gauche chez une femme de 19 ans. (Bone cancer progression and therapeutic approaches, 2010)

### 7.3.2 Biopsie chirurgicale ouverte

La biopsie ouverte est la technique de référence en tant qu'étude lorsqu'un tissu de diagnostic pour une lésion osseuse est nécessaire. Il existe deux types de biopsie ouverte qui peut être effectuée. **Une biopsie d'excision** est effectuée en retirant la tumeur entière. **Une biopsie incisive** enlève une partie de la tumeur pour obtenir un diagnostic, et est la biopsie la plus courante utilisée pour le diagnostic des sarcomes osseux <sup>(24)</sup>

Il a quelques inconvénients cependant : Le risque d'infection est plus élevé, le coût est plus élevé, le risque de complications de saignement est augmenté. <sup>(24)</sup>

#### Complications de la biopsie osseuse : <sup>(18)</sup>

- Hémorragie nécessitant une transfusion
- Lésion neurologique (transitoire ou permanente)
- La douleur
- Pneumothorax
- Fracture
- Ensemencement tumoral

### 7.4 Les tests sanguins

Les tests sanguins ne sont pas nécessaires pour diagnostiquer l'ostéosarcome, mais ils peuvent être utiles une fois le diagnostic est fait. Par exemple, des niveaux élevés de produits chimiques dans le sang comme la phosphatase alcaline et le lactate déshydrogénase (LDH) peuvent suggérer que l'ostéosarcome peut être plus avancé. <sup>(23)</sup>

## 8) Traitement

Avant 1970, l'excision chirurgicale était le seul traitement contre l'ostéosarcome. Les amputations des extrémités étaient courantes pour obtenir des marges claires, et le taux de survie à cinq ans pour les patients atteints de tumeurs classiques de haut grade était inférieur à 20 %. <sup>(15)</sup>

Maintenant, L'ostéosarcome est traité selon une approche multimodalité qui comprend une chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire) qui est administrée en supposant que tous les patients ont des métastases occultes au moment du diagnostic <sup>(13)</sup> et considéré comme le principal traitement de l'ostéosarcome <sup>(15)</sup>, suivies d'une intervention chirurgicale et une chimiothérapie adjuvante (postopératoire).

Le pronostic de l'ostéosarcome s'est considérablement amélioré depuis l'avènement de la chimiothérapie, avec des taux de survie de 5 ans atteignant 60% à 70% chez les patients sans métastases manifestes au diagnostic initial. <sup>(13)</sup>

La radiothérapie est moins efficace et est rarement utilisée. <sup>(15)</sup> L'ostéosarcome de haut grade est généralement considéré comme le seul modérément sensible aux radiations <sup>(21)</sup>

### 8.1 La chimiothérapie néoadjuvante

Les régimes de chimiothérapie néoadjuvante visent à causer une nécrose tumorale et à diminuer la taille de la tumeur primaire, ainsi que le nombre et la taille des métastases pulmonaires. Il a augmenté la faisabilité de la chirurgie de sauvetage des membres en réduisant la quantité de tissu nécessaire pour atteindre de larges marges. <sup>(15)</sup>

Divers agents de chimiothérapie ont été utilisés pour traiter l'ostéosarcome depuis l'introduction de la chimiothérapie il y a plus de 40 ans. <sup>(25)</sup> Le schéma de traitement le plus utilisé est basé sur l'administration de cisplatine, de *doxorubicine* et de méthotrexate à forte dose, <sup>(26)</sup> Le méthotrexate a été accepté comme agent standard en Amérique du Nord et en Europe. <sup>(25)</sup> l'*ifosfamide* est parfois ajouté à ce schéma. <sup>(26)</sup>

### 8.2 La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a réussi à réduire les métastases postopératoires. <sup>(15)</sup>

### 8.3 La chirurgie

L'excision chirurgicale est le traitement définitif de l'ostéosarcome. Le but de la résection est d'éliminer les tumeurs primaires avec des marges claires pour limiter la récurrence et les métastases. À l'heure actuelle, de 90 % à 95 % des patients atteints d'ostéosarcome des extrémités évitent l'amputation avec des résections réussies qui épargnent les membres. <sup>(15)</sup>

Les amputations de membres sont toujours nécessaires pour certaines tumeurs de grande taille, les cas dans lesquels les structures vasculaires vitales sont compromises, et pour la mauvaise réponse ou la progression de la tumeur pendant la chimiothérapie. <sup>(15)</sup>

### II-Sarcome d'Ewing

#### 1) Généralités

##### 1.1 Historique

La tumeur d'Ewing, décrite la première fois en 1921 par James Ewing, est une tumeur à point de départ osseux avec extension massive aux parties molles. Le terme de sarcome est actuellement peu approprié du fait que la tumeur dérive du neuroectoderme et non du tissu mésenchymateux. Elle fait partie des tumeurs neuro-ectodermiques primitives ou PNET (Primitive Neuro–Ectodermal Tumors).<sup>(31 ;34)</sup>

##### 1.2 Histologie

Sur le plan histologique, la prolifération est constituée de nappes de cellules identiques entre elles, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, chromatine et membrane nucléaire fines. Ces plages denses et compactes de petites cellules rondes sont souvent remaniées par de la nécrose et de l'hémorragie réalisant des images dites en pseudo rosettes.<sup>(27,28,86)</sup>

La tumeur appartient à la catégorie des tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes bleutées, regroupant les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcome, les lymphomes et leucoses et les tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques (PNET).<sup>(69)</sup>

Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination, du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes<sup>(85,107)</sup>

##### 1.3 Biologie de la tumeur

- **Physiopathologie**

Le sarcome d'Ewing appartient à la famille des tumeurs Neuro-ectodermique primitive (PNET). Il est issu de cellules primaires de la crête neurale<sup>(33)</sup>. Il se localise au niveau de la zone diaphysaire des os longs mais il atteint encore plus la zone métaphysaire et la région diaphyse-métaphysaire<sup>(34)</sup>. Le sarcome d'Ewing peut toucher les os plats plus que les os longs, il est plus fréquent au niveau du pelvis de la cage thoracique, le fémur, le tibia et l'humérus.<sup>(33)</sup>

Le mécanisme physiopathologique est bien établi. Il s'agit d'une anomalie chromosomique récurrente sous forme de translocations. Il s'agit de la translocation (11, 22) dans 85 % des cas et de la (21, 22) dans 10 % des cas. Elles sont respectivement responsables d'apparitions des protéines de fusion anormales (EWS–FLI1) et (EWS–ERG). Ces protéines

## *Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses*

entraînent une activation continue du récepteur membranaire IGF-1 (Insuline-like Growth Factor). (29 ;30 ;67)

Les cellules normales de la croissance perdent leur capacité d'être régulées par l'IGF et sont responsables d'une prolifération cellulaire anarchique. (74 ;85 ;86)

En 1994 le transcrite de la fusion, issu de l'expression du gène chimère EWSFLI1, est mis en évidence par RT-PCR. (31)

Retrouvé dans 95% des cellules d'Ewing et de pPNET, l'ARNm d'EWS-FLI1 devient un marqueur génétique très spécifique. (31 ;67)

Il existe deux variantes de fusion chimérique principale, correspondant aux différents Points de cassure : la forme commune (60%), dite de type 1, et le type 2, correspond à 25% des Cas. (32)

L'oncogénicité probable de la protéine chimérique peut être expliquée par la vocation des 2 gènes impliqués, le gène EWS, qui est un gène ubiquitaire, codant pour un cofacteur de la transactivation et le gène FLI1, lui, code pour un facteur de transcription dont l'expression est essentiellement et normalement, limitée aux stades précoces de l'angiogenèse et du Développement neuro-ectodermique. Ainsi, l'oncogénicité du transcrite chimérique peut être imputable à l'expression ubiquitaire de FLI1 sous l'effet d'EWS. (74 ;85 ;86)

L'EWS-FLI1 joue un rôle de pléiotropie au niveau cellulaire, étant susceptible de réguler différentes voies de signalisation, et également un certain nombre d'acteurs du cycle cellulaire, en particulier la D1, C-myc, ID2, et enfin il régule de nombreuses autres cibles dont le rôle dans le développement tumoral est important, mais dont le mécanisme d'action reste incertain, citons le gène DAX, la protéine tyrosine phosphatase1 (PTPL1). (28)

En 1990, Kovar et al. Découvrent une liaison supplémentaire partagée entre la TE et les pPNET : ces 2 entités surexpriment de façon constante le gène MIC2 codant pour la protéine transmembranaire CD99. (33)

La TE n'est donc que la forme indifférenciée des tumeurs neuro-ectodermiques, dont le neuro-épithéliome représente la forme différenciée. (33)

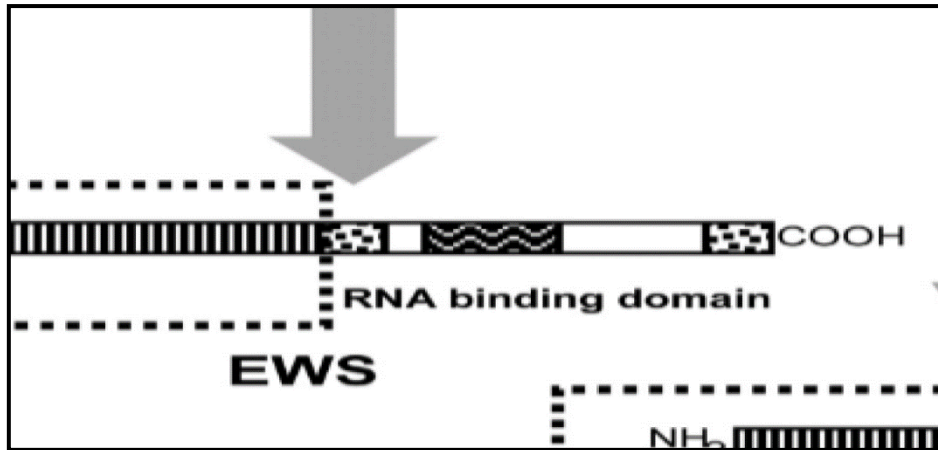


Figure 29 : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1.

## 2) Epidémiologie

- **Fréquence**

Le sarcome d'Ewing représente 3% des tumeurs malignes en pédiatrie et occupe le 2<sup>ème</sup> rang (40%) des tumeurs malignes primitives osseuses chez les patients âgés de moins de 21ans, après l'ostéosarcome (50%). <sup>(36 ;37 ;64)</sup>

Avant 10 ans, le sarcome d'Ewing correspond à presque la moitié des cas, alors qu'au-delà, l'ostéosarcome est la tumeur maligne primitive la plus souvent rencontrée. Les autres tumeurs malignes (lymphome primitif, chondrosarcome, fibrosarcome, hémangio-endothéliome, adamantinome) sont exceptionnelles. <sup>(64)</sup>

En France, son incidence, toute localisation confondue, est de 2-3 nouveaux cas/an/1.000.000 d'enfants de moins de 15 ans, alors qu'aux états unis d'Amérique, elle est de 2-3 nouveaux cas/an/1.000.000 d'enfants moins de 21 ans. <sup>(49 ;76)</sup>

En Algérie, l'incidence annuelle de cette tumeur n'est pas évaluée, vu le manque d'études Épidémiologiques dans ce domaine. une enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers a été effectuée en 2002. Elle a révélé parmi les 947 nouveaux cas de cancer chez l'enfant, 72 cas de TOMP (Tumeurs osseuses malignes primitives) soit 7.6 % des cas <sup>(78)</sup>

Les plus fréquentes sont l'ostéosarcome et la tumeur d'Ewing. La tumeur d'Ewing est un néoplasme osseux malin, rare et agressif qui touche principalement les enfants et les adolescents.

La localisation vertébrale secondaire du sarcome d'Ewing est plus fréquente que l'atteinte Primitive qui ne représente que 3,5%-15% de l'ensemble des localisations osseuses de cette Tumeur. <sup>(37 ;41)</sup>



## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

L'atteinte du sacrum est de loin la plus prédominante, suivie du rachis lombaire puis du Rachis dorsale-FLI1 pourrait perturber la fonction d'EWS lors de l'épissage. (42 ;43)

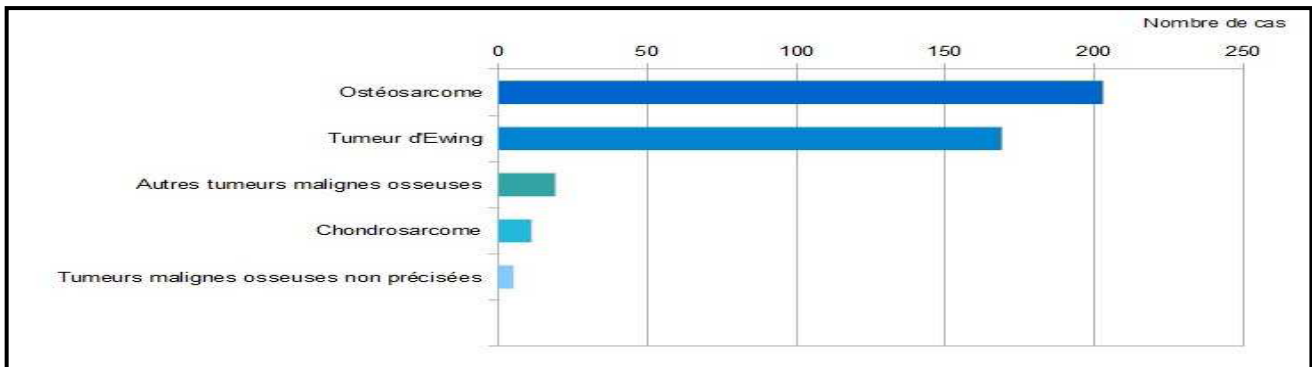


Figure 30 : Répartition des différents types de tumeurs osseuses malignes de l'enfant de 0-14 ans. (RNTSE 2000-2004)

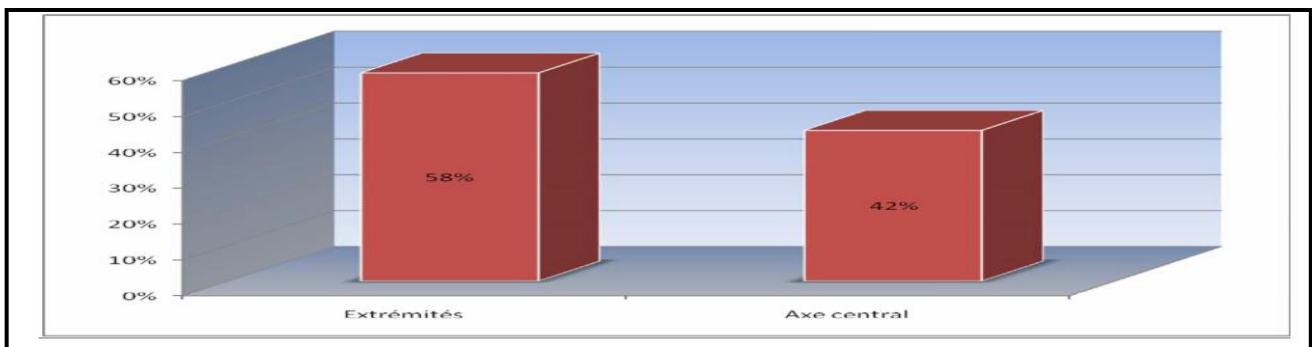


Figure 31 : Répartition des localisations du sarcome d'Ewing en pourcentage

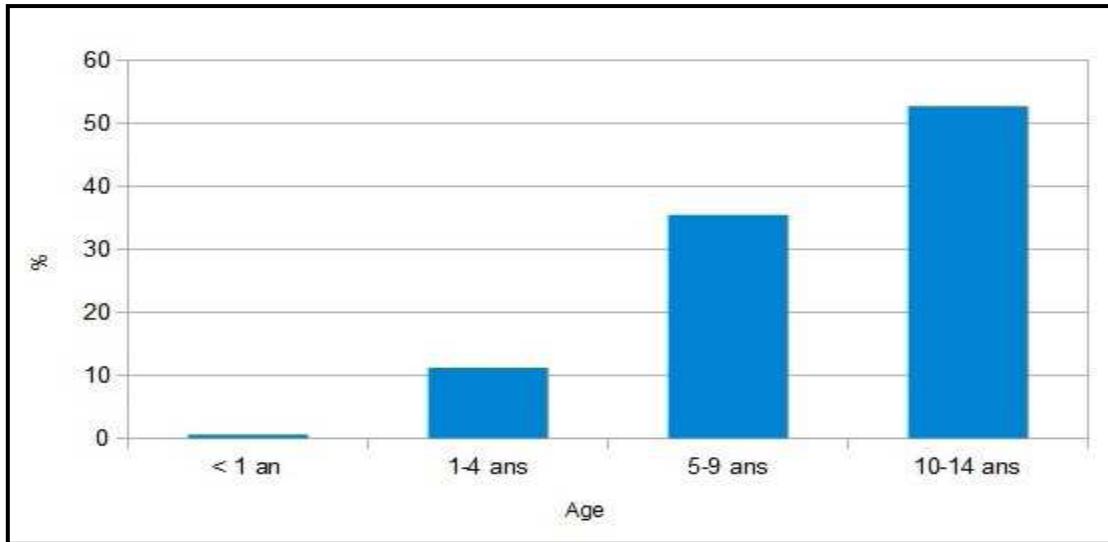
- **Age**

Le sarcome d'Ewing touche essentiellement les enfants ou les adolescents et il est rare chez l'adulte après 30 ans.

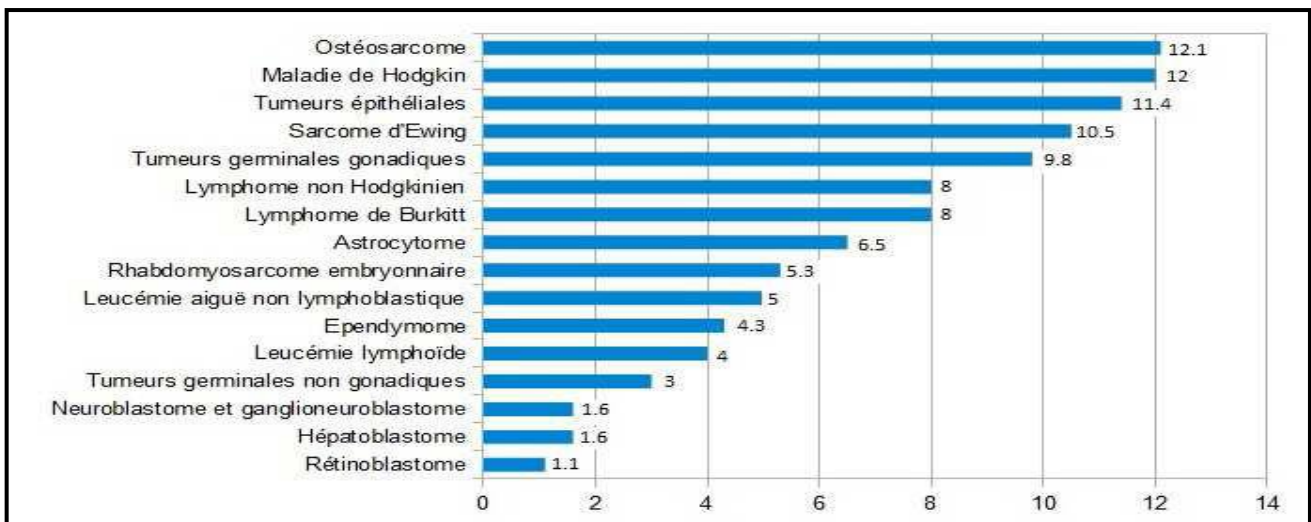
Environ 80% des cas surviennent avant 20 ans. (43) Le pic d'incidence se situe entre 5 et 9 ans chez les filles et entre 10 et 14 ans chez les garçons. (27)

L'histogramme de répartition publié par l'IESS montre que 9% des sujets atteints sont âgés de moins de 5 ans, 60% ont entre 5 et 15 ans, 25% ont entre 15 et 20 ans et 6% plus de 20 ans. (29 ;44)

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses



**Figure 32 :** Variation de l'incidence du sarcome d'Ewing en fonction de l'âge D'après les données du RNTSE 2000-2004 <sup>(88)</sup>



**Figure 33 :** Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France D'après les données du RNTSE et du RNHME 2000-2004 <sup>(88)</sup>

- **Sexe**

Le sarcome d'Ewing est nettement prédominant chez le sexe masculin avec un sexe ratio M/F de 1,3 et 2. <sup>(34)</sup>

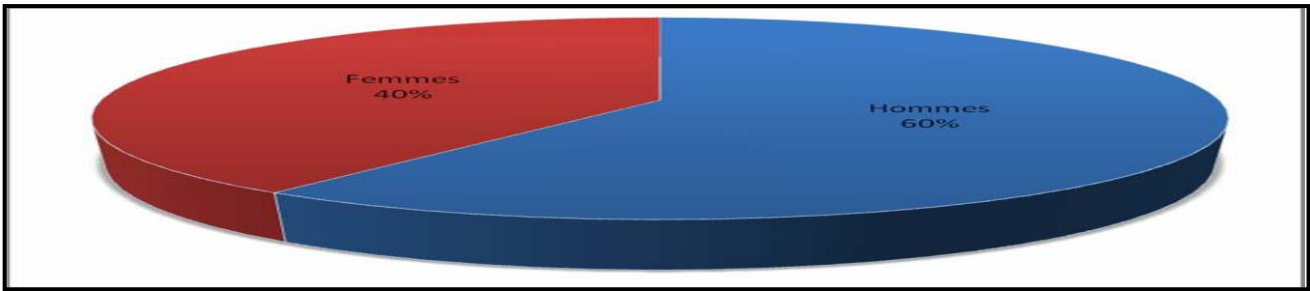


Figure 34 : Répartition de la tumeur d'Ewing selon le sexe

- Race

Le sarcome d'Ewing est plus fréquent chez les sujets d'origine européenne, qui représentent environ 96% des cas. Les caucasiens sont de loin plus touchés que les asiatiques, les africains, les afro-américains (1,8%) ou d'autres origines (2,2%). Aux états unis d'Amérique, entre 1973 et 1985, le programme des séries de SEER avait objectivé que parmi 650 cas de sarcome d'Ewing enregistrés seulement 3 patients étaient de race noire.

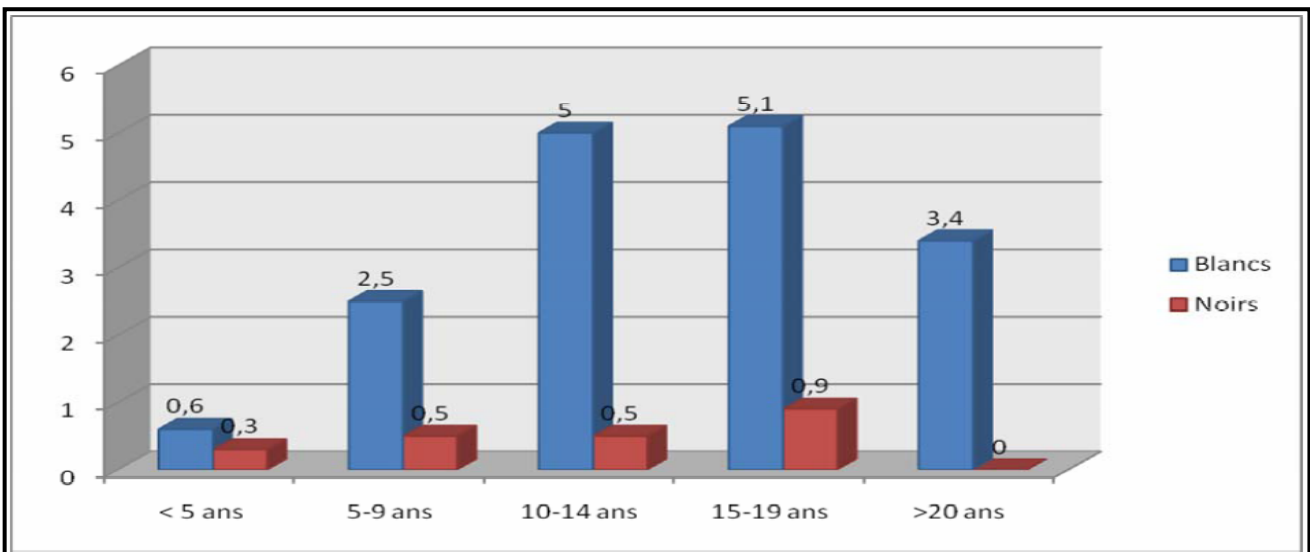


Figure 35 : Histogramme de la répartition du SE selon l'âge et la race aux états unis d'Amérique selon le SEER 1975-1995

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

La tumeur d'Ewing n'atteint les os de la face que dans 1 à 2% des cas (Figure 36). Elle est alors localisée trois fois plus fréquemment à la mandibule qu'au maxillaire. (66)

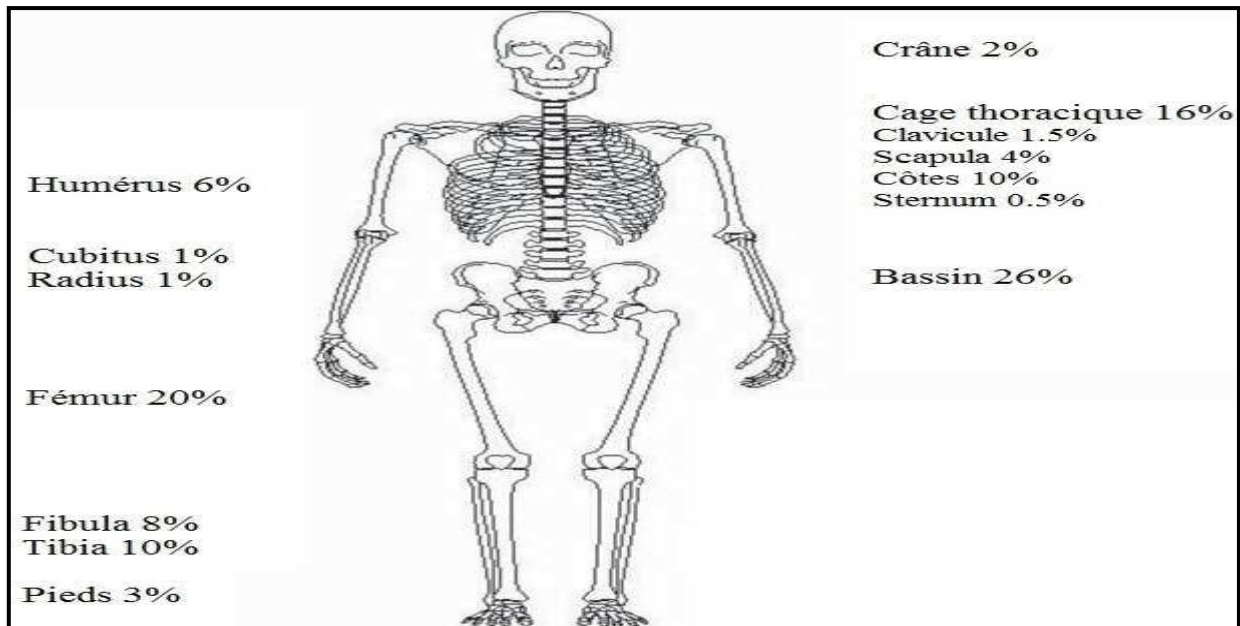


Figure 36 : Répartition en fonction de la localisation du sarcome d'Ewing D'après : BERNSTEIN et al. 2006 (66)

### 3) Aspects Clinique (63 ;78 ;98 ;99.101 ;102 ;111 ;115)

#### 3.1 Mode de survenue

Les symptômes spécifiques du sarcome d'Ewing sont presque absents ce qui entraîne des retards de diagnostic. Par contre, les fractures pathologiques peuvent être à l'origine de la découverte de la tumeur. (36)

Le sarcome d'Ewing évolue de façon rapide et silencieuse avec la particularité de s'étendre aux parties molles, infiltrant souvent de façon importante muscles, tendons et gaines nerveuses. (32)

C'est pourquoi certains modes de révélation peuvent être spécifiques à la localisation de la tumeur : syndrome de compression médullaire ou radiculaire des tumeurs rachidiennes, troubles respiratoires et épanchement pleural des tumeurs costales, troubles moteurs et sphinctériens des tumeurs pelviennes ou sacrées (43,63)

Dans la localisation vertébrale, le signe révélateur est souvent la douleur avec ou sans signes neurologiques (49)

#### 3.2 Signes révélateurs

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

- **La douleur**

Les tumeurs du rachis se manifestent essentiellement par des douleurs auxquelles peuvent s'associer des troubles neurologiques et une déformation vertébrale.

La douleur représente le maître symptôme puisqu'elle est constante et présente chez 94% à 100% des patients au moment du diagnostic <sup>(34)</sup> et elle peut être d'origine vertébrale par infiltration et destruction osseuse, fracture pathologique, dislocation vertébrale ou d'origine radiculaire par compression tumorale des racines ou d'origine médullaire par compression des fibres longues <sup>(42)</sup>

La douleur vertébrale est localisée au niveau de la tumeur, d'intensité variable ayant tendance à s'accroître avec le temps, classiquement nocturne, aggravée par la position couchée et disparaissant à la marche. Cependant elle peut être mécanique s'accroissant à l'effort, l'éternuement, la défécation et ainsi, mise au compte d'une affection rhumatismale <sup>(35,39)</sup>

- **La tuméfaction**

Rarement une tumeur du rachis se manifeste par une tuméfaction palpable douloureuse. Cependant, le sarcome d'Ewing, peut se révéler sous la forme d'une masse tendue, douloureuse, chaude, fébrile simulant un abcès <sup>(36 ;42)</sup>

- **Les signes neurologiques :**

Les signes neurologiques apparaissent tardivement dans l'évolution des tumeurs rachidiennes, précédées par des douleurs rachidiennes, mais sont très fréquents au moment du diagnostic puisqu'ils existent dans 55% des tumeurs primitives malignes rachidiennes. <sup>(63)</sup>

### 3.3 Signes généraux

Les signes généraux tels l'altération de l'état général et la fièvre sont rares, évoquant volontiers la présence de métastases, mais joints aux signes locaux peuvent simuler une osseuse infectieuse ou inflammatoire <sup>(32 ;36)</sup>

## 4) Caractéristiques radiologiques du sarcome d'Ewing <sup>(97 ;100 ;102 ;103 ;115)</sup>

### 4.1 Nature de la lésion

- **Topographie sur le squelette :** tous les os du squelette avec une prédominance pour le bassin, le fémur, le tibia, l'humérus et le péroné.

#### 4.2 Site de la tumeur

- Localisation longitudinale : partie diaphyso-métaphysaire de l'os.
- Localisation transversale : endo-osseuse corticale

#### 4.3 Évolutivité de la lésion :

- **Ostéolyse et bords de la lésion** : ostéolyse mitée (type II de Lodwick) ou ponctuée (type III de Lodwick) ou géographique à bords flous (type I C de Lodwick).

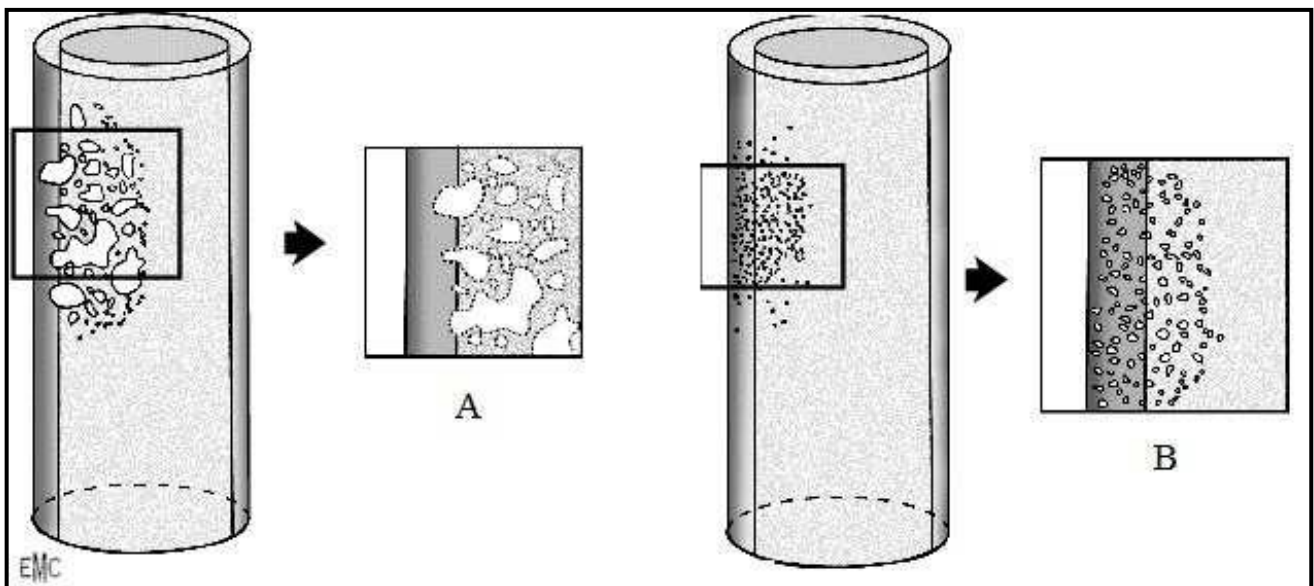


Figure 37 : Ostéolyse de type II (A) et de type III (B) de Lodwick (DIARD et coll.2000)

- **Condensation osseuse** : si elle est observée, elle correspond à une réaction de l'os adjacent.
- **Réaction périostée** : très fréquemment, voire constamment observée.

Peuvent être observées :

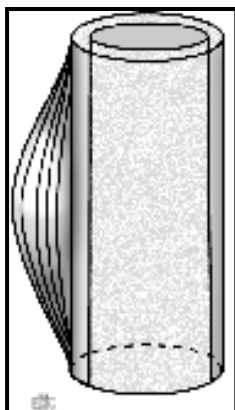
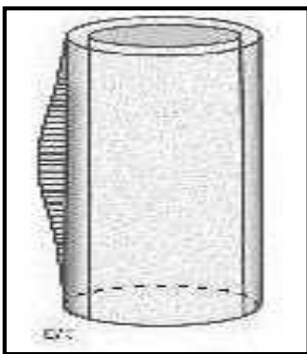


Figure 38 : Schéma d'une réaction périostée plurilamellaires  
D'après : DIARD et coll. 2000

**Figure 39** : Radiographie fémur gauche de face. Apposition périostée plurilamellaire en « bulbe d'oignon » en regard d'une ostéolyse mixte « mitée » et « ponctuée ». (Diagnostic : sarcome d'Ewing)  
(DIARD et coll 2000)

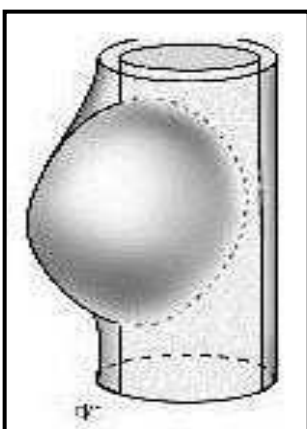


- Une réaction périostée continue avec conservation de la corticale **de type spiculaire ou spéculatation sous-périostée**



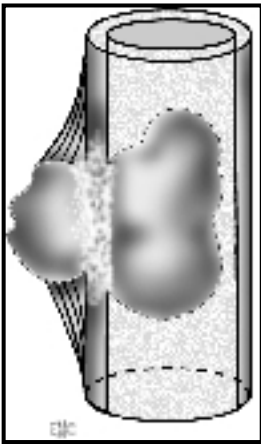
**Figure 40** : Spiculation souspériostée schéma. (DIARD et coll 2000)

- une réaction périostée continue avec destruction de la corticale : la corticale peut être complètement détruite ou présentée une érosion externe.



**Figure 41** : Schéma d'une réaction périostée continue avec destruction de la corticale. (DIARD et coll 2000)

- une réaction périostée discontinue avec **présence d'éperon ou triangle de Codman.**



**Figure 42 :** Schéma d'un éperon de Codman. (DIARD et coll 2000)

- Une réaction périostée discontinue **avec interruption de la spiculation**



**Figure 43 :**  
Radiographie fibula gauche de face.  
Ostéolyse de type II avec atteinte des  
tissus mous et triangle de Codman,  
localisés à la partie proximale de la  
fibula. (Diagnostic : sarcome d'Ewing)  
(LEFLOT et coll 2005)

Le cliché radiographique conventionnel reste l'examen de première intention. Il sera complété par une **TDM** et par une **IRM** pour le *bilan d'extension locorégionale* et par une **radiographie pulmonaire**, une **scintigraphie osseuse**, un **PET-scan** et des ponctions médullaires pour le *bilan d'extension métastatique* à la recherche de métastases pulmonaires, osseuses et médullaires.

### 5) Diagnostics positif et différentiels (70 ; 71 ; 99 ; 110 ; 115)

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments apportés par :

- l'interrogatoire qui retrouve les circonstances de découverte, les modalités et date d'apparition des symptômes, l'âge du patient.
- L'examen clinique qui renseigne sur la présence ou non de tuméfaction, de douleur ou d'autres symptômes.



- l'imagerie qui évoque des arguments de bénignité ou de malignité.

Cette démarche diagnostique est complétée, confirmée ou réfutée par la description anatomopathologique, immunohistochimique et cytogénétique de la tumeur obtenue par la biopsie de celle-ci. Ainsi diagnostic et biopsie sont intimement liés.

### 5.1 Biopsie <sup>(65)</sup>

#### 5.1.1 Anatomopathologie

La classification OMS 2013 définit le sarcome d'Ewing comme sarcome à cellules rondes de différenciation neuro-ectodermique, pouvant intéresser l'os, le plus souvent mais également les tissus mous.

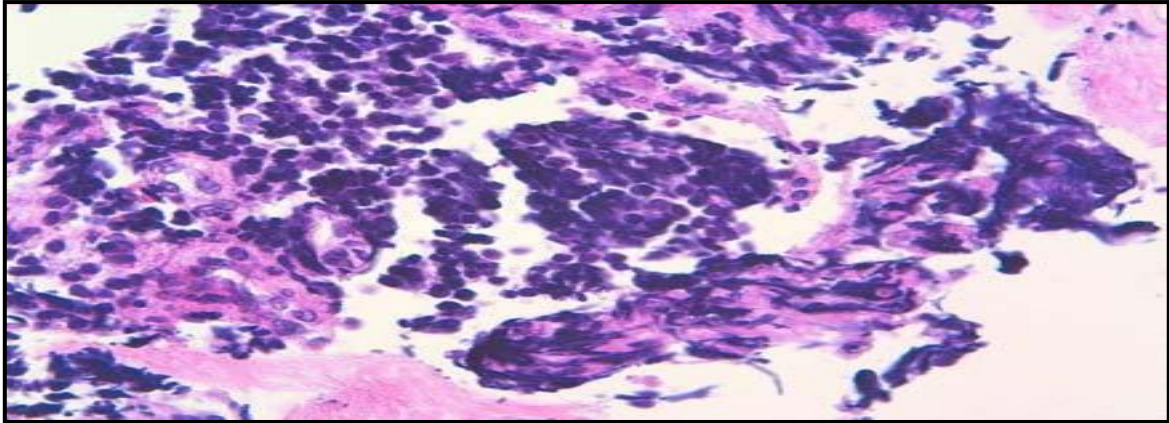
Le sarcome d'Ewing est une tumeur à forte densité cellulaire ne contenant que très peu ou pas de stroma intercellulaire. Les cellules tumorales du sarcome d'Ewing sont des cellules rondes de petite taille (12 et 14 micromètres), toutes identiques entre elles.

Leur noyau ovalaire ou arrondi, délimité par une fine membrane nucléaire est constitué d'une chromatine dense mais dispersée. L'activité mitotique est variable Mais habituellement élevée.

Le cytoplasme très peu abondant, pâle, présente des limites floues et renferme parfois du glycogène révélé par des colorations complémentaires à l'acide périodique Schiff (PAS) et au carmin de Best. D'autres cellules ont été identifiées et qualifiées de *dark cells*. Ces cellules noires correspondent à une forme dégénérative des cellules rondes. Agrégées entre elles, les *dark cells* sont de plus petite taille encore avec un cytoplasme quasiment absent et un noyau dense et homogène.

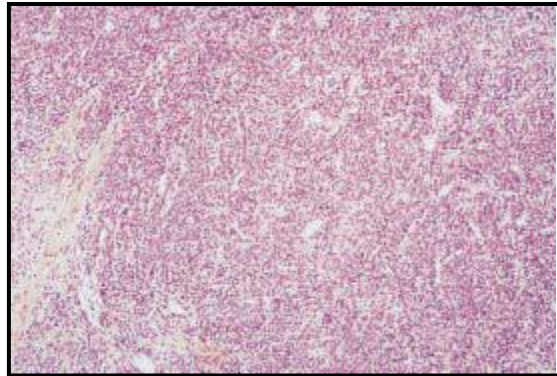
Cellules rondes et cellules noires forment une structure biphasique hautement caractéristique du sarcome d'Ewing. D'un point de vue architectural, les cellules forment classiquement des plages ou de larges travées sans agencement particulier et sans cohésion entre elles.

Peuvent être observées des images de pseudo rosettes sans neurofibrille, images liées à des phénomènes de nécrose cellulaire. Les cellules peuvent aussi se regrouper autour de petits capillaires ou former des lobules, des alvéoles ou encore constituer de fines travées cellulaires séparées de fibres de collagène. Cette dernière disposition est appelée *filigree pattern*. Ce type architectural reste cependant très peu observé.



**Figure 44** : Aspect microscopique de la tumeur d'Ewing (Coloration HES, x 400). Tumeur maligne à petites cellules rondes, présentant un noyau dense et un cytoplasme réduit. (Cas du Dr CHAMPIGNEULLE J)

---



**Figure 45** : Une biopsie chirurgicale. La tumeur, agencée en larges plages, est homogène constituée de cellules de même taille et forme. Coloration HES, grossissement x 100. <sup>(27)</sup>

---

### **5.1.2 Immuno- histochimie**

L'analyse immunohistochimique a deux fonctions principales. Elle permet d'écarter certains diagnostics différentiels et d'apporter des éléments positifs en faveur du diagnostic du sarcome d'Ewing. Peuvent être écartés les diagnostics différentiels suivant :

- Lymphomes positifs au CD45 et aux marqueurs T et B.
- Rhabdomyosarcome positif à la desmine et myogénine.
- Neuroblastome positif aux neurofilaments\*, aux marqueurs nerveux et aux NB84.
- Carcinome positif aux cytokératines.

Le sarcome d'Ewing n'exprime habituellement aucun de ces facteurs. Cependant dans certains cas de sarcome d'Ewing ont été observées des expressions aberrantes de ces marqueurs comme la cytokératine (20%) ou la desmine (2%). Ces expressions sont généralement focales, peu intenses et ne doivent pas induire d'erreur dans la démarche diagnostique en immunohistochimie.

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

En termes d'éléments positifs en faveur du diagnostic de sarcome d'Ewing, doit être citée la protéine p30/32 ou CD99.

Cette glycoprotéine transmembranaire codée par le gène MIC2 est surexprimée dans la tumeur d'Ewing (87 à 100 % des cas).

L'immunomarquage est membranaire, diffus et intense.

### 6) Traitement <sup>(29 ;32 ;42 ;55 ;66 ;87 ;88 ;89 ;90 ;91 ;105 ;106 ;110)</sup>

L'objectif du traitement est de contrôler l'évolution de la tumeur primitive et la diffusion métastatique probable sans compromission fonctionnelle majeure.

Le traitement du sarcome d'Ewing est multidisciplinaire. C'est-à-dire qu'aucun des moyens thérapeutiques : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ne peut être dissocié des autres et appliqué en dehors d'une stratégie prédéterminée <sup>(66)</sup>

Schématiquement il convient de scinder le traitement en deux groupes complémentaires :

- Un traitement local : la chirurgie et la radiothérapie.
- Un traitement général ou systémique : la chimiothérapie.

#### 6.1 La chirurgie

Le recours à la chirurgie remonte au début de ce néoplasme. En effet associée à la radiothérapie, elles constituaient l'unique alternative thérapeutique avant l'avènement de la chimiothérapie. Délaissée pendant une période, la chirurgie connaît un regain d'intérêt car il s'est avéré que le taux de survie est plus élevé dans les séries associant la chirurgie aux autres thérapeutiques que dans celles qui ne la comportent pas <sup>(29 ;66)</sup>. Actuellement la chirurgie est au centre du traitement local du sarcome d'Ewing en raison du risque de survenue de deuxième tumeur en territoire irradié <sup>(32 ;66)</sup>

##### 6.1.1 Les objectifs de la chirurgie

- La chirurgie doit être la plus carcinologique possible et réaliser l'exérèse la plus complète compte tenu de l'envahissement histologique de la lésion.
- La chirurgie va permettre une décompression rapide des structures nerveuses : moelle et racines. <sup>(29)</sup>
- Enfin, l'intervention devra assurer une stabilité vertébrale souvent compromise par la tumeur et l'exérèse chirurgicale. <sup>(29)</sup>

Généralement dans la localisation vertébrale il n'est pas toujours facile de réaliser une chirurgie radicale dite carcinologique car le chirurgien est devant une zone noble qui est la moelle épinière et en dehors de quelques cas de résection macroscopiquement totale, il est amené à réaliser une résection limitée ou une simple décompression nerveuse résumant

ainsi le geste chirurgical en un traitement symptomatique ou encore être réduit à effectuer une exérèse biopsique. <sup>(42)</sup>

### **6.1.2 Les indications de la chirurgie**

Elles dépendront de plusieurs facteurs : la localisation et l'extension tumorale, l'âge et l'état général du patient, l'existence ou non de signes neurologiques, la sensibilité de la tumeur aux autres thérapeutiques. <sup>(55)</sup>

- **Indications générales**

Dans la localisation vertébrale, les indications sont :

- Patient avec tableau de compression médullaire.
- Instabilité rachidienne primitive ou secondaire à la nécrose tumorale post chimiothérapie ou radiothérapie.
- Mauvaise réponse à la radiothérapie ou la chimiothérapie.
- Maladie résiduelle.
- Déformation rachidienne primitive ou secondaire à une exérèse chirurgicale. <sup>(42)</sup>

- **Les indications selon la localisation de la tumeur**

La voie postérieure est plus adéquate pour l'atteinte de l'arc postérieur, que la voie antérieure qui reste indiquée dans l'atteinte du corps vertébral.

Pour le rachis dorso-lombo-sacré, c'est la voie postérieure qui est la plus sollicitée. <sup>(66)</sup>

- **Les complications de la chirurgie**

Mise à part les complications inhérentes à tout acte chirurgical, la chirurgie dans le sarcome d'Ewing peut connaître certaines complications en particulier pour la laminectomie qui se complique souvent de déformations rachidiennes surtout chez les enfants <sup>(29 ;66)</sup>

## **6.2 La radiosensibilité**

La radiothérapie est restée longtemps le traitement local de choix du sarcome d'Ewing, mais laissait de lourdes séquelles que les techniques modernes. Cette radiosensibilité est intermédiaire entre celle des lymphomes sont très radiosensibles et celle de l'ostéosarcome qui est moins radiosensible <sup>(28 ;29)</sup>

### **6.2.1 Doses de l'irradiation**

La radiothérapie fait appel à la radiothérapie externe transcutanée. En cas de radiothérapie post-opératoire, la dose recommandée dans le protocole Euro-Ewing 99 est

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

de 44 à 54 Gy. Pour les patients non opérés, la dose recommandée est de 54 Gy, avec surimpression jusqu'à 60 ou 64 Gy en fonction de l'âge et de la localisation. <sup>(28)</sup>

Au niveau du rachis, la dose recommandée tolérable par la moelle épinière est de 45 Gy. L'existence d'une atteinte du LCR est une indication d'irradiation de l'ensemble du névraxe. La radiothérapie est administrée 2 à 4 semaines après la chirurgie en cas de chimiothérapie conventionnelle et 8 à 10 semaines en de chimiothérapie à hautes doses. L'étalement et le fractionnement sont en général classiques, avec une dose par fraction entre 1,8 et 2 Gy (parfois moins en cas de très jeune âge ou de larges volumes), pour 5 fractions par semaine <sup>(55)</sup>

L'irradiation doit être effectuée après laminectomie de décompression, car dans les cas de sarcome d'Ewing avec signes neurologiques gravement évolutifs, la radiothérapie faite en première intention aggrave le tableau, du fait de l'œdème qu'elle engendre <sup>(29 ;66)</sup>

### 6.2.2 Indications de la radiothérapie <sup>(55)</sup>

- La radiothérapie adjuvante :

Elle est indiquée en cas de résection non carcinologique (résection macroscopiquement ou microscopiquement incomplète) et/ou en cas de mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie, après examen de la pièce opératoire (>10% de cellules tumorales vivaces).

- La radiothérapie néoadjuvante :

Les indications de radiothérapie préopératoire sont actuellement exceptionnelles, mais elle peut être discutée dans certains cas sélectionnés où la chirurgie s'avère possible mais extrêmement mutilant. L'irradiation pourrait alors permettre en plus de la chimiothérapie, une réduction tumorale permettant de faciliter la chirurgie.

- La radiothérapie exclusive :

Elle est réservée aux tumeurs dont l'exérèse entraînerait des mutilations excessives ou une perte de fonction inacceptable (volumineuses tumeurs rachidiennes).

### 6.2.3 La RCMI <sup>(56)</sup>

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet d'optimiser la distribution de dose afin de délivrer une dose homogène au volume cible tout en épargnant les organes à risques. Elle ajoute à la radiothérapie conformationnelle la possibilité de moduler l'intensité de la dose délivrée. La RCMI dynamique ou hélicoïdale par Tomotherapy HiArt™ permet de délivrer une irradiation en modulation d'intensité dans de grands volumes (de plus de 40 cm jusqu'à 1,60 m) grâce à un déplacement continu de la

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

table de traitement. Dans une étude testant différents systèmes de planification de RCMI, Fogliata et al ont rapporté un cas de sarcome d'Ewing avec extension dans la moelle épinière et intrathoracique associée à une cicatrice de 5 cm.

Les techniques d'irradiation standard ne permettaient pas une couverture adéquate du volume cible ni un respect des contraintes de doses aux organes à risque, mais la RCMI a permis de respecter les contraintes sur les organes de voisinage et plus de 95% du volume cible prévisionnel (PTV) recevait plus de 95% de la dose prescrite.

La toxicité liée aux faibles doses et l'incidence élevée de cancers secondaires avec la RCMI par rapport à la radiothérapie conformationnelle exigent que l'utilisation de la RCMI doive être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour une validation collégiale après comparaison avec un plan de radiothérapie conformationnelle. Actuellement, le rapport de la Haute autorité de santé publiée en 2006 n'autorise l'utilisation de la RCMI en pédiatrie que dans le cadre d'un recueil de données d'efficacité (contrôle local) et de sécurité (tolérance à long terme).

### 6.2.4 Les complications de la radiothérapie <sup>(28 ;29)</sup>

- **La peau**

Les lésions précoces sont représentées par les érythèmes et par l'épidermite qui apparaît dès la 3ème semaine pour des doses de 35 Gy. Ces lésions peuvent être majorées par l'administration d'actinomycine D. Plus tard, peuvent survenir des télangiectasies ou atrophie cutanée et à un état extrême un cancer cutané secondaire.

- **Les organes de voisinage**

Lors de l'irradiation des tumeurs sacrées, il y a un risque d'irradiation des ovaires, d'où risque de stérilité. De même, dans les irradiations pelviennes, il y a risque de rectite, colite, iléite ou cystite. Pour la moelle épinière, la myélite est favorisée par des traumatismes locaux chirurgicaux ou toxiques.

Plusieurs moyens existent pour limiter l'irradiation des organes de voisinage et éviter les complications précédentes et les effets indésirables tardifs :

- Les champs croisés permettent d'exclure du volume traité les organes fragiles et non atteints.
- Le déplacement des organes hors du champ dont l'exemple majeur est l'ovaripexie.
- La mise en place d'un ballon par voie périnéale pouvant être gonflé au sérum physiologique par cathéter transcutané, qui repousse les organes abdominaux ou périnéaux hors du champ.

- **cancérisation secondaire**

L'incidence des sarcomes radio-induits est d'environ 6 à 10%, 20 ans après traitement du sarcome d'Ewing. Ces lésions secondaires radio-induites peuvent survenir très tardivement et leur incidence élevée dans le sarcome d'Ewing paraît en partie liée aux chimiothérapies associées <sup>(28)</sup>. La fracture est parfois le mode de révélation de ce sarcome radio-induit et une biopsie est toujours nécessaire lors du traitement d'une telle fracture.

Dans notre série, un seul patient avait bénéficié d'une radiothérapie (cas n° 1) à dose rachidienne sans irradiation de tout le névraxe vu l'absence de métastases cérébrales.

### **6.3 La chimiothérapie (CT)** <sup>(68 ;73 ;76 ;83 ;95)</sup>

A la fin des années 1960, la CT selon le protocole VAC (vincristine [V], actinomycine [A], cyclophosphamide [C]) commence à être utilisée dans le traitement des tumeurs d'Ewing.

Le premier essai randomisé conduit par le groupe IESS entre 1973 et 1978 confirme le bénéfice de la CT et démontre un rôle majeur de la doxorubicine (24 % 5-year DFS avec VAC, versus 60 % avec VACD).

Entre 1978 et 1982, une seconde étude du groupe IESS montre une amélioration de ces chiffres avec des schémas intensifiés. La troisième étude américaine conduite par les groupes CCG et POG entre 1988 et 1992 (VDCA versus VDCA-IE) a été publiée récemment et montre un bénéfice en termes de survie pour l'association avec ifosfamide (I), étoposide (E) chez des patients non métastatiques. En revanche, l'étude CCG-7942 ouverte en 1995 ne montre aucun bénéfice à l'intensification du régime VDCA. <sup>(55)</sup>

#### **6.3.1 Les différents protocoles de la CT** <sup>(28 ;68 ;73 ;76)</sup>

Depuis le milieu des années 1980, différents protocoles associant vincristine + actinomycine D + cyclophosphamide (VAC), plus ou moins doxorubicine (VACA), étoposide ou ifosfamide, ont permis d'améliorer le pronostic.

Le protocole Euro-Ewing 93 comporte, pour les formes localisées, une chimiothérapie d'induction composée de trois à cinq cures initiales, dites « Memphis », associant cyclophosphamide et doxorubicine, et parfois une association d'étoposide et d'ifosfamide. La chimiothérapie d'entretien après chirurgie comporte, en fonction de la réponse de la tumeur, d'abord six cures de vincristine associée à l'actinomycine D, puis dans une seconde phase, six cures de « Memphis » répétées toutes les 3 semaines. Dans les autres cas, la chimiothérapie d'entretien comporte six cures d'étoposide ifosfamide au lieu des six cures de « Memphis ».

Le protocole Euro-Ewing 99 comporte une induction par six cures de vincristine + ifosfamide + doxorubicine + étoposide (VIDE) à des intervalles de 3 semaines. Après chirurgie ou bilan radioclinique dans les formes non chirurgicales, la chimiothérapie fait

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

ensuite appel à différentes drogues, soit vincristine + actinomycine + ifosfamide (VAI), soit vincristine + actinomycine + cyclophosphamide (VAC).

Dans les formes de mauvais pronostic, les deux protocoles font appel à une chimiothérapie à hautes doses associant busulfan et melphalan induisant une aplasie médullaire complète. La cure est suivie de la réinjection de cellules souches périphériques prélevées auparavant par cytophérèse et congelées.

### 6.3.2 Intérêt de la chimiothérapie préopératoire <sup>(29 ;57 ;68)</sup>

Cet intérêt dans la localisation vertébrale est argumenté par SUNDARESAN par les données suivantes

- Réduction de la taille des tumeurs non résécables initialement.
- Eradication des micro métastases.
- Renseignement à l'étude histologique de la pièce opératoire sur la régression tumorale et ceci constitue un facteur pronostique.

### 6.3.3 Rôle de la chimiothérapie dans la décompression médullaire <sup>(29 ;68)</sup>

Elle a été citée comme alternative à la laminectomie et la radiothérapie du fait de son rôle efficace dans l'amélioration des signes neurologiques

### 6.3.4 Les complications de la chimiothérapie <sup>(68)</sup>

Elles sont essentiellement :

- Hématologiques : anémie, leucopénie jusqu'à agranulocytose, thrombopénie. Le degré de toxicité hématologique diffère selon l'antimitotique et la dose utilisée.
- Infectieuses : la plupart des agents cytotoxiques sont doués de propriétés immunosuppressives (aplasie), ce qui favorise les infections.
- Muqueuses : mucites.
- La cardiotoxicité retardée des anthracyclines. Les doses cumulées seront calculées afin de ne pas dépasser la valeur seuil au-delà de laquelle une insuffisance cardiaque serait à craindre.
- Troubles de la gamétogenèse : on peut avoir une aménorrhée ou une azoospermie. Une stérilité secondaire est souvent observée chez le sexe masculin lorsque de fortes doses d'alkylants ont été utilisées.
- Troubles de la croissance : la chimiothérapie peut potentialiser les effets inhibiteurs de la radiothérapie sur la croissance et ceci en particulier pour l'actinomycine D.

### 6.3.5 Surveillance de la chimiothérapie

Une **NFS complète** avec taux de plaquettes sera faite au début et à la fin de chaque cycle, ainsi qu'un bilan fonctionnel rénal (urémie, créatininémie). Un ECG sera réalisé avant



## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

chaque cure comportant l'adriamycine ou l'ifosfamide pour détecter des signes de cardiomyopathie.

### 6.4 Traitement des métastases (28 ;68 ;72)

#### 6.4.1 Traitement général

Le traitement des formes métastatiques comporte un traitement général et un traitement local des métastases, en plus de celui de la tumeur primitive. Le traitement général fait bien appel aux chimiothérapies décrites dans les deux protocoles Euro-Ewing 93 ou Euro-Ewing 99. (72)

Certaines équipes ont également fait appel à des irradiations du corps en entier ou de l'hémicorps, après prélèvement de cellules souches périphériques, ou autogreffe de moelle hématopoïétique. Ces irradiations n'ont pas apporté de résultats durables et sont actuellement souvent abandonnées (68)

#### 6.4.2 Traitement local (72 ;77)

Dans les métastases pulmonaires, le traitement peut comporter soit une résection chirurgicale des nodules visibles en imagerie, soit des lobectomies. Du fait de la haute radiosensibilité du sarcome d'Ewing à la radiothérapie, les lésions secondaires pulmonaires peuvent être traitées par irradiation qui nécessite la prévention des pneumopathies interstitielles à *Pneumocystis carinii*. Elle est contre-indiquée après chimiothérapie à hautes doses par bulfalan. Quand les métastases osseuses sont uniques, on peut dans certains cas discuter un traitement par résection chirurgicale, comme pour la tumeur primitive. La plupart des métastases osseuses sont irradiées.

### 6.5 Indications actuelles du traitement (28 ;72 ;73)

#### 6.5.1 Selon le protocole Euro-Ewing 93 (72 ;73)

- **Les formes localisées opérables :**

Le traitement local repose sur la chirurgie qui est effectuée après cinq cures de « Memphis » et un nouveau bilan d'extension.

L'analyse de la pièce de résection permet d'évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie et la qualité des marges de résection. Les bons répondeurs, ayant moins de 5 % de cellules viables, reçoivent six cures de vincristine + actinomycine D, puis six cures de « Memphis ».

En cas de résection incomplète, une irradiation complémentaire est effectuée. Les patients ayant entre 5 et 30 % de cellules viables reçoivent une radiothérapie postopératoire puis six cures de vincristine + actinomycine D, suivies de six cures d'étoposide et holoxan. Les

## Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses

patients ayant au moins 30 % de cellules résiduelles reçoivent deux cures d'étoposide+ifosfamide, puis une chimiothérapie à hautes doses par misulban-melphalan, et une greffe de cellules souches périphériques, ainsi qu'une radiothérapie locale. Le traitement des patients non opérables dépend de la taille de la tumeur initiale et repose sur les mêmes principes.

- **Les formes métastatiques**

Le traitement initial reste le même. En cas de réponse apparente supérieure à 50 %, et si les métastases semblent opérables, les patients reçoivent deux cures d'étoposide (VP-16) + ifosfamide (holoxan®), puis une chimiothérapie à hautes doses et une greffe de cellules souches. Si la tumeur initiale est opérable, elle est traitée chirurgicalement ; sinon, elle est irradiée.

- **Les autres cas** (72 ;73)

Les indications sont discutées individuellement.

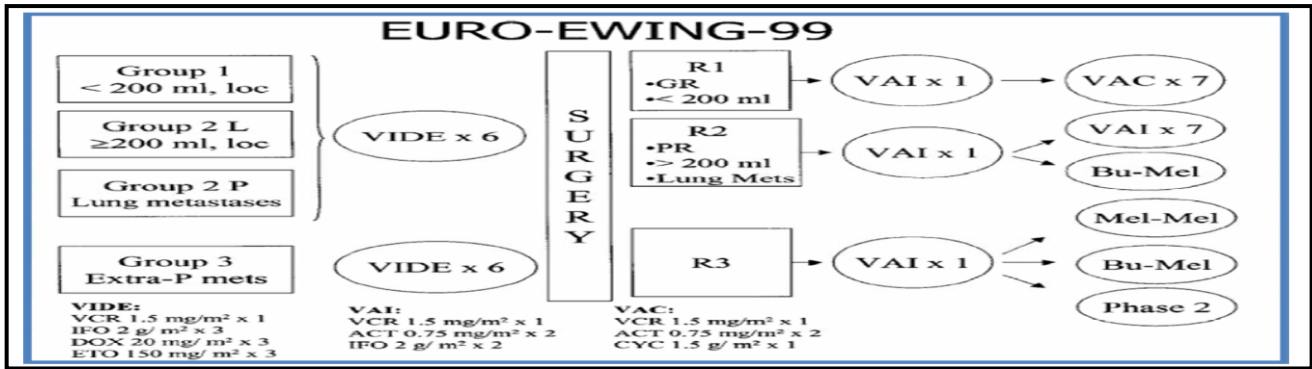
- **Selon le protocole Euro-Ewing 99** (81 ;82 ;106)

Après la résection, on utilise, chez les bons répondeurs, sept cures, soit de VAI, soit de VAC. Chez les mauvais répondeurs ayant plus de 10 % de cellules résiduelles, le protocole compare sept cures de VAI versus une chimiothérapie à hautes doses par busulfan-melphalan.

Dans les formes métastatiques, aux poumons ou à la plèvre, tous les patients reçoivent six cures de VIDE, puis on décide de la poursuite du traitement local et général de consolidation en fonction de la réponse à la chimiothérapie évaluée cliniquement et par l'imagerie, et parfois par biopsie de la tumeur.

Le moment du traitement local dépend des modalités du traitement général choisi. En cas de chimiothérapie conventionnelle ou de tumeur facilement opérable, la résection chirurgicale est faite après la sixième cure de VIDE, puis la chimiothérapie est poursuivie selon la randomisation. Dans les cas où une chimiothérapie à hautes doses a été choisie, si la chirurgie est complexe et risque d'entraîner un retard dans la poursuite de la chimiothérapie, le traitement local est repoussé à la fin de la chimiothérapie. En fonction de la réponse histologique à la chimiothérapie et du caractère complet ou non de l'exérèse, une radiothérapie complémentaire peut être indiquée.

Les patients dont la tumeur continue d'évoluer localement (qu'ils aient des métastases ou non) ou dont les métastases ne répondent pas au traitement par VIDE peuvent recevoir soit une chimiothérapie à hautes doses avec busulfan et melphalan, soit une irradiation de la tumeur primitive et des sites métastatiques suivie d'une chimiothérapie de consolidation par doublemelphalan.



**Figure 46** : traitement et stratification du risque du sarcome d'Ewing selon l'étude Euro-Ewing 99.

\*Abbreviations: loc, localized; extra-P, extra-pulmonary; GR, good histologic response; PR, poor histologic response; Mel, melphalan; Bus, busulfan.

## 6.6 Nouvelles approches thérapeutiques

### 6.6.1 Inhibiteurs EWS-Flt1

La protéine chimérique EWS-FLI1 est inhibée par oligonucléotides antisens de l'ARN interférence. Des expériences *in vivo* ont montré la régression du sarcome d'Ewing par l'utilisation des RNA Hélicase A qui interagissent avec EWS-Flt1 (115)

### 6.6.2 Acide Zolédonique

L'acide Zolédonique a un effet mieux de l'ifosfamide seul. Il a un rôle dans l'inhibition de la résorption osseuse et il rompt le cercle vicieux dans le développement du sarcome d'Ewing. (108 ;115)

L'acide Zolédonique montre des propriétés anti-tumorales sur les cellules du sarcome d'Ewing, les cellules accumulent en phase S et le mécanisme indépendant des caspases favorise l'apoptose (87 ;105)

### 6.6.3 Euro Ewing 2012

Après le protocole Ewing Euro 99 qui compare les différentes chimiothérapies utilisées dans le traitement du sarcome d'Ewing, les groupes opérateurs européens ont mis le protocole Euro Ewing 2012 qui a débuté en Décembre 2013 et doit se poursuivre jusqu'en 2025 (Valentine Mirman, 2012). Il repose sur l'association de la chimiothérapie et l'acide Zolédonique afin de limiter les effets secondaires de la chimiothérapie (118)

## 7) Evolution. Pronostic. Surveillance (28 ;83 ;115 ;118)

### 7.1 Evolution

Le sarcome d'Ewing est une lésion d'évolution habituellement rapide. Il existe quelques cas où la tumeur a une évolution assez lente, restant longtemps confiné à l'os et ne donnant pas de métastases.

### 7.1.1 Evolution spontanée

Sans traitement la survie à 5 ans est quasiment nulle. En effet l'évolution spontanée est gravissime, dominée par le risque de métastases.

- **Extension locorégionale**

Localement, l'expansion tumorale entraîne tout d'abord une ostéolyse, puis un envahissement des parties molles paravertébrales, parallèlement l'extension se fera vers le canal rachidien à partir du foramen intervertébral comprimant circonférentiellement la moelle <sup>(28)</sup>

Afin de déterminer le degré de cette l'extension, l'IRM reste l'examen le plus performant dans la recherche des limites exactes de l'envahissement locorégional.

- **Métastases**

Le sarcome d'Ewing a une très forte tendance à donner des métastases par voie hématogène, ce qui en fait le pronostic. Selon différentes études, environ 20 à 30 % des patients sont porteurs de métastases au diagnostic <sup>(56)</sup>. La survenue secondaire de métastases fait la gravité de la maladie, même dans les formes localisées au diagnostic. Chez les patients sans métastases pulmonaires ni osseuses détectables, les méthodes de biologie moléculaire peuvent permettre de détecter des cellules tumorales dans la moelle osseuse <sup>(27)</sup>

Les principaux sites de diffusion métastatique sont le poumon (38 %), l'os (31 %) et la moelle hématopoïétique (11 %), ainsi que le névraxe dans les localisations rachidiennes <sup>(28)</sup>. Dans le cas des métastases au névraxe des localisations rachidiennes, la diffusion se fait par contiguïté et circulation des cellules dans le liquide céphalorachidien.

L'envahissement lymphatique est assez rare, présent dans moins de 10 % des cas. Dans notre série, un seul patient (1er cas) avait présenté des métastases : rechute avec métastase cérébrale et vertébrale.

### 7.1.2 Evolution sous traitement :

Les grands progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique du sarcome d'Ewing ont permis une survie sans récurrence à 5 ans allant jusqu'à 70% dans les séries modernes en l'absence de métastases.

### 7.2 Pronostic

Avant le développement de la chimiothérapie et malgré un traitement chirurgical radical ou une irradiation, moins de 10 % des patients survivaient, à cause des métastases qui ne manquaient pas de se développer <sup>(54)</sup>

### 7.2.1 Les facteurs pronostiques <sup>(28 ;29)</sup>

La localisation vertébrale du sarcome d'Ewing est en elle-même un facteur de mauvais pronostic, mais après l'introduction de la chimiothérapie adjuvante le pronostic de cette localisation a été amélioré <sup>(51)</sup>

Les paramètres péjoratifs les plus significatifs sont :

- L'existence de métastases au moment diagnostique : la probabilité de survie à 5 ans chute jusqu'à moins de 30% en cas de métastases. Le pronostic des patients avec métastases osseuses est très mauvais que celui des patients avec métastases pulmonaires.
- La taille de la tumeur : les tumeurs de grande taille, de volume tumoral initial supérieur à 100, voire 200 ml, ou une plus grande dimension supérieure à 8 cm, semblent de moins bon pronostic.
- L'existence d'un syndrome inflammatoire franc, d'une anémie, d'une fièvre élevée au diagnostic, ou une élévation de la LDH sont des facteurs péjoratifs.
- La réponse histologique à la chimiothérapie : c'est le facteur essentiel après le traitement. Dans l'étude rétrospective conjointe SFOP-EICESS, le taux de survie sans récurrence à 5 ans des patients ayant moins de 10 % de cellules viables après chimiothérapie était de 73 % contre 45 % pour les patients ayant au moins 10 % de cellules résiduelles. Les tumeurs chirurgicalement inextirpables ont un moins bon pronostic <sup>(30)</sup>

### 7.2.2. Les récurrences <sup>(28 ;55)</sup>

- Les récurrences très tardives, au-delà de 10 ans, ne sont pas exceptionnelles dans le sarcome d'Ewing et nécessitent une surveillance prolongée.
- Les récurrences locales sont plus fréquentes après radiothérapie isolée qu'après chirurgie seule ou association de chirurgie et de radiothérapie et leur pronostic (habituellement accompagnées de diffusion métastatique) est très mauvais, avec moins de 10 % de survie à 5 ans, malgré les traitements par chimiothérapie à hautes doses avec greffe de moelle.
- Les récurrences précoces ont encore plus mauvais pronostic que celles survenant après 2 ans.
- Le pronostic des récurrences métastatiques reste mauvais, inférieur à 10 % de survie, sans seconde récurrence à 5 ans. Il est moins péjoratif en cas de métastase pulmonaire unique qui peut être accessible à un traitement chirurgical, et en cas de métastase tardive que de métastase précoce.

## *Chapitre 02 : Les tumeurs osseuses*

- En cas de récurrence après une chimiothérapie conventionnelle, le recours à une chimiothérapie à hautes doses permettra peut-être d'améliorer le pronostic à long terme.

### **7.3 Surveillance <sup>(75)</sup>**

D'après le protocole Euro-Ewing 99, la surveillance d'une tumeur d'Ewing en rémission consiste en une surveillance tumorale et de la toxicité, avec réalisation d'une évaluation fonctionnelle des zones atteintes <sup>(59)</sup>

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse primitive maligne relativement rare touchant l'enfant, l'adolescent et exceptionnellement l'adulte. Son origine a été très largement débattue depuis la première description par James Ewing en 1921, mais actuellement il semble établi qu'il est d'origine neuro-ectodermique.

La localisation vertébrale primitive de ce néoplasme qui est rare et qui se révèle généralement par un syndrome de compression médullaire, rend le pronostic péjoratif quoique certains auteurs distinguent entre localisation sacrée de pronostic fâcheux et localisation extra-sacrée.

La confirmation diagnostique repose actuellement sur l'histologie et les données de la biologie moléculaire.

La prise en charge du sarcome d'Ewing est multidisciplinaire reposant sur l'association chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic de cette localisation reste réservé.

---

*Matériel*

*et*

*méthode*

---

### **1) Objectif**

L'intérêt de notre travail est d'étudier les différents cas admis et diagnostiqués avec une tumeur osseuse au sein du service d'orthopédie de l'hôpital Ben Badis CHU de Constantine afin de réaliser :

- évaluer la fréquence des tumeurs osseuses sur les différents sujets pris en charge dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHUC.
- décrire les aspects épidémiologiques, diagnostique et thérapeutiques des tumeurs osseuses chez différents sujets, ostéosarcomes en particulier.
- Faire le point sur la démarche diagnostic de ces tumeurs au niveau du service d'orthopédie du CHUC.
- Identification des méthodes de diagnostic utilisé sur les patients.
- Faire le point sur la démarche thérapeutiques de cette tumeur et évaluer les résultats post- thérapeutiques du traitement.

### **2) description sur l'étude**

Une étude rétrospective qui décrit différents aspects, épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses chez les sujets concernés de cette maladie. ayant présenté une tumeur osseuse suspectée à la radiographie et confirmée par l'anatomopathologie, puis consultés et suivi des par traitements au service de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'hôpital Ibn Badis.

Les patients sont étudiés d'après leurs dossiers médicaux, comptes rendus anatomopathologiques et opératoire au niveau CHUC. Le Traitement et analyse des données ont été faites sur les logiciels Microsoft Word et Excel.



---

# *Résultats*

---

Résultats

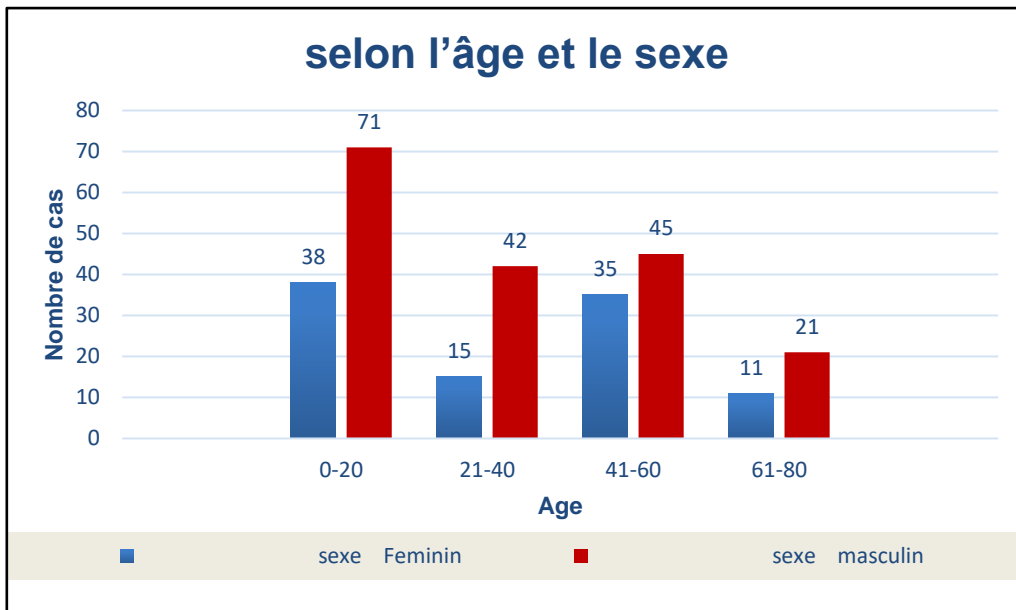


Figure 47 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe

D'après la figure on constate que la tumeur osseuse est plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes, avec un taux de (39.2%), En revanche la plus faible proportion est chez les sujets âgés avec au taux de (11.5%). Une prédominance masculine dans toute les tranches d'âge.

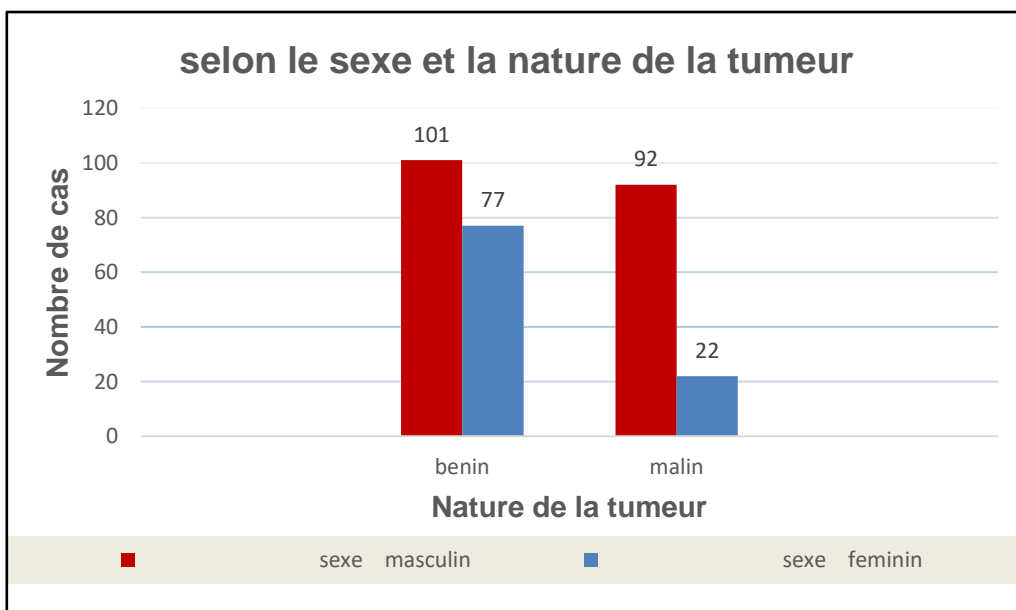


Figure 48 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur

Selon la figure on aperçoit une Prédominance masculine à la fois bénignes et malignes, avec grande différence entre les deux sexes de (60.2%) dans le cas des tumeurs malignes.

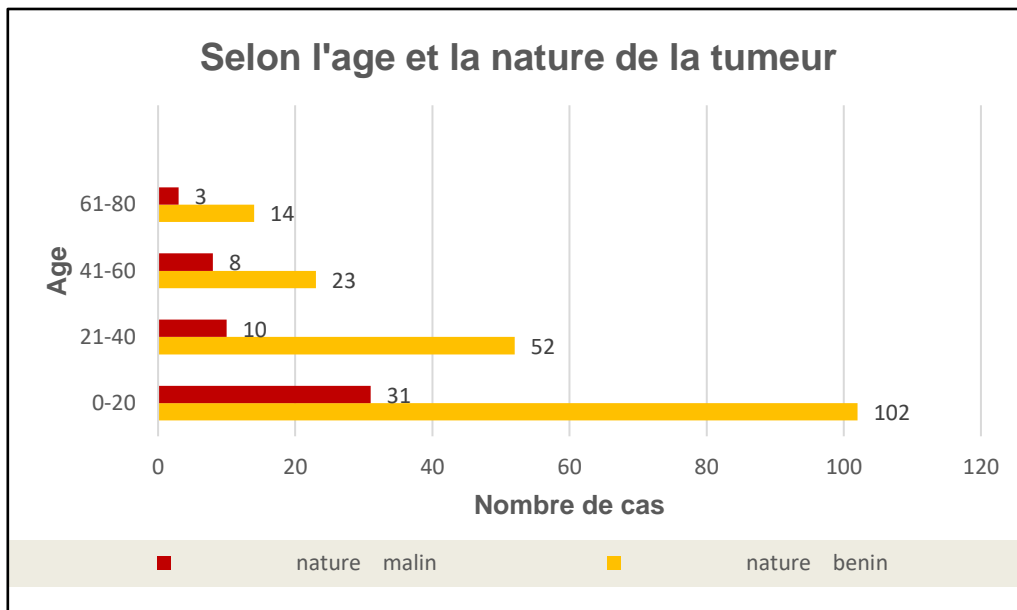


Figure 49 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et la tumeur

Les enfants et les jeunes adultes(0-20ans) représentent plus de la moitié des cas (54.73%). Suivis par une baisse graduelle liée à l'augmentation de l'âge (25.51%), (12.75%), (6.99%). Une prédominance par l'homme dans tous les tranches d'âge.

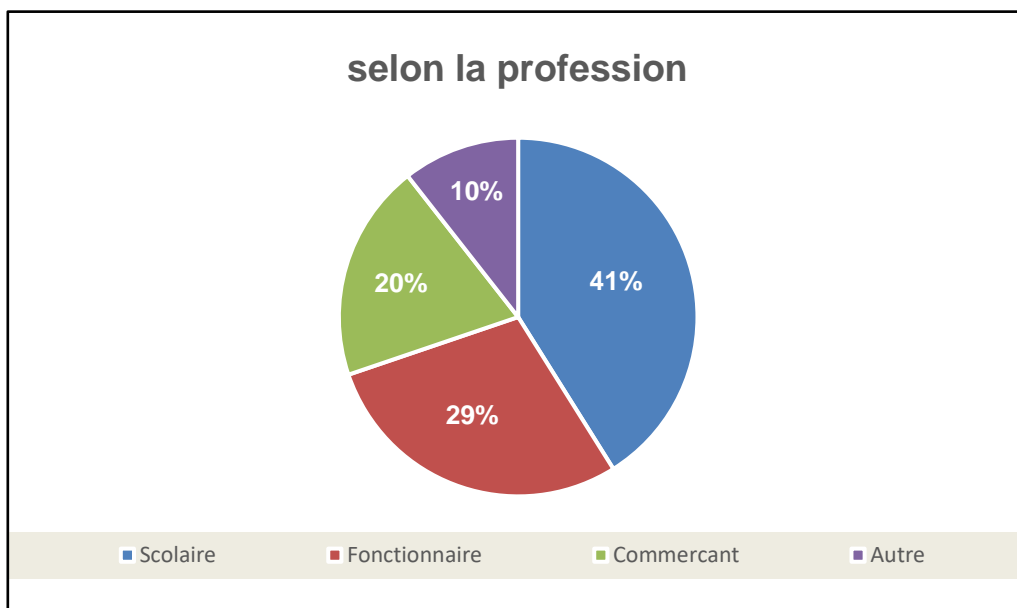


Figure 50 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession

La figure montre que la tumeur osseuse touche de plus en plus les scolarisés que les autres professions à (41%).

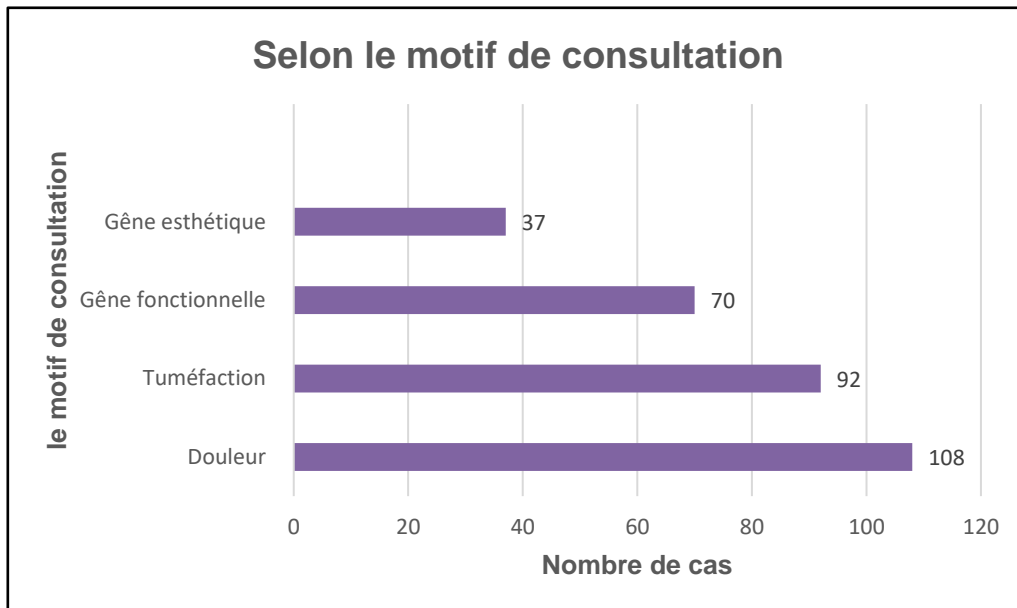


Figure 51 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation

La douleur est le premier motif de consultation selon la figure avec un taux de (35.15%) du cas total, suivis par la tuméfaction à (29.96%) et les gênes fonctionnelles, gênes esthétiques (22.8% et 12%) successivement.

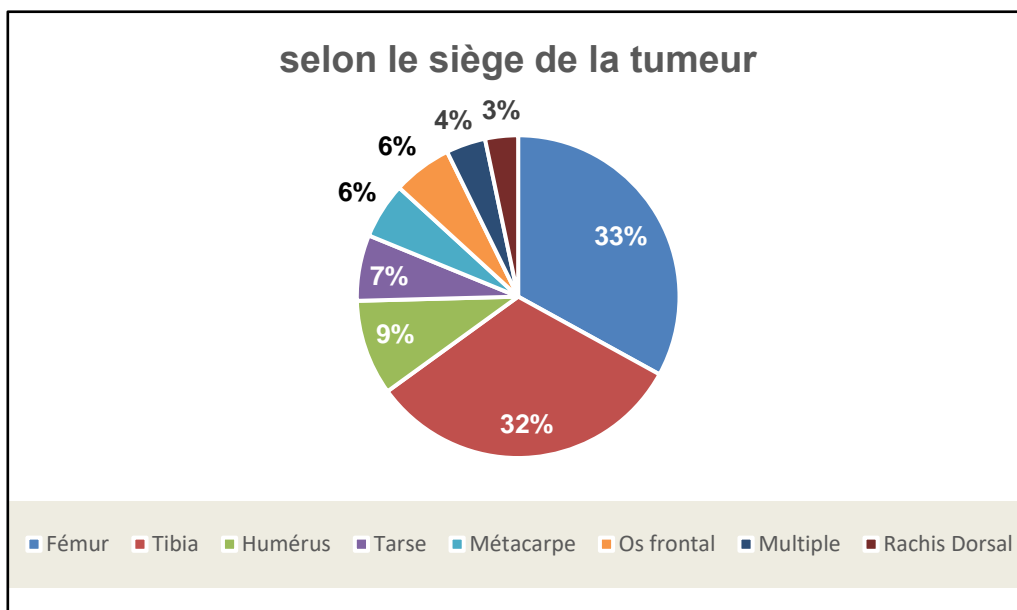
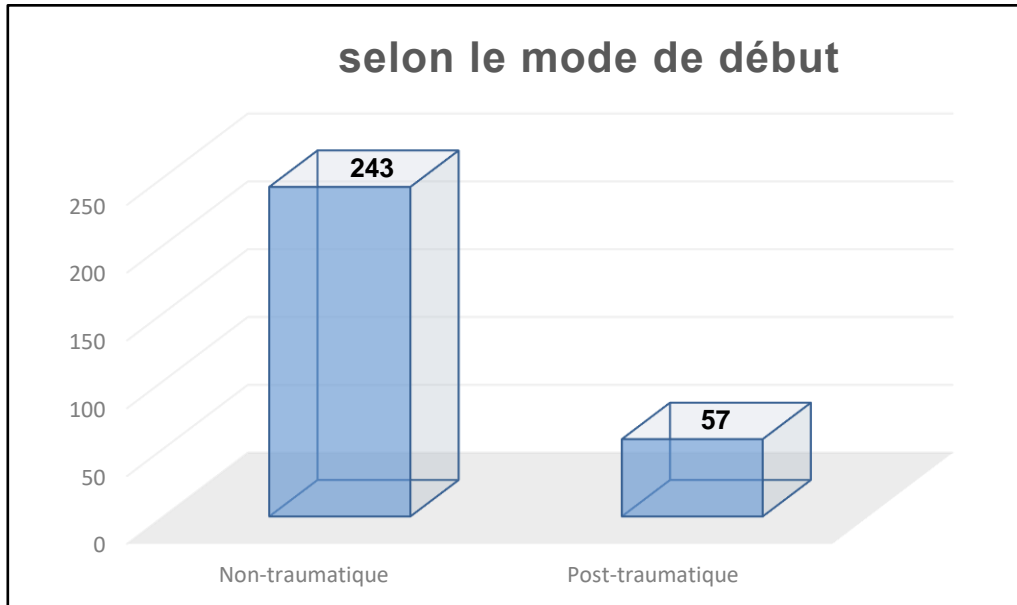


Figure 52 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur

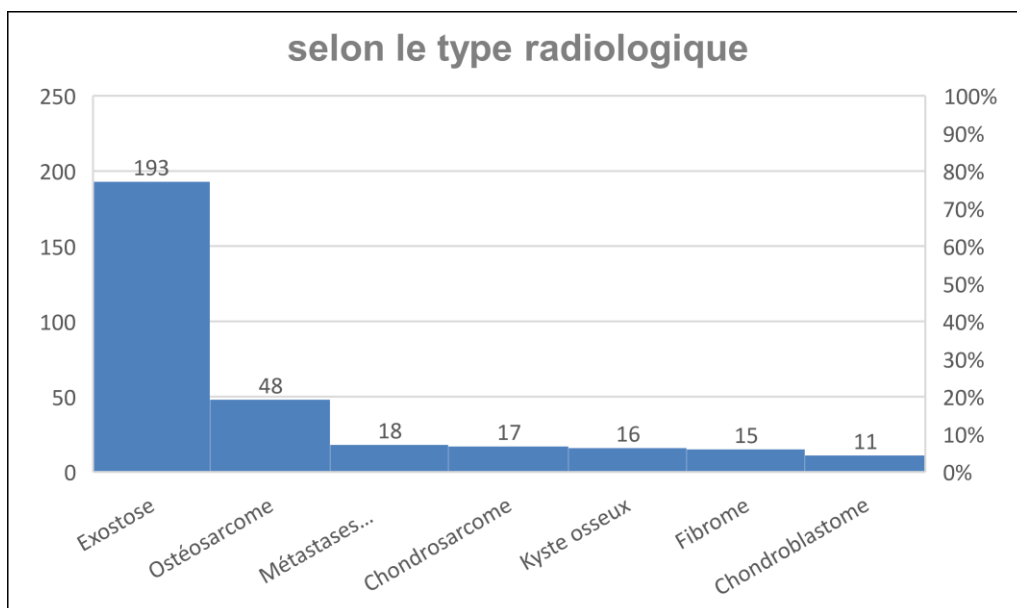
## Résultats

Les deux grandes parties ou sièges osseuses affectées par la tumeur sont bien le fémur et le tibia (33% et 32%) successivement. Suivis par autre parties osseuses avec moins de proportions tout comme l'humérus, le tarse, os frontal ou multiple.



**Figure 53** : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début

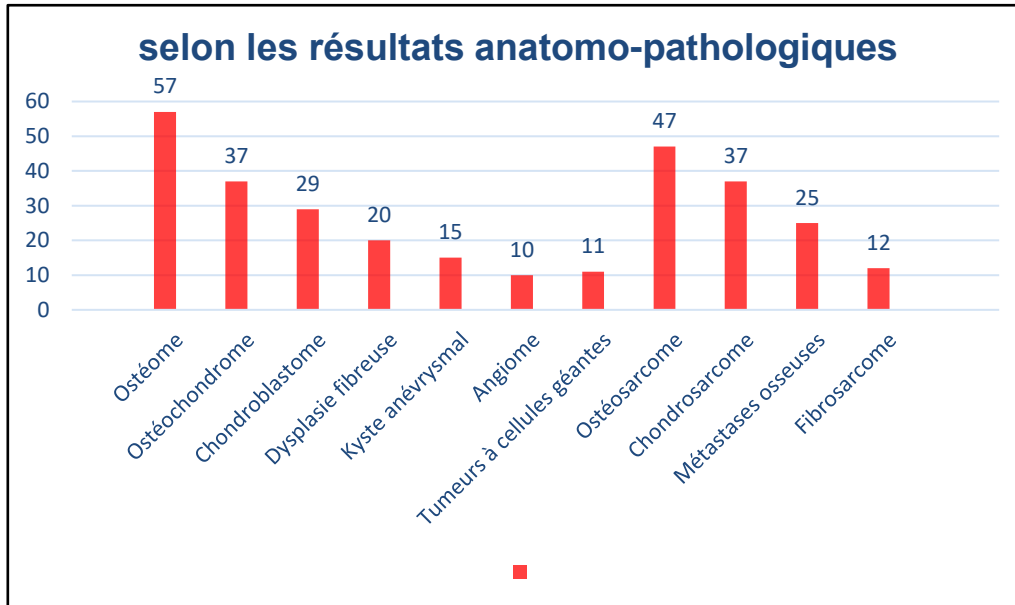
La figure représente que le mode de début non-traumatique est plus élevé significativement que le mode de début post traumatique dans la tumeur osseuse (62% de différence)



**Figure 54** : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le type radiologique

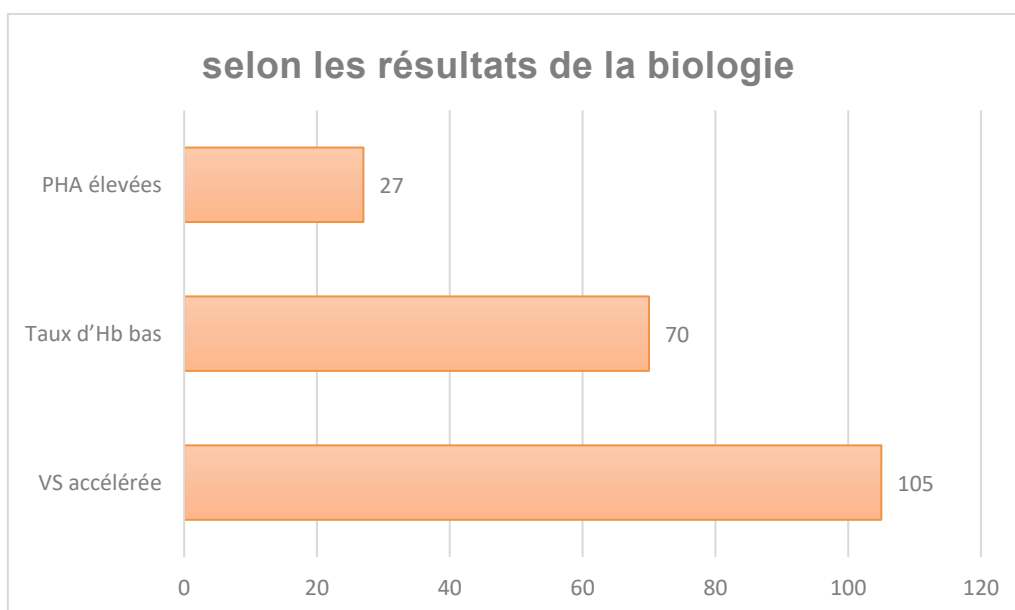
## Résultats

Selon les diagnostics radiologiques exercées sur les patients on constate que la tumeur bénigne l'exostose est la plus élevée parmi tous les autres types de tumeurs avec une fréquence de (60.69%) suivis par l'ostéosarcome avec (15%).



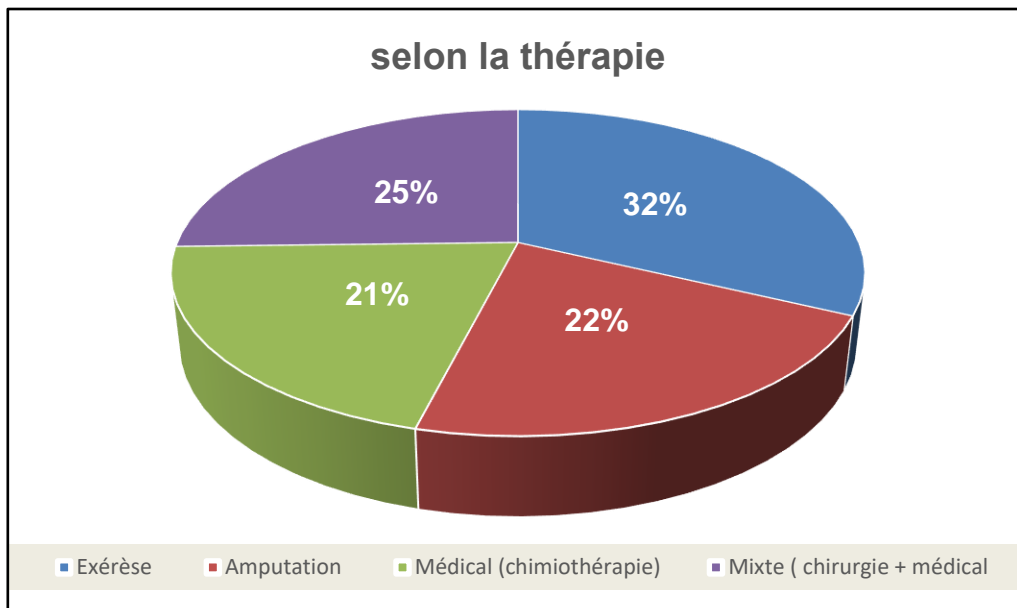
**Figure 55** : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologique

Après le traitement des tumeurs par le service anatomopathologie, On aperçoit dans la figure que les tumeurs les plus fréquents semblent être malignes que bénignes, dont l'ostéome en premier (19%), suivis par l'ostéosarcome (15.66%) et le chondrosarcome (12.33%).



**Figure 56 :** Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats de la biologie

Selon les résultats biologiques, il est vu que les patients vulnérables à la tumeur sont les patients présentant une vitesse de sédimentation accélérée à (51.98%) et ceux qui ont un taux d'Hb bas (Anémie) avec (34.65%).



**Figure 57 :** Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie

Le choix d'un traitement ou d'une combinaison de traitements dépend de plusieurs facteurs, En effet, chaque patient atteint d'un cancer est un cas particulier. D'après la figure on aperçoit que l'exérèse chirurgicale est le premier choix de thérapie à (32%), la combinaison de chirurgie et traitement médical comme deuxième choix (25%), suivis par l'amputation (22%) et la thérapie médicale seule (21%).

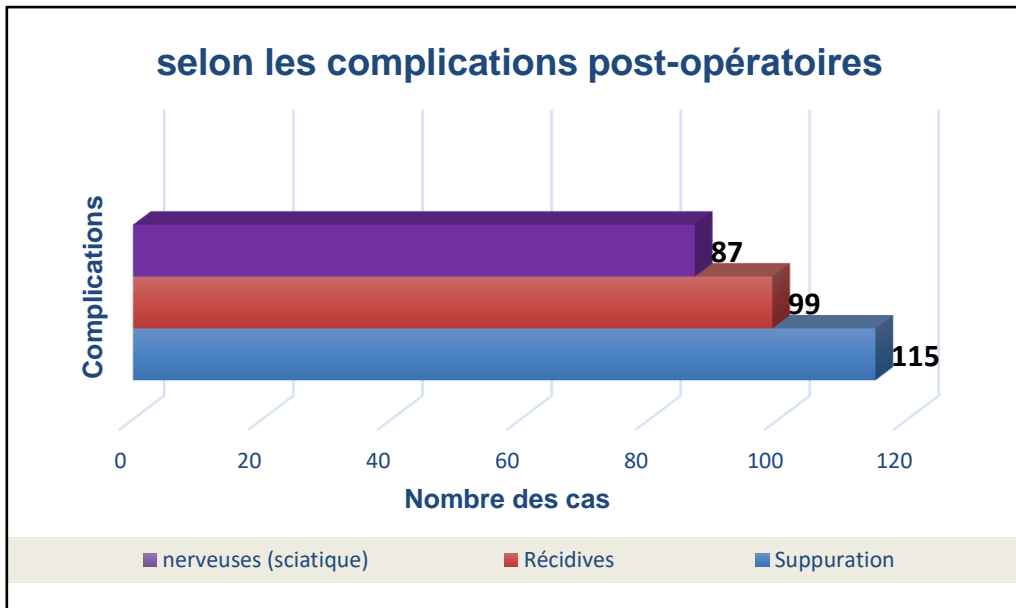


Figure 58 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post-opératoires

La figure représente que la complication post-opératoire la plus fréquente est la suppuration (51.49%) suivis par la réapparition de la tumeur (complication récidives) à un pourcentage de (32.89%) et les complications nerveuses à (28.9%)

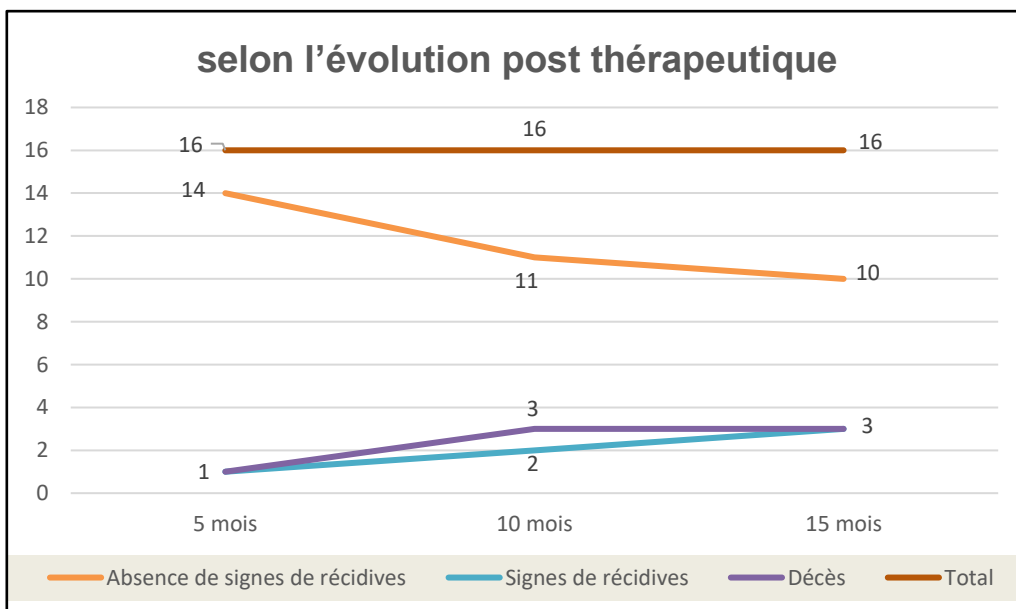


Figure 59 : Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique

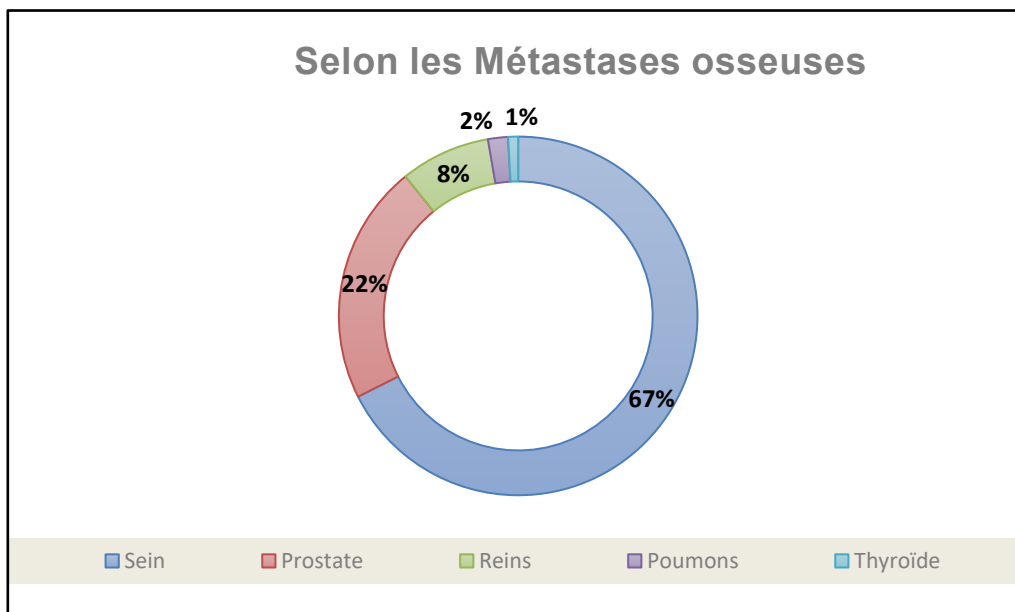
D'après la figure qui représente l'évolution post-thérapeutique de 16 patients en total sur 15 mois de période, On constate après les 5 mois que 14 sur 16 de ces patients n'ont montré aucun signe de récidives, Par contre un décès et un patient avec des signes de récidives.



## Résultats

Dans un période de 10 mois, le décès et les patients avec des signes récidives augmente de 1 à 3 et de 1 à 2 successivement. suivis par une baisse de (22%) pour les patients avec une absence de signes de récidives.

Dans la période de 15 mois on remarque aucune augmentation a ce qui concerne les décès, En revanche on aperçoit un cas en plus chez les patients avec des signes de récidives et cas en moins chez le groupe de patients avec une absence de signes.



**Figure 60 :** Représentation graphique de la répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les métastases osseuses

Les femmes diagnostiquées avec un cancer de sein ont le plus grand risque de former une métastase osseuse (67%) selon la figure. Suivis par les hommes avec le cancer de la prostate mais moins fréquente que celle du cancer du sein (22%).

Le cancer des reins, les poumons et la thyroïde peuvent aussi former une métastase mais à une faible proportion.

---

# *Discussion*

---

### Discussion

#### 1) Aspects épidémiologiques

Les tumeurs osseuses primitives malignes sont rares, elles représentent 0,5 à 1 % des cancers toutes localisations confondues. <sup>(127)</sup>

L'ostéosarcome est le cancer osseux le plus fréquent chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 20 ans, tandis que chez les enfants de moins de 10 ans, le cancer osseux primaire le plus courant est le sarcome d'Ewing. <sup>(127)</sup>

Selon les données les plus récentes sur la surveillance, l'épidémiologie et les résultats finaux pour l'enfance et l'adolescence, l'ostéosarcome se produit à un taux de 5,4 par million de personnes par année chez les hommes comparativement à 4,0 par million chez les femmes. <sup>(127)</sup>

Dans notre étude, On constate Une prédominance masculine dans toute les tranches d'âge. Quelque soit la nature du tumeur bénigne ou bien maligne, elle touche beaucoup plus les enfants et les jeunes adultes de 10 à 20 ans. La majorité sont scolarisés. Ce qui confirme la fréquence et le pic d'âge des enfants par la tumeur osseuse.

Les tumeurs osseuse et L'ostéosarcome peuvent produire à n'importe quel os, <sup>(127)</sup> mais le plus souvent L'ostéosarcome présente une prédisposition à se produire dans la métaphysique des os longs, et se produit le plus souvent dans le fémur distal (43 %), le tibia proximal (23 %) ou l'humérus (10 %). <sup>(21)</sup>

Dans notre étude, les deux grands sièges osseuses affectées par la tumeur sont le fémur et le tibia avec un taux de (33% et 32%) successivement.

#### 2) Aspects diagnostiques

La douleur régionale ou localisée associée à une sensibilité sus-jacente et à une diminution de l'amplitude des mouvements sont les symptômes les plus courants du cancer des os et une raison laquelle les patients décident de rendre visite au médecin. <sup>(15)</sup>

la douleur pendant la nuit n'est présente que chez 21 % à 37 % des patients atteints d'ostéosarcome et chez 19 % des patients atteints de sarcome d'Ewing. Une fracture pathologique est observée chez 7 % à 8 % des patients atteints d'ostéosarcome et peut être inquiétant pour certaines personnes <sup>(15)</sup>

Dans notre étude, le premier motif de consultation signalé au service était la douleur avec (35%) suivis par la tuméfaction. Les gênes fonctionnelles et les gênes esthétiques font aussi partie du motif de consultation.

Un traumatisme osseux antérieur a été suggéré comme facteur de risque de l'ostéosarcome, mais il ne tiendrait compte que d'une très faible proportion des cas, le cas échéant, et il est généralement considéré comme une coïncidence. <sup>(127)</sup>

## Discussion

Dans notre étude, les patients non traumatisés sont les beaucoup plus touchés par les tumeurs osseuses par rapport aux patients post traumatisés. (62% de différence).

Les estimations de l'American Cancer Society pour le cancer primaire des os et des articulations pour 2021 sont d'environ 3 610 nouveaux cas diagnostiqués et d'environ 2 060 décès. L'ostéosarcome est le type le plus courant de cancer osseux primaire dans l'ensemble, suivi du chondrosarcome et des tumeurs d'Ewing (sarcomes d'Ewing). <sup>(128)</sup>

Dans notre étude, après le quelle que soit le diagnostic radiologique ou bien l'examen anatomo-pathologique, On constate que la tumeur bénigne l'ostéome est la plus fréquente suivis par l'ostéosarcome et les autres tumeurs malignes tel que le chondrosarcome.

Le cancer des os peut être un cancer primaire ou un cancer secondaire, représentant une maladie métastatique. Comme les tumeurs osseuses métastatiques sont plus de 200 fois plus fréquentes que les tumeurs osseuses primaires, la grande majorité des cancers osseux chez les adultes sont des métastases. jusqu'à 70% des patients atteints de cancers avancés du sein ou de la prostate développeront des métastases squelettiques. <sup>(19)</sup>

Dans notre étude, Les femmes diagnostiquées avec un cancer de sein ont le plus grand risque de former une métastase osseuse (67%) et moins fréquente chez les patients qui ont d'autre type de cancer.

### 3) Aspects thérapeutique

Avant 1970, l'excision chirurgicale était le seul traitement contre l'ostéosarcome. Les amputations des extrémités étaient fréquentes pour obtenir des marges claires, et le taux de survie à cinq ans pour les patients avec des tumeurs classiques de haut grade était inférieur à 20%. Au cours des deux décennies suivantes, la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante a été prouvée efficace. La chimiothérapie néoadjuvante est le principal traitement de l'ostéosarcome, suivie d'une résection chirurgicale et d'une chimiothérapie adjuvante. La radiothérapie est moins efficace et est rarement utilisée. Le taux de survie actuel de cinq ans est de plus de 70 % chez les personnes atteintes d'une maladie non métastatique. <sup>(13)</sup>

Dans notre étude, les patients ont subi des traitements différents, car chaque traitement dépend de plusieurs facteurs. la majorité des patients présentant des tumeurs osseuses sont traités par une exérèse (32%), d'autres ont subi une amputation ou un traitement mixte constitué de la chirurgie et la chimiothérapie.

Bien que le traitement des cancers des os varie selon le type de modalités utilisées, le principal facteur permettant de maximiser la survie et la qualité de vie est l'aiguillage rapide vers un centre de cancérologie au moment où l'on soupçonne une tumeur maligne des os. <sup>(13)</sup>

## *Discussion*

Dans notre étude, on aperçoit plusieurs sujets avec des complications post-opératoires, la plus fréquente est la suppuration suivis par la réapparition de la tumeur e la complication nerveuses.

Pendant une période post-thérapeutique de 15 mois, après le cinquième mois nous commençons à avoir des quelque signes récidives et des cas de décès qui continue le long de la période, alors que la majorité présente aucun signe récidives.

---

# *Conclusion*

---

## Conclusion

### Conclusion

L'os est un tissu dynamique qui se remodèle continuellement tout au long de la vie, fournissant un soutien mécanique pour la stature et la locomotion et protégeant les organes vitaux tels que la moelle osseuse et le cerveau. L'os sert également de réservoir pour le calcium et le phosphate. <sup>(121)</sup>

Un remodelage continu est nécessaire pour préserver ces deux fonctions critiques en prévenant l'accumulation de dommages osseux et en maintenant la résistance mécanique des os et l'homéostasie du calcium. <sup>(121)</sup>

La plupart des tumeurs osseuses se développent au cours des premières décennies de vie et ont une propension pour les os longs des extrémités. Les lésions bénignes les plus courantes sont souvent des lésions accidentelles asymptomatiques. De nombreuses tumeurs, cependant, produisent de la douleur ou une masse à croissance lente. Dans certaines circonstances, le premier indice de la présence d'une tumeur est une fracture pathologique. Les études d'imagerie radiographique jouent un rôle important dans le diagnostic de ces lésions. En fin de compte, dans presque tous les cas, la biopsie est nécessaire pour un diagnostic définitif. <sup>(13)</sup>

Il existe plusieurs types des tumeurs malignes, l'**Ostéosarcome** est le plus fréquent dans. En outre, le **sarcome d'Ewing** fait le deuxième type de cette pathologie rare. le traitement se diffère, car chaque traitement dépend de plusieurs facteurs, mais jusqu'à présent L'exérèse et l'amputation sont les traitements les plus utilisés, ainsi que le traitement chimio thérapeutique.

## Références bibliographiques

1. Sloan Thompson G. Understanding anatomy & physiology; A visual, Auditory, Interactive Approach 2<sup>nd</sup> edition (2015). 83-100.
2. VanPutte Cinnamon, Regan J, Russo A. Essentials of anatomy & physiology, ninth edition (2016). 110-117.
3. Drake Richard L, Vogl Wayne A, Mitchell Adam W.M: Gray's anatomy for students, fourth edition (2020).
4. Gerard J. Tortora, Derrickson B. Principles of Anatomy & Physiology, 14th Edition (2014). 169-184, 192-196.
5. Rinaldo Florencio S, Gisela Rodrigues SS, Estela SC, et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. BioMed Research International (2015). DOI: [10.1155/2015/421746](https://doi.org/10.1155/2015/421746)
6. Diana Lopes, Martins-Cruz C, Mariana B, João F. Mano. Bone Physiology as Inspiration for Tissue Regenerative Therapies. Biomaterials (2018) 185: 240–275. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2018.09.028](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.028)
7. Bart Clarke. Normal Bone Anatomy and Physiology. The American Society of Nephrology (2008). DOI: [10.2215/CJN.04151206](https://doi.org/10.2215/CJN.04151206)
8. JS Kenkre, JHD Bassett. The bone remodelling cycle. Annals of Clinical Biochemistry, 55(3), 308–327. (2018). DOI: [10.1177/0004563218759371](https://doi.org/10.1177/0004563218759371)
9. Tobeiha M, Moghadasian M, Negin A, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. BioMed Research International (2020) DOI: [10.1155/2020/6910312](https://doi.org/10.1155/2020/6910312)
10. Jawed A. Siddiqui and Nicola C Partridge. Physiological Bone Remodeling Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. Department of Basic Science and Craniofacial Biology (2016). 31:3, 233-245. DOI: [10.1152/physiol.00061.2014](https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014)
11. Cancer. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/health-topics/cancer>
12. Cancer. World Health Organization (WHO). (2021). <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
13. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster ROBBINS AND COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, Ninth Edition (2015). 1180-1207.



## Références bibliographiques

14. Rachel Airley. Cancer Chemotherapy. (2009). 30-33.
15. Jason L. Ferguson, Sean P. Turner: Bone Cancer. Diagnosis and Treatment Principles. American Family Physician (2018). <https://www.aafp.org/afp/2018/0815/p205.html>
16. Jim S. Wu, Mary G. Hochman: Bone Tumors a Practical Guide to Imaging. (2012). p 50-191.
17. Lu Xie, Tao Ji and Wei Guo: Anti-angiogenesis Target Therapy for advanced osteosarcoma. (2017). DOI: [10.3892/or.2017.5735](https://doi.org/10.3892/or.2017.5735).
18. Haymann Dominique: Bone Cancer Progression and Therapeutic Approaches. (2010).
19. Felix Bronner, Mary C. Farach-Carson: Bone and Cancer. p 42-48.
20. M. Dahan, P. Anract, A. Babinet, et al: Proximal femoral osteosarcoma: Diagnostic challenges translate into delayed and inappropriate management (2017). DOI : <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.05.019>
21. Michael C. Perry: The chemotherapy source book 5th edition. (2012). p526-541
22. Bone Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. American Cancer Society. (2018) <https://www.cancer.org/cancer/bone-cancer/detection-diagnosis-staging.html>
23. Osteosarcoma Early Detection, Diagnosis, and Staging. American Cancer Society. (2020) <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma.html>
24. Timothy P. Cripe, Nicholas D. Yeager: Malignant Pediatric Bone Tumors Treatment & Management. p 51-57.
25. Michael S. Isakoff, Stefan S. Bielack, Paul Meltzer, and Richard Gorlick: Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. (2015). DOI: [10.1200/JCO.2014.59.4895](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4895)
26. Terry Priestman: Cancer Chemotherapy in Clinical Practice Second Edition. (2012). P148-151.
27. Delattre. O : Tumeurs d'Ewing, aspects génétiques et cellulaires. Pathologie Biologie 2008 ; 56 : 257-259. DOI :<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.03.005>
28. Sarcome d'Ewing E Mascard JM Guinebretière : Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14-756 [http://ekladata.com/WtS5-m-SwoLH0qib\\_kXPwmS9g7I/Sarcome-d-Ewing.pdf](http://ekladata.com/WtS5-m-SwoLH0qib_kXPwmS9g7I/Sarcome-d-Ewing.pdf)
29. Profil épidémiologique des tumeurs vertébrales chez l'adulte Expérience du service de Neurochirurgie CHU Mohammed VI (2003-2010) THESE N°123 Par Mme. MERIEM ELAJI

## Références bibliographiques

30. Tirode. F, Delattre. O. Cellules souches et conjonctives : le sarcome d'Ewing. Annales de Pathologie 2008 ; 28 : 33-34. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2008.09.006>
31. Tirode. F, Laud-Duval. K, Prieur. A, Delorme. B, Chabord. P, Delattre. O. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. Cancer Cell 2007; 11: 421-429. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.027>
32. Nicolò Riggi, Luisa Cironiet al. The Biology of Ewing sarcoma <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.12.009>
33. Kovar. H, Dworzak. M, Strehl. S et al. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. Oncogene 1990; 5: 1067-1070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1695726/>
34. Ricchetti. E, Erol. B, Stern. J, Russo. P, States. L, Dormans. J : Lower back pain and mass in a 13-year-old-girl. Clin Ortop (2005); 430: 248-257. DOI : [10.1097/01.blo.0000128641.53637.c9](https://doi.org/10.1097/01.blo.0000128641.53637.c9)
35. M. Taylor, M. Guillon, V. Champion, M. Marcu, J.B. Arnoux, O. Hartmann, La tumeur d'Ewing, Archives de Pédiatrie, Volume 12, Issue 9, 2005, 1383-1391, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.05.014>
36. Elluard. M, Ducou Le Pointe. H : Un diagnostic erroné d'infection urinaire chez une fillette de 6 ans. Archives de Pédiatrie 2006 ; 13 : 392-394. <https://coek.info/pdf-un-diagnostic-errone-dx27infection-urinaire-chezune-fillette-de6ans-.html>
37. Kenan H, Subhi M, et al: Ewing Sarcoma of the Stomach (2021) World J Oncol Primary.; 12(2-3):77-80 Doi: <https://doi.org/10.14740/wjon1380>
38. Madhu D Hardasmalani; Farid A Naim, David Kroning; et al: Emergency department presentations of a rare tumor—extraosseous cervical paraspinal Ewing's sarcoma DOI: [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(02\)00748-5](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(02)00748-5)
39. Horowitz. ME, Tsokos. MG, Delany. TF. Ewing's sarcoma. CA Cancer J Clin 1992; 42: 300-320. DOI: [10.3322/canjclin.42.5.300](https://doi.org/10.3322/canjclin.42.5.300)
40. Riggi. N, Stamenkovic. I: The biology of Ewing sarcoma. Cancer Lett (2007); 254: 1-10 DOI: [10.1016/j.canlet.2006.12.009](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.12.009)
41. Dini. L, Mendonça. R, Gallo. P. Primary Ewing's sarcoma of the spine. Arq Neuropsiquiatr 2006; 64: 654-659. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000400026>
42. Extrait du Campus de Neurochirurgie. Tumeurs du rachis. <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article389>

## Références bibliographiques

43. Iwamoto. Y: Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* (2006); 142: 1-11. DOI : [10.1093/jjco/hyl142](https://doi.org/10.1093/jjco/hyl142)
44. Marec-Bérard a, C. Delafosse b , C. Foussat : Douleurs et tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent Cancer-related bone pain in children. a Département d'oncologie pédiatrie, centre Léon-Bérard, Lyon, France b Département d'anesthésie pédiatrique, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France (2004) [https://www.rheop.org/IMG/pdf/MAREC\\_AP2005\\_douleur.pdf](https://www.rheop.org/IMG/pdf/MAREC_AP2005_douleur.pdf)
45. Jaime Carrillo, Eva García-Aragoncillo, et al: Cholecystokinin Down-Regulation by RNA Interference Impairs Ewing Tumor Growth (2007) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1762 <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/8/2429>
46. Marc-André Weber, MSc Olympia Papakonstantinou, Violeta Vasilevska Nikodinovska, Filip M. Vanhoenacker: Semin Ewing's Sarcoma and Primary Osseous Lymphoma: Spectrum of Imaging Appearance *Musculoskelet Radiol* 2019;23:36–57 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1676125.pdf>
47. De Alava. E, Gerald. WL: Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204-213. DOI: [10.1200/JCO.2000.18.1.204](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.204)
48. Anract. P. Cancers osseux. John Libbey Eurotext, Paris, 2007: 1-10.
49. Mohan. V et al. Solitary ivory vertebra due to primary Ewing's sarcoma. *Pediatr Radiol* 1992; 70: 8-9. DOI: [10.1007/BF02016267](https://doi.org/10.1007/BF02016267)
50. Morandi. X, Riffaud. L, Haegelen. C, Lancien. G, Kerbrat. P, Guegan. Y: Sarcoma d'Ewing extra-osseux epidural rachidien. *Neurochirurgie* 2001. 47: 38-44.
51. Takashima. T, Nakao. K et al: Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell* 2007; 129: 1377-1388. DOI: [10.1016/j.cell.2007.04.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.028)
53. Krepler. P, Windhager. R, Bretschneider. W, Toma. CD, Kotz. R. Total vertebrectomy for primary malignant tumors of the spine 2002; 84-B: 712-717. DOI: [10.1302/0301-620x.84b5.12684](https://doi.org/10.1302/0301-620x.84b5.12684)
54. Bernstein. M: Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncologist* (2006) ; 11 : 503-519.
55. Marec-Bérard, P., Claude, L. Traitement des tumeurs d'Ewing : qu'en est-il en 2006 ? *Oncologie* 9, 152–157 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10269-006-0546-4>
56. Leseur. J et al. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pédiatriques. *Cancer/Radiothérapie* 2009; 13 : 536-542.

## Références bibliographiques

57. Sundaresan. N. Treatment of neoplasie spinal cord compression. Neurosurgery 1991; 29: 5.
58. Rodreguez-Galindo. C, Spunt. S, Pappo. A. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: Current status and outlook for the future. Med Pediatr Oncol 2003; 40: 276-287.  
DOI: [10.1002/mpo.10240](https://doi.org/10.1002/mpo.10240)
59. Oberlin. O, Habrand JL. Sarcomes d'Ewing. Cancer/Radiother 2000 ; 4: 1-4.
60. Hasboun. D. Cours de Neuromorphologie  
<http://www.chups.jussieu.fr/polysPSM/neuroanat/morphologie/POLY.Chp.6.html>
61. Frank. H. Netter, M.D. Atlas d'anatomie humaine 2ème édition. Masson, 2002, 575..
62. Clémenceau S, Carpentier A. Compression médullaire non traumatique La revue du praticien, neurologie, 2000, B226 :1113-1120.
63. Mark A Applebaum, Jennifer Worch, et al. Clinical features and outcomes in patients with extra-skeletal Ewing sarcoma. Cancer 2011 ; 117 : 3027-3032. DOI: [10.1002/cncr.25840](https://doi.org/10.1002/cncr.25840)
64. BELOT A., GROSCLAUDE P., BOSSARD N. et al  
Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev. Epidémiol.Santé Publ. 2008 ; 56 : 159-75
65. BERARD J. La biopsie : 55-60 In : SALES DE GAUZY J., DARODES Ph., CAHUZAC J.-Ph., LEBARBIER P. Les tumeurs malignes de l'enfant. Tumeurs osseuses malignes. Tumeurs des tissus mous malignes et agressives. Sauramps médical 2004
66. BERNSTEIN M., KOVAR H., PAULUSSEN M. et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. Oncologist 2006 ; 11 : 503-519 DOI : [10.1634/theoncologist.11-5-503](https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-503)
67. BLAU O. Molecular investigation of Ewing sarcoma: about detecting translocations. EMBO Mol. Med. 2012; 4 (6): 449-450
68. BONLOKKE PEDERSEN L., CLAUSEN N., SCHRODER H. et al  
Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. Int. J. Paediatr. Dent. 2012; 22: 239-243. DOI : [10.1111/j.1365263X.2011.01199.x](https://doi.org/10.1111/j.1365263X.2011.01199.x)
69. BRAZÃO-SILVA MT., FERNANDES AV., De FARIA PR. et al. Ewing's Sarcoma of the Mandible in a Young Child. Braz. Dent. J. 2010; 21 (1): 77-79
70. DAVIDO N., RIGOLET A., KERNER S. et al. Case of Ewing's sarcoma misdiagnosed as a periapical lesion of maxillary incisor. J. Endod. 2011; 37 (2): 259-64
71. ESMO, Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann.Oncol. 2012 ; 23 : 100-109. DOI : [10.1093/annonc/mds254](https://doi.org/10.1093/annonc/mds254)

## Références bibliographiques

72. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Euro-E.W.I.N.G 99 European Ewing tumor Working Initiative of National Groups. Ewing tumour Studies 1999. Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing : essais randomisés avec évaluation médico-économique. Version française, 8ème version. 2003. Investigateur principal pour la France : Dr O. OBERLIN  
<http://www.oncauvergne.fr>
73. FERRARI S. K Sundby Hall, R Luksch, A Tienghi, T Wiebe, F Fagioli, T A Alvegard  
Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. Ann. Oncol. 2011; 22: 1221-1227 DOI: [10.1093/annonc/mdq573](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq573)
74. Genetics Home Reference. Gènes EWSR1 et FLI1. <http://ghr.nlm.nih.gov/BrowseGenes>
75. GOMEZ-BROUCHET A., BOUVIER C., DECOUVELAERE A-V. et al. Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs osseuses primitives malignes : ostéosarcome et tumeurs de la famille Ewing après traitement néoadjuvant. Ann. Pathol. 2011 ; 31 : 455-465
76. GUILLAUME A., ODRI M.D., CORRADINI N. et al.  
Combination of zelumonic acid with chemotherapy in mouse: preclinical models of Ewing's sarcoma. <http://sarcomahelp.org>
77. HAEUSLER J., RANFT A., GOSHEGER G. et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer 2010; 116 (2): 443-450
- 78-, Jose Luis Gutierrez-Perez, Alberto Garcia-Perla: Primary Ewing's sarcoma of the maxilla and zygoma: report of a case Pedro Infante-et al. Affiliations expand. DOI : [10.1016/j.joms.2005.06.011](https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.06.011)
79. Principales causes de décès des jeunes et des enfants en 2009. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee) – Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATCCJ06206](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATCCJ06206)
80. LACOUR B., GUYOT-GOUBIN A., GUISSOU S., et al. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. 2010; 19 (3): 173-81
81. LADENSTEIN R., PÖTSCHGER U., LE DELEY M.C. et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 (20) : 3284-3291
82. LE DELEY M.C., DELATTRE O., SCHAEFER K.-L. et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing' sarcoma / peripheral primitive neuroectodermal tumor: Prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N. G 99 trial. J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 (12) : 1982-1988  
DOI : [10.1200/JCO.2009.23.3585](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3585)

## Références bibliographiques

83. LONGHI A., FERRARI S., TAMBURINI A. et al. Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients. *Cancer* 2012 ; 118 (20) : 5050-5059
84. LORROT M., DUGUE S., MALLET C. et al. Prise en charge des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant. *Arch. Pédiatr.* 2012; 19: 74-75
85. MASCARD E., GASPAR N., GUINEBRETIERE JM. Sarcome d'Ewing. *Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur*, 2012 ; 7 (4) : 1-13
86. OBERLIN O. Sarcome d'Ewing. [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
87. ODRI G.A., DUMOUCEL S., PICARDA G. et al. Zoledronic acid as a new adjuvant therapeutic strategy for Ewing's sarcoma patients. *Cancer Res.* 2010 ; 70 : 7610-7619
88. Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant. <http://www.chu-nancy.fr/rntse/>
89. RODRIGUEZ-GALINDO C., NAVID F., LIU T. et al. Pronostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 814-820
90. ROSS K.A., SMYTH N.A., MURAWSKI C.D et al. The biology of Ewing sarcoma. *ISRN Oncol.* 2013.
91. TOOMEY E.C., SCHIFFMAN J.D., LESSNICK S.L. Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. *Oncogene* 2010; 29: 4504-4516 DOI: [10.1038/onc.2010.205](https://doi.org/10.1038/onc.2010.205)
92. Cancer Among Adolescents and Young Adults Between 2000 and 2016 in France: Incidence and Improved Survival. *JOURNAL OF ADOLESCENT AND YOUNG ADULT ONCOLOGY* Volume 10, Number 1, 2021. DOI: [10.1089/jayao.2020.0017](https://doi.org/10.1089/jayao.2020.0017)  
<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/jayao.2020.0017>
93. Potratz J, Jürgens H, Craft A, Dirksen U. Ewing Sarcoma: Biology– Based Therapeutic. Perspectives. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Jan 27; 29(1): 12–27.
94. Sarcome d'ewing. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Sarcome\\_d%27Ewing](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sarcome_d%27Ewing)
95. Gaspar N, Rey A, Berard PM, et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer.* 2012 ;48 :1376–85.
96. Hammouda D. ; Ait–Hamadouche N. ; Bouhaded A. ; Afiane M. Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers en Algérie. *Registres nationaux* 2002.
97. Baunin C, Rubie H et Sales De Gauzy J. Sarcome d'Ewing. *Encycl Med Cir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic – Neuroradiologie – appareil locomoteur*, 31–520– A–50, 2001, 9 p.

## Références bibliographiques

98. Widhe B., Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg.* 2000 ; 82A. 667–74.
99. Pesenti S., Peltier E., Petit P., Bouvier C., Gentet J.–C., Jouve J.–L. Diagnostic des tumeurs osseuses chez l'enfant. *EMC–Pédiatrie* 2017 ; 4–008–A–20 : 1.
100. Murphey MD, Senchak LT, et al. From the radiologic pathology archives: Ewing sarcoma family of tumors: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics.* 2013 ; 33 (3) : 803–31.  
DOI : [10.1148/rg.333135005](https://doi.org/10.1148/rg.333135005)
101. Taylor M., Guillon M., Champion V., Marcu M., Arnoux J. B., Hartmann O. La tumeur d'Ewing. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 1383–1391.
102. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18 F–FDG–PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta–analysis. *Skeletal Radiol.* 2011 Nov 10; 41 (3): 249–56.
103. Errani C, Kreshak J, Ruggieri P, Alberghini M, Picci P, Vanel D. Imaging of bone tumors for the musculoskeletal oncologic surgeon. *Eur J Radiol.* 2013 Dec; 82 (12): 2083–91.  
DOI: [10.1016/j.ejrad.2011.11.034](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.034)
104. Mascard E., Gaspar N., Guinebretière M. Sarcome d'Ewing *EMC– Appareil locomoteur* 2012; 7(4): 1–13
105. Sari N, Togral G et al. Treatment results of the Ewing Sarcoma of bone and prognostics factors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Janv; 54 (1): 19–24.
106. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley Mc et al. Primary disseminated Ewing Sarcoma: results of the Euro Ewing 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10; 28 (20): 3284–3291.  
DOI: [10.1200/JCO.2009.22.9864](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864)
107. 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.
108. Guillaume-Anthony ODRI. Acide Zoledronique Nouvel agent thérapeutique dans le sarcome d'Ewing. *Ecole Doctorale Biologie Santé. Biologie- Médecine-Santé-Cancérologie. Université de NANTES.* 2014. P5-85. 41.
109. Roxane Therrien, Jean François Delisle, Gabrielle Ferland et al. Le cancer chez l'enfant. *Pharmacothérapie. Canada.* 2013. p 198-199.

## Références bibliographiques

110. ASCO. Sarcome d'Ewing à haut risque de rechute : une grande étude internationale établit un nouveau standard de traitement. France 2016. P 1- 2. <https://www.multivu.com/players/fr/7849451-gustave-roussey-at-asco-2016>
111. MD VIGNON-PENNAMEN. Tumeurs malignes de l'enfant : urgences et pièges diagnostiques. Paris.2012. P12.
112. M. MARTINI, A. MANSCOUR, M-BOUAZIZ. Sarcome d'Ewing de l'orbite. A propos d'un cas et revue de littérature. Service de neurologie, CHU Annaba. Algérie. Poster N° 1. 2016. P5.
113. Olivier SAULNIER. Modulation de l'épissage alternatif par la protéine de fusion EWS- FLI-1 dans le sarcome d'Ewing. Université Paris DiDeROT. Paris 7. 2015. P 1-16.
114. Severine Clavier. Effet Moléculaire du peptide vecteur (R/W)9 sur le phénotype de cellules modèles du sarcome d'Ewing : Etude protéomique. HAL. 2016. P 35-37. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01382365/>
115. 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.
116. Inserm. Stopper le cercle vicieux de la progression tumorale chez les enfants atteints d'un cancer osseux. Paris. 2014. P 1-2. Références Bibliographiques
117. Gustave Roussy. Save the date. Cancer CAMPUS. GRAND PARIS. 2016. P12-13.
118. Euro Ewing 2012. Résumé du protocole. Version N° 2. 2014. P 2-11.  
DOI :<https://doi.org/10.1186/s13063-019-4026-8>
119. Yock. TI, Fryer. CJ et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091-a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006; 24: 838-843
120. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du sarcome d'Ewing des enfants du service de pédiatrie du CHU Constantine Benkahoul Y. (1) ; Roustila N. (1) ; Othmani Marabout N. (2) ; Khenfri M.(2) ; Benchiheb A.(1) ; Benhabiles A.(2) (1) Service de Pédiatrie « A », CHU Constantine. (2) Service de Chirurgie Orthopédique « A », CHU Constantine  
<https://www.asjp.cerist.dz/en/article/100095>
121. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020 ; 9(9) :2073. DOI : <https://doi.org/10.3390/cells9092073>
122. Cancer : présentation générale Le Figaro Santé. <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/cancer-presentation-generale/comment-apparait-cancer>



## Références bibliographiques

123. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 : 71 : 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
124. Types et stades de cancer. Institut national du cancer. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
125. Folkert, I.W., Devalaraja, S., Linette, G.P., Weber, K. and Haldar, M. (2019), Primary Bone Tumors: Challenges and Opportunities for CAR-T Therapies. *J Bone Miner Res*, 34: 1780-1788. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3852>
126. Toshifumi Ozaki, Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article, *Journal of Orthopaedic Science*, Volume 20, Issue 2, 2015, Pages 250-263, [DOI 10.1007/s00776-014-0687-z](https://doi.org/10.1007/s00776-014-0687-z)
127. Ottaviani G., Jaffe N. (2009) The Epidemiology of Osteosarcoma. In: Jaffe N., Bruland O., Bielack S. (eds) *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma. Cancer Treatment and Research*, vol 152. Springer, Boston, MA. [doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9_1)

# *Résumés*

## **RESUME**

Le but de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a colligé plusieurs dossiers pris en charge au service de centre hôpital- universitaire Ibn Badis Constantine.

Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le niveau socioprofessionnel, les motifs de consultations, les signes radiologiques, biologiques et les modalités thérapeutiques et post-thérapeutiques.

La majeure partie des sujets étudiés sont des scolarisés (41%) avec une moyenne d'âge de 10 ans et une prédominance masculine. Le principal motif de consultation est la douleur et la tuméfaction. La localisation la plus fréquente était fémur et tibia. l'exérèse chirurgicale est le premier choix de thérapie à (32%).

Le traitement thérapeutique peut cause des complications post-thérapeutique qui peut même conduire à la mort chez les patients concernées.

**Mots-clés : Tumeur osseuse- Cancer de l'os - Ostéosarcome -Sarcome d'Ewing.**

## **SUMMARY**

The purpose of this study is to describe the epidemiological and therapeutic aspects of bone tumors. This was a retrospective study that collected several files supported by the Ibn Badis Constantine University Hospital Center Service.

The parameters studied were age, sex, socio-professional level, reasons for consultation, radiological, biological and therapeutic and post-therapeutic modalities.

The majority of the subjects studied are schooled (41%) with an average age of 10 years and a male predominance. The main reason for consultation is pain and swelling. The most common location was femur and tibia. surgical excision is the first choice of therapy (32%).

Therapeutic treatment can cause post-therapeutic complications that can even lead to death in the patients concerned.

**Key-words: bone tumors- Osteosarcoma – Bone cancer - Ewing sarcoma.**

## المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو وصف الجوانب الوبائية والعلاجية لأورام العظام. كانت هذه دراسة رجعية جمعت العديد من الملفات المدعومة من قبل مركز مستشفى جامعة ابن باديس قسنطينة.

المعايير التي تمت دراستها هي السن والجنس والمستوى الاجتماعي - المهني وأسباب الاستشارة الطبية والطرق الإشعاعية والبيولوجية والعلاجية وما بعد العلاج.

أغلب الحالات التي تم دراستها، هم عبارة عن متمرسين (41%) مع متوسط عمر 10 سنوات وهيمنة الذكور. والسبب الرئيسي لي الاستشارة الطبية هو الألم والتورم. الموقع الأكثر شيوعا هو عظم الفخذ والساق. والختان الجراحي هو الخيار الأول للعلاج (32%).

العلاج العلاجي يمكن أن يسبب مضاعفات بعد العلاج التي يمكن أن تؤدي حتى إلى الوفاة ل المرضى المعنيين.

الكلمات المفتاحية: سرطان العظام- اورام العظام - الساركوما العظمية- الساركوما إوينغ.

**Année universitaire : 2020/2021**

**Présenté par : Djidjekh Mohamed Mehdi  
Mokhtari Zinedine**

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

**Cancer de l'os étude rétrospective**

### **Résumé**

Le but de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a colligé plusieurs dossiers pris en charge au service de centre hôpital- universitaire Ibn Badis Constantine.

Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le niveau socioprofessionnel, les motifs de consultations, les signes radiologiques, biologiques et les modalités thérapeutiques et post-thérapeutiques.

La majeure partie des sujets étudiés sont des scolarisés (41%) avec une moyenne d'âge de 10 ans et une prédominance masculine. Le principal motif de consultation est la douleur et la tuméfaction. La localisation la plus fréquente était fémur et tibia. l'exérèse chirurgicale est le premier choix de thérapie à (32%).

Le traitement thérapeutique peut cause des complications post-thérapeutique qui peut même conduire à la mort chez les patients concernées.

**Mots-clés : Tumeur osseuse- Cancer de l'os- Ostéosarcome -Sarcome d'Ewing.**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : MOKRANI El Hassen**

**MCB UFM-Constantine**

**Encadreur : KABOUCHE Samy**

**MCB UFM-Constantine**

**Examineur : ZEGHBID Nassim Lotfi**

**VAC UFM-Constantine**