



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Les tumeurs osseuses

Étude rétrospective dans l'Est de l'Algérie Ostéosarcome et tumeur d'Ewing

Présenté par : CHEKIREB Meriem

Le : 09/06/2024

MANAH Rofaida

Jury d'évaluation :

Président : REZGOUNE Mohamed Larbi (Pr - UM Constantine 1)

Encadrant : KABOUCHE Samy (MCA - UM Constantine 1)

Examineur(s) : ZIDOUNE Housna (MCB - UM Constantine 1)

Année universitaire

2023 – 2024

Remerciements

En premier lieu, nous voulons exprimer notre profonde gratitude envers le bon Dieu, le Tout-Puissant, pour nous avoir donné la force, la persévérance et la sagesse nécessaires pour réaliser ce mémoire. C'est grâce à sa bienveillance que nous avons pu surmonter les défis et les obstacles tout au long de ce parcours académique.

Nous Souhaitons exprimer notre sincère gratitude à Monsieur Kabouche Samy MCA - UM Constantine 1, notre encadrant de mémoire, pour son soutien, ses conseils et sa disponibilité tout au long de cette aventure. Son aide nous a permis de développer nos compétences de recherche et d'approfondir nos connaissances dans le domaine. Sa rigueur scientifique et ses remarques constructives ont été déterminantes dans la réalisation de ce travail. Il nous a encouragées et nous a guidées avec patience et bienveillance, ce qui nous a permis de rester motivées et de donner le meilleur. Merci à lui pour sa confiance et son soutien indéfectible.

Nous tenons également à remercier le président du jury Monsieur Rezgoune Mohamed Larbi Pr - UM Constantine 1 et L'examinatrice Madame Zidoune Housna MCB - UM Constantine 1, pour avoir accepté de consacrer leur temps et leur expertise à l'évaluation et à l'enrichissement de ce travail.

Nous souhaitons exprimer nos profondes gratitudes à tous les professeurs qui nous ont accompagné tout au long de notre parcours universitaire à l'Université Des frères Mentouri. Leurs enseignements, leurs conseils et leur soutien ont été très importants dans la construction de notre formation académique et personnelle.

Nous tenons à exprimer nos gratitudes à l'administration de l'Université [faculté de Biologie Animale], pour son soutien et pour les ressources qu'elle a mises à notre disposition. Ces dernières ont été une source d'inspiration qui a beaucoup aidé à la réalisation de ce travail.

Un sincère merci à nos collègues en spécialité Génétique, à nos amis et à nos familles pour leur soutien inconditionnel tout au long de cette aventure. Leur encouragement et leur compréhension nous ont aidé à passer les moments difficiles et à garder le souffle vers la réussite.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers.

À la mémoire de mon Cher Père, qui m'a toujours encouragé et soutenu pour arriver là où je suis aujourd'hui. Puisse Dieu, le Tout Haut, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À ma Chère Mère, que je ne rendrai jamais assez. Merci pour tes prières, tes sacrifices, ta tendresse et ton amour. Je t'aime tellement, maman.

À ma chère Dounia, ma sœur et mon plus grand soutien dans cette vie.

À Radewan et à sa femme Lydia. c'est pour toi, mon frère lhbib.

À mes frères : Ahmed, Haroun et Chouaib. Vous avez toujours été à mes côtés en tout temps et en tout lieu, merci.

À mon neveu et mes nièces bien-aimés, la source de mon bonheur et de mon espoir : Rahma, Mohammed et Soujoud.

À ma belle-sœur Naïma, qui m'a donné l'inspiration et l'aide dont j'avais besoin pour écrire ce mémoire.

À tous les membres de ma famille, proches et lointains.

À la meilleure des amies, Oumaima, pour son encouragement permanent et son soutien moral. Aucune dédicace ne peut exprimer mes sentiments sincères. Merci d'avoir toujours été à mes côtés.

À toutes mes amies, et spécialement : Esmâ, Roumaïsa, Roufaïda, Imen, Marwa et Yasmine.

À tous les camarades qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus.

À tous ceux qui m'ont motivé lors de la rédaction de ce travail.

Meriem

Dédicace

*À celui qui a transmis le message et accompli la mission... qui a conseillé la communauté... au Prophète de la miséricorde et lumière des mondes...
notre maître "Mohamed" , paix et salutations soient sur lui.*

*À celui que Dieu a couronné de majesté et de dignité... celui qui m'a appris à donner sans attendre... celui dont je porte le nom avec fierté... au combattant... à la lumière qui a éclairé mon chemin et à ma lampe dont la lumière ne s'éteint jamais...
Mon cher père "Makhlouf"*

*À celle pour qui le paradis est sous ses pieds et qui a facilité pour moi les épreuves par ses prières... à mon ange de la vie... à la signification de l'amour, de la tendresse et du dévouement... au sourire de la vie et au secret de l'existence... à celle dont la tendresse était le baume de mes blessures... à la plus chère de toutes...
Ma chère mère "Meriem"*

*À mon pilier solide et la sécurité de mes jours... à ceux qui ont renforcé mon bras et ont été pour moi des sources d'inspiration... à mes meilleurs jours... à la prunelle de mes yeux...
À mes chers frères et sœurs "Firas, Razan, Atef"*

À mon cher chat "Bichou" qui a partagé mes nuits blanches pour achever ce mémoire.

Merci à tous ceux qui ont été d'une aide et d'un soutien dans ce chemin, à ma famille et à mes amies fidèles "Rym, Meriem, Omaïma, Nasrine, Iman" et à celles que je n'ai pas mentionnées, pardonnez-moi.

*Au mérite de la première à la dernière de nos étapes... à celui qui a été exceptionnel dans sa supervision scientifique et morale...
le respectable docteur "Samy Kabouche"*

Rofaida

Résumé

Les tumeurs osseuses primaires représentent un enjeu majeur pour la santé de la population. Le sarcome d'Ewing et l'ostéosarcome sont des maladies rares qui affectent les enfants et les jeunes adultes, et résultent d'une altération du processus de remodelage osseux.

L'objectif de cette étude était de donner une description des dimensions épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses.

Patients et méthodes : l'étude rétrospective a été menée et a réuni 320 dossiers traités au service du centre hospitalo-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. Chaque patient a été soumis à un examen anatomopathologique qui a confirmé la présence d'une tumeur osseuse.

Résultats et discussion : le risque d'ostéosarcome est plus élevé chez les enfants âgés de 8 à 15. La majorité masculine est prédominante.

Dans notre étude, on observe une prévalence des tumeurs osseuses chez les enfants âgés de 0 à 20 ans, avec une moyenne de 12 ans, avec une prédominance masculine. Les patients scolarisés sont à 42% explique la fréquence et le pic d'âge des enfants et les jeunes adultes touchés par la tumeur osseuse. Les ostéosarcomes sont principalement localisés au genou à 87,5%, des cas avec au premier plan extrémité inférieure du fémur 81,25%. Sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse maligne, il représente le deuxième pic suivi d'ostéosarcome. Il est également crucial d'avoir des caractéristiques cliniques afin de faciliter le diagnostic et de compléter la mise en scène du cancer des os. Dans cette situation, les biomarqueurs osseux jouent un rôle crucial dans la détection des tumeurs osseuses.

En conclusion : les traitements les plus couramment employés sont l'exérèse et l'amputation, ainsi que la chimiothérapie. Toutefois, de nombreux symptômes secondaires surviennent après le traitement post-opératoire et compromettent la survie des patients.

Les mots clés : Ostéosarcome - Sarcome d'Ewing - tumeur osseuse - traitement.

Abstract

Primary bone tumors represent a major public health issue. Ewing's sarcoma and osteosarcoma are rare diseases that affect children and young adults. affect children and young adults, and result from an alteration in the bone remodeling process.

The aim of this study was to describe the epidemiological and therapeutic dimensions of bone tumors.

Patients and methods : the retrospective study was conducted and included 320 cases treated at the Ibn Badis Constantine. The parameters studied were age, sex, socio-professional level, reasons for consultation, radiological and biological signs and therapeutic modalities. radiological and biological signs, and treatment modalities. Each patient underwent anatomopathological examination, which confirmed the presence of a bone tumors.

Results and discussion : the risk of osteosarcoma is highest in children aged 8 to 15. The predominantly male. In our study, the prevalence of bone tumors was observed in children children aged 0 to 20, with an average age of 12 years, and a predominance predominance. Patients attending school are 42% more likely than other patients. This explains the frequency and peak age of children and young adults affected by bone tumours. Osteosarcomas are predominantly located in the knee (87.5%), with in the foreground lower extremity of the femur 81.25%. Ewing's sarcoma is a malignant bone tumor, representing the second peak followed by osteosarcoma. Clinical features are also crucial to facilitate diagnosis and complete the diagnosis and to complete the staging of bone cancer. In this situation, bone biomarkers play a crucial role in detecting bone tumours.

In conclusion : The most commonly used treatments are excision and amputation, and chemotherapy. However, many secondary symptoms occur after post-operative treatment and compromise patient survival.

Key words : Osteosarcoma - Ewing's sarcoma - bone tumor - treatment.

ملخص

تتمثل أورام العظام الأولية مشكلة صحية عامة كبيرة. ساركوما إيبونج وساركوما العظام من الأمراض النادرة التي تصيب الأطفال والشباب، وهي ناتجة عن تغيير في عملية إعادة تشكيل العظام. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الجوانب الوبائية والعلاجية لأورام العظام المرضي والطرق: شملت الدراسة بأثر رجعي 320 حالة عولجت في المستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة.

انت المعايير التي تمت دراستها هي العمر والجنس والمستوى الاجتماعي والمهني وأسباب الاستشارة والعلامات الإشعاعية والبيولوجية، وطرائق العلاج. خضع كل مريض للفحص التشريحي المرضي الذي أكد وجود ورم عظمي.

النتائج والمناقشة: إن خطر الإصابة بالساركوما العظمية أعلى لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 8 و15 سنة. إن معظمهم من الذكور. في دراستنا، لاحظنا انتشار أورام العظام لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 0 و20 سنة، بمتوسط عمر 12 سنة، وغلبة الذكور في الغالب. كانت نسبة المرضى الملتحقين بالمدارس أعلى بنسبة 42% من المرضى الآخرين. وهذا يفسر تواتر وذروة عمر الأطفال والشباب المصابين بأورام العظام. توجد أورام الساركوما العظمية بشكل رئيسي في الركبة (87.5% و81.25%). ساركوما إيبونج هو ورم خبيث في العظام، وهو يمثل الذروة الثانية يليه الساركوما العظمية. كما أنه من الضروري وجود سمات سريرية من أجل تسهيل التشخيص واستكمال تحديد مراحل سرطان العظام. في هذه الحالة تلعب المؤشرات الحيوية للعظام دوراً حاسماً في الكشف عن أورام العظام. في الختام؛ العلاج هو الاستئصال والبتر والعلاج الكيميائي. ومع ذلك، تحدث العديد من الأعراض الثانوية بعد العلاج وبعد العملية الجراحية وتؤثر على بقاء المريض على قيد الحياة.

الكلمات الرئيسية : الساركوما العظمية - ساركوما إيبونج - ورم العظام - العلاج.

Table des matières

Remerciements	i
Dédicace	ii
Dédicace	iii
Résumé	iv
Abstract	v
ملخص	vi
Liste des acronymes	xv
Introduction Générale	1
I Synthèse Bibliographique	2
Chapitre 1 – Considération Générale Sur Le Tissu Osseux	3
1.1 Les fonctions du système osseux	4
1.2 Anatomie du système squelettique	5
1.3 La structure de l’os	7
1.3.1 Structure de tissu osseux du fœtus	7
1.3.2 Structure externe d’un os d’un adulte	7
1.3.3 Structure interne d’un os d’un adulte	9
1.3.4 Alimentation de l’os	9
1.3.5 Structure fine de l’os	11
1.4 La forme des os	12
1.5 La couleur de l’os	14
1.6 La surface des os	14
1.7 La vascularisation et innervation des os	14

1.8	La matrice extracellulaire	15
1.8.1	Matrice organique	15
1.8.2	Sels minéraux	15
1.9	Les cellules osseuses	16
1.10	La croissance osseuse	18
1.11	Modelage et remodelage osseux	19
1.11.1	Modelage osseux	19
1.11.1.1	Ossification endochondrale	19
1.11.1.2	Ossification de membrane	19
1.11.2	Remodelage osseux	20
1.11.2.1	Phase d'activation	20
1.11.2.2	Phase de résorption	21
1.11.2.3	Phase d'inversion	21
1.11.2.4	Phase de formation osseuse	21
1.11.2.5	Phase quiescente	21
1.12	Le vieillissement osseux	22
1.13	Les différents types de maladies	22
Chapitre 2 – Les Tumeurs Osseuses		24
2.1	Définition	25
2.2	Epidémiologie	25
2.3	Classification histologique	26
2.3.1	Tumeurs osseuses bénignes	26
2.3.1.1	Tumeurs produisant du tissu osseux	26
2.3.1.2	Tumeurs fabriquant du cartilage	27
2.3.1.3	Tumeurs synthétisant du tissu conjonctif	29
2.3.1.4	Tumeurs produisant des cellules histiocytaires	29
2.3.1.5	Tumeurs produisant des cellules géantes	30
2.3.1.6	Les dystrophies osseuses et dystrophies pseudo-tumorales	30
2.3.1.7	L'ostéite chronique	31
2.3.1.8	Autres lésions histologiques à l'origine de tumeurs bénignes	31
2.3.2	Tumeurs osseuses malignes primitives	31
2.3.2.1	Tumeur fabriquant du tissu osseux	31
2.3.2.2	Tumeurs fabriquant du tissu cartilagineux	32
2.3.2.3	Tumeurs fabriquant du tissu conjonctif	33

2.3.2.4	Tumeur fabriquant de la moelle osseuse	33
2.3.2.5	Tumeur fabriquant des cellules géantes	33
2.3.2.6	Autres lésions malignes primitives	33
2.3.3	Tumeurs à malignité locale	33
Chapitre 3 – L’Osteosarcome		35
3.1	Définition	36
3.2	Classification	36
3.3	Epidémiologie	38
3.3.1	Fréquence :	38
3.3.2	Age :	38
3.3.3	Sexe :	38
3.3.4	Race :	39
3.4	Biogenèse des ostéosarcomes	39
3.4.1	Facteurs environnementaux :	39
3.4.2	Facteurs génétiques :	40
3.5	Anatomopathologie	41
3.5.1	Macroscopiquement	41
3.5.2	Microscopiquement	41
3.6	Physiopathologie	42
3.7	Localisation	42
3.8	Diagnostic	43
3.8.1	Radiographie de l’os douloureux	43
3.8.2	Imagerie complémentaire	43
3.8.3	Première chirurgie : Biopsie et anatomopathologie	43
3.8.4	Analyses et diagnostic	44
3.9	Traitement	44
3.9.1	Chimiothérapie	44
3.9.1.1	Chimiothérapie néo adjuvante	45
3.9.1.2	Chirurgie	51
3.9.1.3	Examen anatomopathologique	51
3.9.1.4	D’autres approches thérapeutiques	52
Chapitre 4 – Le sarcome d’Ewing		54
4.1	Description	55
4.2	Physiopathologie	55
4.3	Localisation	55

4.4	Anatomopathologie	56
4.5	Clinique et évaluation des sarcomes d'Ewing	57
4.6	Biologie tumorale du sarcome d'Ewing	57
4.7	Diagnostic	59
4.8	Traitement	60
4.8.1	La radiothérapie	60
II	Partie Pratique	63
1	Matériel et Méthode	64
2	Resultats	65
2.1	Résultats relatifs à l'étude rétrospective	65
2.1.1	Variation de la tumeur osseuse en fonction d'âge et le sexe	66
2.1.2	Variation de la tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur	66
2.1.3	Variation de la tumeur osseuse selon l'âge et la nature de la tumeur	67
2.1.4	Variation de la tumeur osseuse selon la profession .	67
2.1.5	Variation de tumeur osseuse selon les symptômes .	68
2.1.6	Variation de la tumeur osseuse selon la localisation de la tumeur	69
2.1.7	Variation de la tumeur osseuse selon le mode de début	69
2.1.8	Variation de la tumeur osseuse selon le type ra- diologique	70
2.1.9	Variation de la tumeur osseuse selon les résultats anatomopathologique	70
2.1.10	Variation de la tumeur osseuse selon les analyses biologiques	71
2.1.11	Variation de la tumeur osseuse selon la thérapie . . .	72
2.1.12	Variation de la tumeur osseuse selon les complica- tions postopératoire	72
2.1.13	Variation de la tumeur osseuse selon l'évolution post thérapeutique	73
2.1.14	Variation de la tumeur osseuse selon les méta- stases osseuses	74

2.2	Résultats relatifs à l'étude des gènes	75
2.2.1	Mutation du gène d'ostéosarcome	75
2.2.2	Mutation du gène d'Ewing sarcome	76
3	Discussions	79
3.1	Aspects épidémiologiques	79
3.2	Aspects diagnostics	80
3.3	Aspects thérapeutiques	81
	Conclusion Générale	83

Table des figures

1.1	Le système squelettique humain [1].	6
1.2	Structure de l'os [2].	8
1.3	Micrographie électronique à balayage (MEB) d'un tissu osseux spongieux et d'un tissu compact [1].	10
1.4	Classification des os selon leur forme [1].	14
1.5	Origine des cellules de tissu osseux [3].	17
1.6	les 4 types des cellule osseuse [4].	18
1.7	Les différentes phases du remodelage osseux [1].	22
2.1	Répartition de l'ostéome ostéoïdesur le squelette [5].	27
2.2	Répartition de l'ostéome Pièceopératoire montrant l'ostéome stéoïde [5].	27
2.3	Répartition par sexe et de 481 chondromes [5].	28
2.4	Un chondrome solitaire [5].	28
2.5	Répartition par topographiesage de 481 chondromes [5].	29
2.6	Localisation de trois principaux de TOP [6].	32
2.7	Différentes parties d'un os long et localisations préférentielles des tumeurs osseuses [7].	34
3.1	Un ostéosarcome [5].	36
3.2	Coupes histologiques des ostéosarcomes conventionnelles(x10).	37
3.3	Ostéosarcomes Répartition par sexe, âge [5].	39
3.4	Ostéosarcome du fémur inférieur : amputation de la cuisse [5].	41
3.5	Mécanisme d'action de Méthotrexate [8].	46
3.6	Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Huvos et Rosen.	52
4.1	Sarcome d'Ewing de la métaphysaire du tibia supérieur chez une fille de 15 ans.	56
4.2	Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur chez un garçon de 9 ans.	56

4.3	Observation microscopique des cellules du sarcome d'Ewing prolifération dense faite de petites cellules rondes monomorphes HES x400 17.....	57
4.4	La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1 [9].	58
5	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe.	66
6	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur.	66
7	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse.	67
8	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession.	68
9	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation.	68
10	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur.	69
11	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début.	69
12	Répartition des patients présentant une tumeur selon le type radiologique.	70
13	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats Anatomo-pathologiques.	71
14	Répartition des patients présentant de la tumeur osseuse selon les résultats de la biologie.	71
15	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie.	72
16	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post-opératoire.	72
17	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique.	73
18	Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon métastases osseuses.	74

Liste des tableaux

3.1	Protocole thérapeutique selon l'âge de patient.	44
3.2	Effets des différentes molécules du système immunitaire [10][11]. ...	52
4.1	Différentes translocations, gène de fusion correspondants et leurs fréquences [12].....	59

Liste des acronymes

10-CHO-THF	10-formyl-tétrahydrofolate
5,10-CH2-THR	5,10 méthylènes tétrahydrofolate
5-CH3-THF	5méthyl tétrahydrofolate
5-HT3	recepteur5-hydroxytryptamine 3
ADN	Acide désoxyribonucléique
AICAR	5-aminoimidazole-4-carboxamide
AP-1	Activator Protein 1
ARN	Acide ribonucléique
BMU	Basic Multi cellular Unit
BSU	Basic Structure Unit
CD4	Cyclin Dependent kinase 4
CD57	Cluster of Differentiation 57
CD99	Cluster of Differentiation 99
CDK2	Cyclin Dependent Kinase 2
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CHUC	Centre Hospitalo-Universitaire Constantine
DHFR	Dihydrofolate réductase
dTMP	deoxythymidine monophosphate
dUMP	deoxyutotine monophosphate
ETS	E 26 Transformation-Specific
Euro Ewing	European Ewing Tumor working Initiative of National Groups
EWS	Ewing Sarcoma
FAICAR	Formyl AICAR
FLI-1	Friend Leukaemia Virus Integration 1
FPGS	Folypolyglutamate synthase
Hb	Henoglobin
HCL	Histiocytose langerhansienne

HES	Hypereosinophilic syndrome
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IMP	Inosine monophosphate
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAT2B	Methionine Adenosyl Transferase II Beta
M-CSFQ	Macrophage colony-stimulating factor
MDM2	Mousse Double Minute 2
MEB	Micrographie électronique à balayage
Mi RNA	Micro acide ribonucléique
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
MTX	Méthotrexate
MTXGlu	Méthotrexate poly glutamate
NK1	Neurokinin 1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P16	Protéine 16 k dalton
P53	Protéine 53k dalton
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PH	Potentiel Hydrogène
Pha	Phosphatase alcaline
PNET	Tumeurs Neuro-Ectodermique Primitive
PTK	Protein Tyrosine Kinase
RANKL	Ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B
RB1	Retinoblastoma 1
RFCI	Reduced folate carrier 1
Setron	Sérotonine
T'ASE	Tranformylase
TDM	Tomodensitométrie
TEP	La Tomographie par Emission de Positions
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
THF	Tétrahydrofolate
TOP	Tumeurs Osseuses Primitives
TP 53	Tumor Protein 53
TS	Thymidylate Synthase
TWIST	Transcriptional targets of N-MYC
USAN	United States Adopted Names

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vit D	Vitamine d
Vs	Vitesse de sédimentation

Introduction Générale

L'os est un tissu conjonctif spécialisé d'origine mésenchymateuse dont la matrice extracellulaire s'imprègne de sels de calcium. L'os, structure solide et dure, est élément constitutif de la charpente du corps, le squelette.

Une tumeur est une masse de tissu qui se forme dans un organe lorsque ses cellules se multiplient de façon incontrôlable. Pour la plupart des tumeurs osseuses, la cause est inconnue. Les tumeurs sont divisées en trois groupes : les tumeurs bénignes, les tumeurs malignes primitives et les tumeurs secondaires (métastases osseuses). Bien que le nombre de tumeurs osseuses malignes soit très peu élevé, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en répertorie plus de 20 types différents. Ces dernières peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'ostéosarcome, le chondrosarcome et le sarcome d'Ewing sont les trois variétés les plus importantes de tumeurs osseuses malignes.

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente, il est caractérisé par des lésions ostéolytiques et ostéochondrosantes. Le sarcome d'Ewing est décrit par le pathologiste américain James Ewing en 1921, c'est le deuxième type des tumeurs osseuses malignes après l'ostéosarcome. Il se localise au niveau de la diaphyse des os longs. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont fréquents chez les enfants et les jeunes adultes avec une prédominance masculine. L'incidence de ces types de cancer dans la population de l'Est Algérien ces dernières années et dans le monde (10 à 26 millions de nouveau cas chaque année).

D'autre part, Les chondroblastomes sont des tumeurs osseuses rares et bénignes chez les enfants et les adolescents, souvent retrouvées dans les épiphyses des os longs.

Avec une incidence de 2 à 3 cas par million d'habitant, le chondrosarcome reste un cancer rare.

PARTIE I

Synthèse Bibliographique

CHAPITRE 1

Considération Générale Sur Le Tissu Osseux

Introduction

Le tissu osseux est hautement spécialisé, il est constitué d'une fraction minérale et une fraction organique. La rigidité et l'élasticité sont les propriétés du tissu osseux car elles lui permettent d'exercer des fonctions métaboliques pour réguler l'homéostasie phosphocalcique [13], des fonctions hématopoïétiques responsables de la formation des cellules sanguines, des fonctions immunologiques [14][13], et des fonctions mécaniques assurées par la rigidité du tissu osseux qui lui confère le soutien et la protection des organes internes [15][13].

1.1 Les fonctions du système osseux

- **Le soutien** : le squelette fournit au corps le soutien qu'il ne peut obtenir de son propre poids ainsi que la rigidité et la forme dont il a besoin pour rester droit.
- **Protecteur** : les organes internes les plus importants sont protégés contre les blessures par les os du squelette. Par exemple, les os du crane protègent l'encéphale, les vertèbres protègent la moelle épinière et la cage thoracique protège le cœur et les poumons.
- **Métabolique (L'homéostasie des minéraux)** : préservation de l'équilibre phosphore-calcium. Notre squelette reconstitue 90% de phosphore et 99% de calcium dans l'organisme, et elle a une fonction biologique importante dans la coagulation sanguine, la transmission nerveuse et la vie cellulaire.
- **Hématopoïétique** : les cellules hématopoïétiques se retrouvent dans la moelle osseuse, située dans l'os spongieux, et servent à fabriquer des cellules sanguines.
- **Biomécanique** : l'os est à la fois solide et résistant mais aussi, dans une certaine mesure, élastique. Ces propriétés mécaniques lui permettent de supporter les effets de la pesanteur, de résister aux contraintes mécaniques externes, ainsi qu'aux forces des contractions musculaires.

- **Une fonction immunologique** : au-delà de la production de cellules sanguines, la membrane osseuse est le siège du développement des cellules immunitaires [7].

1.2 Anatomie du système squelettique

Le squelette est la charpente de l'anatomie humaine qui soutient le corps et protégé les organes internes. A la naissance, les bébés ont environ 350 os, dont une grande partie va se couder au cours de la croissance. A l'âge adulte, le squelette est composé de 206 os, dont la moitié environ se trouve dans pieds et les mains. La plupart des os sont liés à d'autres par des articulations flexibles, qui donnent à cette charpente un grand degré de flexibilité [16].

- Le crâne est formé de 26 os qui forment une boîte résistante qui protégé le cerveau et les organes sensoriels. Il est relié à la colonne vertébrale [17].
- La cage thoracique est constituée par la colonne vertébrale en arrière, latéralement par les côtes et par le sternum en avant. Son rôle est de protéger les organes intra thoraciques (cœur et poumons). La cage thoracique, grâce à l'amplitude de ses mouvements (augmentation ou diminution de sa capacité), joue un rôle fondamental dans les phénomènes respiratoires [17].
- Il existe 12 paires de côtes : maintenues en place par la colonne vertébrale [17].
- La colonne vertébrale est composée de 33 os (appelés vertèbres) et permet de se tenir en position debout [17].
- La ceinture scapulaire est l'ensemble formé par l'omoplate et la clavicule [17].
- Le bras est constitué par un seul os [17].
- Le poignet : également appelé carpe, il est constitué par huit os carpiens [17].
- La main est constituée par les cinq os métacarpiens et par les phalanges (14 os) qui forment le squelette des doigts [17].

- La cuisse est constituée d'un seul os, le fémur. C'est l'os le plus long du corps [17].
- La jambe est constituée de deux os, le tibia et le péroné. Le péroné est situé à l'extérieur du tibia, ils sont unis l'un à l'autre par le ligament interosseux de la jambe [17].
- Le pied est formé de 26 os constituant l'articulation de la cheville, le corps du pied et les orteils [18].

Le squelette de l'homme et celui de la femme sont très semblables ; les seules exceptions notables étant que les os des femmes sont généralement plus fins et plus légers que les os des hommes, et que le bassin des femmes est moins haut et plus large que celui des hommes. Cette dernière différence rend plus aisé l'accouchement [19].

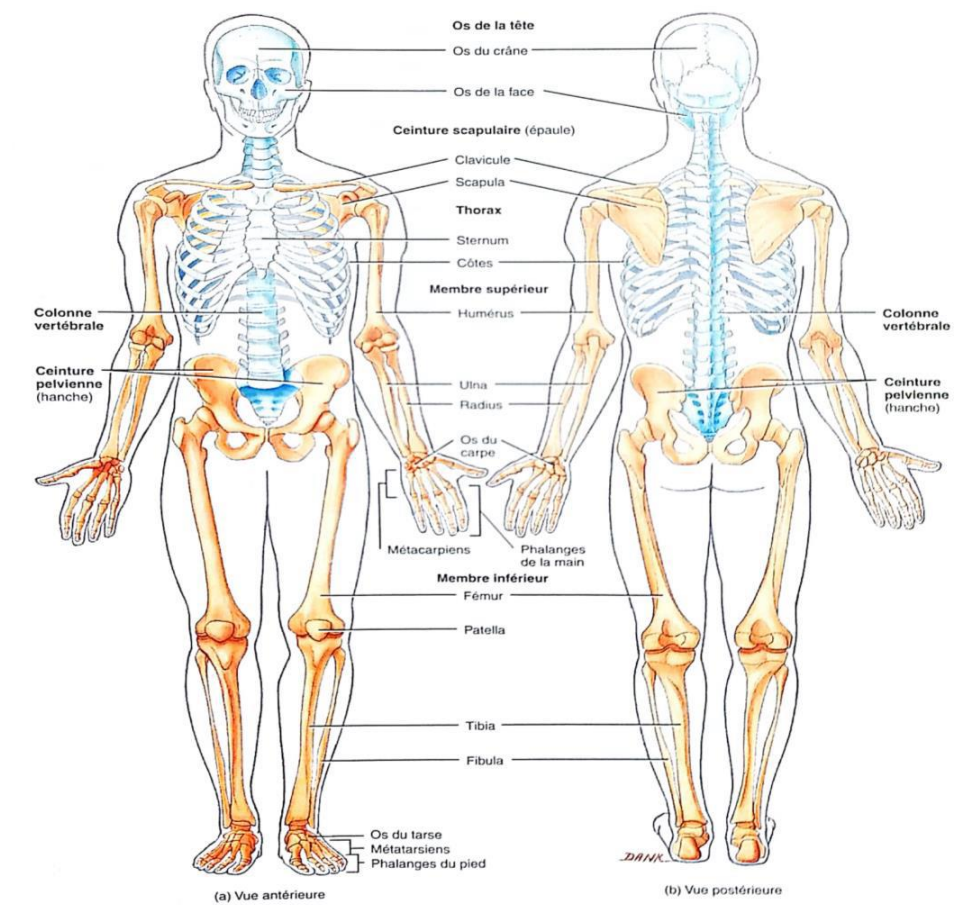


FIGURE. 1.1 – Le système squelettique humain [1].

1.3 La structure de l'os

Les os sont des organes avec une surface de structure irrégulière par la présence de saillies, de dépressions et d'orifices. Ils sont blancs, rosés chez le jeune, jaunâtre, chez le vieillard [20].

Sur le plan structural, les os sont constitués par divers tissus d'origines conjonctives. Un os est principalement formé de tissu osseux spongieux et de tissu osseux compact [21].

1.3.1 Structure de tissu osseux du fœtus

Le tissu osseux du fœtus a des ostéocytes volumineux et irrégulièrement disposés ainsi que des fibres collagènes orientées en tous sens. C'est un tissu osseux primitif, immature, qui sera, presque complètement, disparu du squelette à l'âge de quinze ans [21].

1.3.2 Structure externe d'un os d'un adulte

Un os est composé de trois parties (fig. 1.2) :

- **La diaphyse** : est la partie médiane d'un os long. Elle est de forme tubulaire et constitue l'axe longitudinal de l'os. Un cylindre d'os compact relativement épais qui renferme un canal médullaire central [21].
- **La métaphyse** : située entre les épiphyses et la diaphyse. Elle est séparée des épiphyses par les cartilages de conjugaison pendant toute la période de croissance [21].
- **Les épiphyses** : sont les extrémités distales et proximales de l'os [22].

Les deux épiphyses sont recouvertes d'une fine couche de cartilage hyalin. Ce tissu cartilagineux élimine le frottement lorsque deux os forment une articulation. En dehors des surfaces articulaires, l'os est recouvert d'une peau osseuse (périoste)

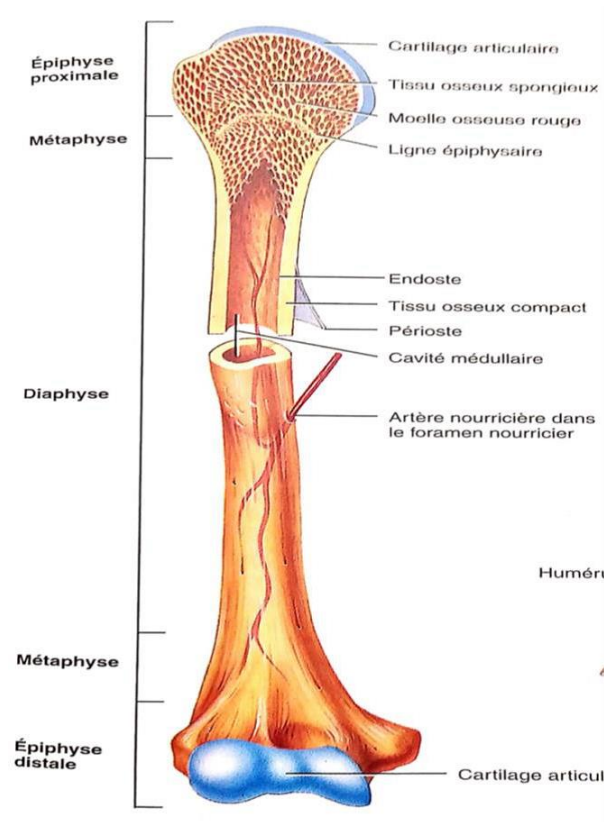


FIGURE. 1.2 – Structure de l'os [2].

(fig. 1.3). Le périoste recouvre l'os d'une couche fibreuse, épaisse de couleur jaunâtre. Il est composé de deux couches que l'on ne peut différencier que pendant la phase de croissance : la couche externe est formée de collagène et de fibres élastiques, la couche interne contient les nerfs et les vaisseaux qui alimentent la partie de l'os. Le périoste sert à l'insertion des ligaments et des tendons, avec lesquels il est relié de manière très étroite [23].

Le même auteur rappelle que si nos os étaient constitués en totalité de tissu osseux dense, notre corps serait bien plus lourd. En effet, pour la plupart des grands os, seule la couche externe, la corticale, est constituée d'os dense. Dans les os longs, au niveau de la diaphyse, la corticale est relativement large et appelée os compact.

1.3.3 Structure interne d'un os d'un adulte

La plus grosse partie de l'intérieur de l'os est constituée de minces poutrelles, appelées l'os spongieux. L'ordonnement des lamelles osseuses dans l'os spongieux subira l'influence de forces exercées de telle façon que, pour chaque type d'effort, seront construites des lamelles en nombre suffisant et s'entrecroisant pour offrir une résistance adéquate. Comme la partie interne des os contribue pour peu à leur résistance à la flexion, on économise ainsi un poids énorme (en moyenne notre squelette ne pèse que 7 kg). Par ailleurs, cela permet de gagner suffisamment de place pour la moelle osseuse, productrice du sang, qui occupe les espaces entre les travées osseuses (cavité médullaire).

La plus grosse partie de l'intérieur de l'os est constituée de minces poutrelles, appelées l'os spongieux. L'ordonnement des lamelles osseuses dans l'os spongieux subira l'influence de forces exercées de telle façon que, pour chaque type d'effort, seront construites des lamelles en nombre suffisant et s'entrecroisant pour offrir une résistance adéquate. Comme la partie interne des os contribue pour peu à leur résistance à la flexion, on économise ainsi un poids énorme (en moyenne notre squelette ne pèse que 7 kg). Par ailleurs, cela permet de gagner suffisamment de place pour la moelle osseuse, productrice du sang, qui occupe les espaces entre les travées osseuses (cavité médullaire).

Cette moelle osseuse se retrouve dans la plupart des os (courts, plats ou irrégulier) ainsi que dans les épiphyses proximales des os longs du bras et des cuisses.

Les cavités médullaires des autres os ne sont remplies que chez l'enfant de moelle rouge qui sera transformée progressivement, au cours de la croissance, en moelle jaune contenant de la graisse [23].

1.3.4 Alimentation de l'os

L'os est approvisionné en sang et donc alimenté par deux voies. D'une part, de fins vaisseaux pénètrent dans l'os à partir du périoste et le nourrissent à l'extérieur. D'autre part, de grosses artères perforent la corticale, se dirigent vers les espaces

médullaires et s’y ramifient en un réseau vasculaire qui nourrit l’os à l’intérieur (fig. 1.3). Les petits vaisseaux parcourent l’intérieur de l’os compact à travers ce qu’on appelle les canaux de Havers. Les interconnexions entre ces petits canaux longitudinaux sont appelées les canaux de Volkmann. Ils relient les deux réseaux d’alimentation entre eux [23].

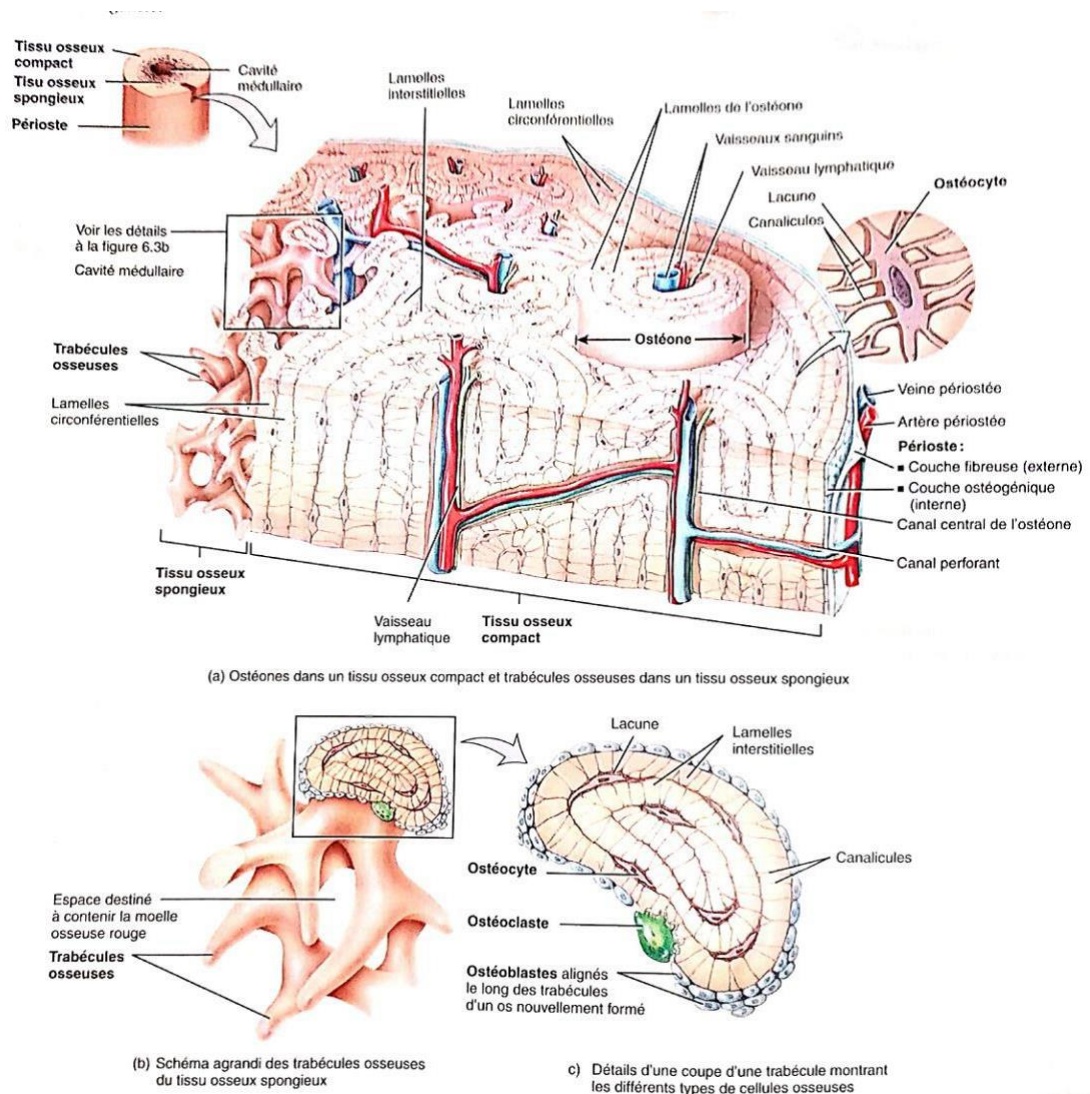


FIGURE. 1.3 – Micrographie électronique à balayage (MEB) d’un tissu osseux spongieux et d’un tissu compact [1].

1.3.5 Structure fine de l'os

Les anatomistes différencient deux sortes de tissus osseux : l'os lamellaire à fines fibres et l'os réticulaire à grosses fibres. Chez le nouveau-né, les os trabéculaires prédominent et se transformeront, progressivement, en os lamellaires bien différenciés (squelette de l'adulte) [23].

- Les os lamellaires

Les fibres de collagènes de la matrice de l'os forment dans les os lamellaires des plaquettes fines et minces, les lamelles, dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques fractions de millimètre. Les lamelles forment, en fonction de leur arrangement, d'une part la corticole externe (écorce de l'os), mur solide de l'os, et d'autre part, une structure spongieuse à l'intérieur de la corticole, l'os spongieux dont les cavités contiennent la moelle osseuse. Sur les bords de l'os, les lamelles se regroupent en plaques plus grosses, le système circonférentiel externe.

A chaque fois, un rang de lamelles s'organise pour former un tuyau autour d'un canal (le canal de Havers) dans lequel se trouvent les petits vaisseaux nourriciers. Il existe, du fait de cette organisation, un grand nombre de fines colonnes (les colonnes de Havers) qui ne mesurent que quelques millimètres de long et les ostéones qui sont en général dans le sens de la longueur et déterminent ainsi la résistance à la flexion de l'os [23].

- Les os réticulaires

La structure de base de l'os réticulaire est constituée d'un réseau de travée osseuse entrelacée (trabéculaire). Cette structure osseuse est moins stable que celle de l'os lamellaire [23].

1.4 La forme des os

Etant donné que l'homme possède plus de 200 os, il est utile de les classer en fonction de leurs formes (fig. 1.4) :

- Les os longs

Comme les os des bras, sont formés d'un long fût en forme de tuyau avec, généralement, un renflement aux extrémités. A l'extérieur ils sont composés d'une couche très dure (os compact), par contre à l'intérieur ils possèdent une structure meuble (os spongieux) qui contient la moelle osseuse [23].

- Les os courts

Ont pour la plupart une forme cubique ou rectangulaire, comme par exemple les os du carpe. Leur couche externe est plus fine que celle des os longs et se prolonge, sans frontière bien délimitée, vers la couche interne à l'aspect d'éponge (spongieuse) [23].

- Les os aplatis

Compact, appelés également os plats. Ils possèdent éventuellement une petite zone interne spongieuse entre deux fines couches externes compactes. Les os du crâne, le sternum, les côtes, les omoplates et les ailes iliaques font partie de ce type des os [23].

- Les sésamoïdes

Sont des petits os inclus dans les tendons musculaires. Ils siègent là où les tendons sont soumis à des efforts particuliers, comme par exemple au niveau du

poignet. Cependant, une paire d'os appartenant à ce groupe est toujours présente : ce sont les rotules [23].

A côté de ces différentes formes d'os, il existe encore les os **irréguliers** (de formes irrégulières) dont les vertèbres et plusieurs os de la face [23].

- Orifices, canaux et cavités

De nombreux os possèdent des formes particulières pour laisser des zones de passages :

- Un trou ou foramen est une ouverture par laquelle les vaisseaux sanguins, les nerfs et les ligaments ou comme par exemple le trou occipital par lequel la moelle épinière peut passer [23].
- D'autres os possèdent des excavations (fossettes) ou des dépressions (incisures) dans lesquelles les muscles, les tendons ou d'autres structures peuvent s'enfoncer [23].
- A travers des canaux (méats) plus longs, à l'intérieur des os, peuvent passer par exemple la trompe d'Eustache ou des structures vasculaires et nerveuses [23].
- Cavités aériennes : Afin de réduire le poids, certains os du crâne contiennent des cavités remplies d'air (l'os frontal, l'ethmoïde, le sphénoïde et le maxillaire) et recouvertes de muqueuse comme (les sinus maxillaires) [23].

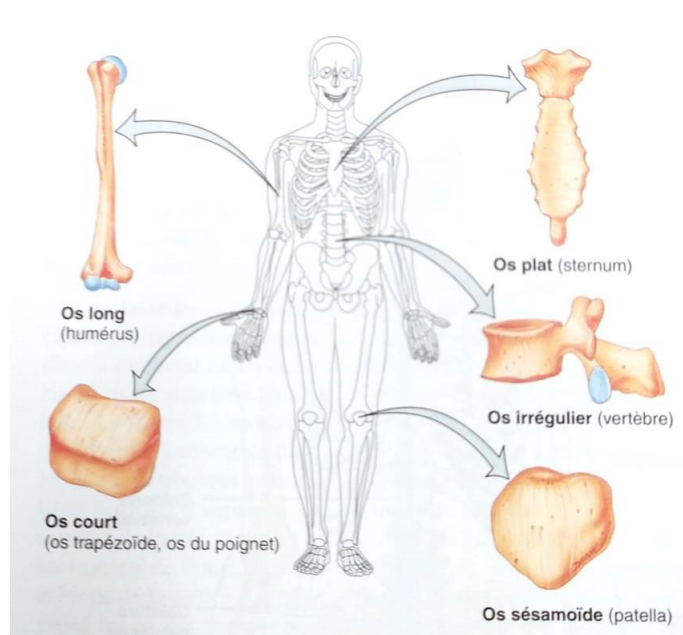


FIGURE. 1.4 – Classification des os selon leur forme [1].

1.5 La couleur de l'os

La couleur des os est blanc rosé chez le sujet jeune ; jaunâtre chez le vieillard [20].

1.6 La surface des os

La surface des os a une structure irrégulière par la présence de saillies, de dépressions et d'orifices [20].

1.7 La vascularisation et innervation des os

Elle est assurée par des artères nourricières et des rameaux vasculaires venant du périoste : les rameaux périostiques.

Les artères nourricières des os de même que les canaux nourriciers sont de trois ordres :

- Les os longs et les os plats possèdent seul un canal nourricier de premier ordre dans lequel s'engage l'artère nourricière principale de l'os.
- Dans les os longs : cette artère pénètre dans le canal médullaire et se divise en deux branches qui vont en divergeant vers les deux extrémités de l'os.
- Les veines et les nerfs suivent le trajet des artères.

Il s'agit :

- Des nerfs sensitifs qui se distribuent dans le périoste.
- Des nerfs vasomoteurs [24].

1.8 La matrice extracellulaire

Poirier (1977) a montré que la matrice osseuse, au sein de laquelle se trouvent les cellules, est faite d'une matrice organique (substance fondamentale et fibre) imprégnée de sels minéraux, principalement calciques.

1.8.1 Matrice organique

- **Les fibres** : il s'agit de fibres collagènes et présentent environ 95% du poids de la matrice organique de l'os sec [3].
- **La substance fondamentale** : très peu abondante, contient des glycosaminoglycanes sulfatés, des glycoprotéines ainsi que diverses protéines (en particulier sérique), de l'eau et des électrolytes [3].

1.8.2 Sels minéraux

Les principaux constituants minéraux du tissu osseux sont le carbonate et le phosphate de calcium. Ils sont présents sous forme de phosphate, de calcium amorphe et de cristaux d'hydroxyapatite. Au total, le tissu osseux d'un adulte renferme 1100g de calcium (soit 99% du calcium total de l'organisme) et environ 600g de phosphore (soit 85% du phosphore total de l'organisme) [3].

1.9 Les cellules osseuses

Le tissu osseux contient 4 types de cellules :

- Les ostéoblastes

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

- Les ostéocytes

Ce sont des ostéoblastes entièrement entourés par la matrice osseuse minéralisée et sont devenus incapables de se diviser. De leur corps cellulaire, fusiforme et contenant le noyau, naissent de nombreux et fins prolongements cytoplasmiques plus ou moins longs et reliés entre eux par des jonctions communicantes. Les ostéocytes siègent dans les logettes (ostéoplastes) d'où partent des canalicules anastomosés qui contiennent leurs prolongements cytoplasmiques. Les organites, du même type que ceux des ostéoblastes, sont moins développés. Les ostéocytes assurent le maintien de la matrice osseuse, avec des capacités de synthèse et de résorption, contribuent ainsi à l'homéostasie de la calcémie.

- Les ostéoclastes

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

- Les cellules « bordantes » de l'os

Ce sont des cellules aplaties, très peu épaisses, allongées qui tapissent la plupart des surfaces osseuses de l'adulte. Elles ont peu d'organites et sont inactives, revêtant les surfaces osseuses soumises ni à la formation ni à la résorption osseuse. Elles sont reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des gap-jonctions. Leur fonction précise est mal connue : elles correspondraient à des cellules ostéoprogénitrices potentielles, servent de barrière sélective entre l'os et les autres compartiments liquidiens extracellulaires et participent à la nutrition des ostéocytes [25].

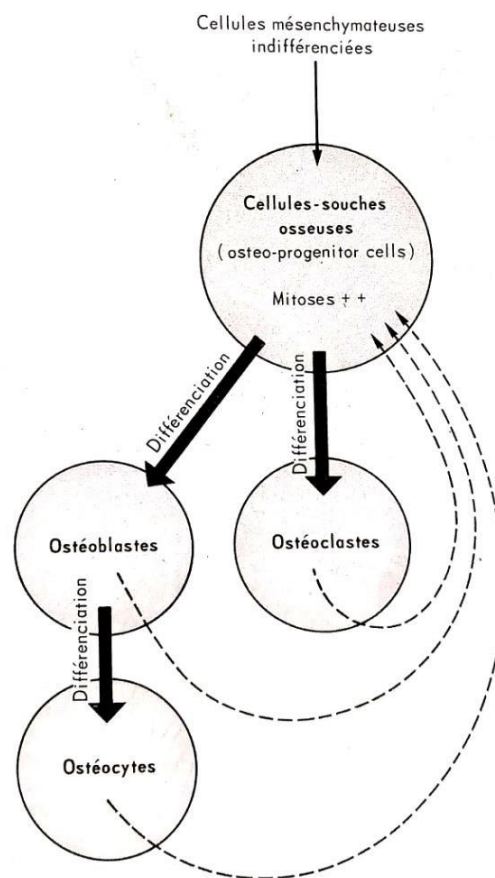


FIGURE. 1.5 – Origine des cellules de tissu osseux [3].

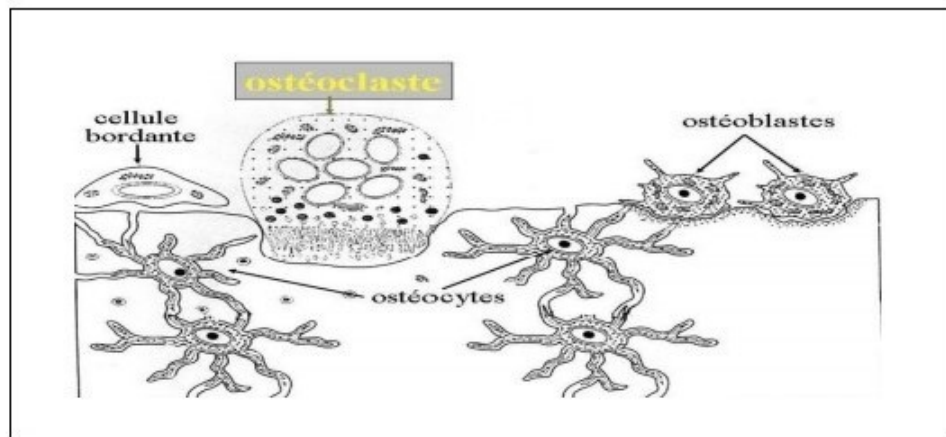


FIGURE. 1.6 – les 4 types des cellule osseuse [4].

1.10 La croissance osseuse

La croissance osseuse d'un os long se caractérise par une croissance en longueur et en épaisseur. La croissance en longueur se fait grâce au cartilage de conjugaison. C'est une ossification progressive menée par les ostéoblastes jusqu'à ce que l'os soit mature (entre 18 et 25 ans).

La croissance en épaisseur se fait grâce au périoste et s'effectue au niveau de la diaphyse par addition successive de nouvelles couches osseuses. La cavité ou canal médullaire se forme en même temps sous l'action des ostéoclastes.

Tout au long de la vie, l'os est en constant renouvellement, mais pour que ces modifications s'effectuent correctement, il est nécessaire d'avoir un apport en calcium et phosphore suffisant. Ce sont ces deux éléments qui assurent à l'os sa solidité. Il faut également un apport en vitamine et notamment en vit D et l'influence de certaines hormones : hormone de croissance, hormones sexuelles, hormones thyroïdiennes [17].

1.11 Modelage et remodelage osseux

1.11.1 Modelage osseux

IL assure la formation des os in utéro et pendant l'enfance jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence. Il résulte de deux mécanismes, l'ossification endochondrale et l'ossification de membrane [26].

1.11.1.1 Ossification endochondrale

Elle assure la formation des os longs chez l'embryon. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes puis en chondrocytes responsables de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et collagène de type II qui secondairement se calcifie. Ce cartilage calcifié est envahi par des bourgeons vasculaires qui véhiculent les cellules précurseurs des ostéoclastes et des ostéoblastes. Ce cartilage calcifié est ensuite colonisé par des ostéoblastes qui synthétisent un tissu osseux immature de texture tissée. Ce tissu osseux immature est finalement résorbé par les ostéoclastes et remplacé par un tissu osseux lamellaire [26].

1.11.1.2 Ossification de membrane

Elle siège au niveau des os plats et, contrairement à l'ossification endochondrale, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent une matrice osseuse de texture tissée. Plus tard, à l'issue d'une séquence classique de remodelage, cet os tissé est progressivement remplacé par un os mature lamellaire [26].

1.11.2 Remodelage osseux

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

La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire de base (basic multi cellular unit ou BMU). Cette activité de remodelage donne naissance aux unités de base du tissu osseux appelées ostéons dans l'os cortical et les unités structurales élémentaires (basic structure unit ou BSU) dans l'os spongieux. Elle débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices, puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. A chaque instant, environ 5% des surfaces intra corticales et 20% des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage. Ce processus implique un couplage étroit entre la phase de résorption et la phase de formation. La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois [27].

1.11.2.1 Phase d'activation

L'accès des ostéoclastes à la surface osseuse est bloqué par les ostéoblastes bordants. Des facteurs dits "ostéorésorbants" comme l'hormone parathyroïdienne font se rétracter ces cellules bordantes, libérant ainsi l'accès aux ostéoclastes qui peuvent alors adhérer à la matrice osseuse. En même temps, les ostéoblastes synthétisent des molécules comme le M-CSFQ (macrophage colony-stimulating factor) qui vont favoriser la différenciation des précurseurs hématopoïétiques des ostéoclastes et favoriser leur afflux sur le site.

1.11.2.2 Phase de résorption

Les ostéoclastes s'aplatissent le long des bordures osseuses et s'y fixent par une zone cimentante, avec des protéines comme les intégrines qui réalisent un joint étanche entre la cellule et l'os. Ces molécules d'intégrine sont reliées à des molécules intracytoplasmiques (vinculine, taline), ainsi qu'à des molécules de la matrice osseuse, en particulier la thrombospondine.

La zone centrale, appelée "bordure en brosse", synthétise des enzymes lysosomiques entraînant un fort abaissement du pH, donc une solubilisation des cristaux d'hydroxyapatite et la création d'une "chambre de résorption".

1.11.2.3 Phase d'inversion

L'action de l'ostéoclaste finit par s'arrêter et la cellule migre sur l'os ou meurt par apoptose, processus par lequel les cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. C'est un processus naturel génétiquement programmé. Les "éboueurs" de l'organisme, les macrophages, interviennent alors et lissent le fond de la lacune.

1.11.2.4 Phase de formation osseuse

Cette phase comprend 2 temps induits par les ostéoblastes : production des fibres de collagène formant la matrice osseuse, puis minéralisation de cette matrice. La formation osseuse terminée, les ostéoblastes perdent leur activité, prennent une forme aplatie et deviennent des ostéoblastes bordants.

1.11.2.5 Phase quiescente

Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes laissent la place aux cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse et demeurer quiescentes jusqu'à une prochaine activation focale des ostéoclastes [27].

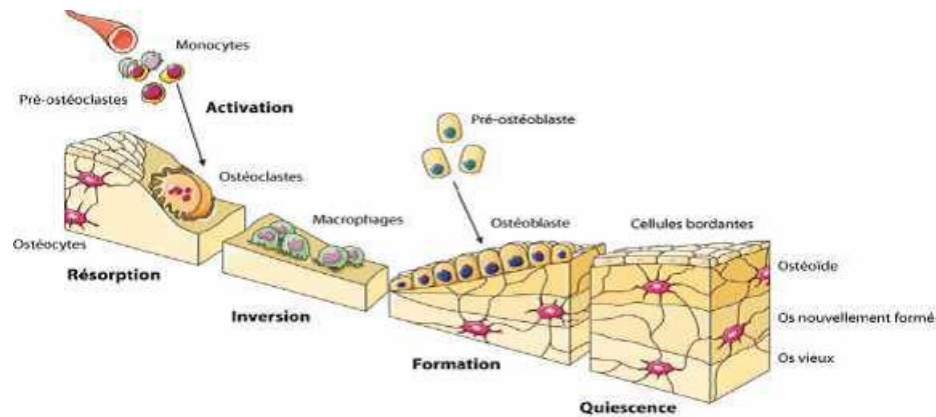


FIGURE. 1.7 – Les différentes phases du remodelage osseux [1].

1.12 Le vieillissement osseux

Un juste équilibre entre les activités de résorption et de formation assure le maintien de la masse osseuse, mais cet équilibre n'est plus respecté au cours du vieillissement. Il se produit avec l'âge et dans les deux sexes, une diminution progressive de l'épaisseur des unités structurales élémentaires alors que la profondeur des lacunes de résorption ne diminue pas. Il en résulte un déficit de chaque unité structurale élémentaire. En outre, chez la femme, au cours de la ménopause, la chute du taux des oestrogènes induit une accélération du remodelage osseux qui a pour conséquence une accentuation de la perte osseuse élémentaire. Ce processus conduit à un amincissement et à une perforation des travées osseuses et donc une détérioration de la microarchitecture osseuse. Il en résulte une fragilisation du squelette qui ne peut plus assurer ses fonctions de soutien, ce qui se traduit par la survenue de fractures le plus souvent vertébrales [27].

1.13 Les différents types de maladies

- L'ostéoporose, qui équivaut à une diminution de la trame protéique sur laquelle se fixe le calcium, l'ostéomalacie.
- Le rachitisme.
- La maladie des os de verre.

- Les os trop denses comme la maladie de Paget.
- Les infections.
- Les ostéites qui sont des infections seulement de l'os.
- L'ostéomyélite : infection qui touche l'os et le centre de l'os « la cavité médullaire où se trouve la moelle osseuse ».
- L'ostéo-arthrites : infection qui touche l'os et le cartilage articulaire.
- Les problèmes vasculaires.
- Les ostéochondrites sont une anomalie de croissance de certaines parties de l'os.
- Les ostéonécroses sont équivalent à la mort d'une zone précise de l'os par interruption de la vascularisation. La plus fréquente est l'ostéonécrose de la tête [28].

CHAPITRE 2

Les Tumeurs Osseuses

2.1 Définition

Les tumeurs osseuses sont celle dont les traces les plus anciennes ont été retrouvées, sur les momies égyptiennes [29].

Les tumeurs osseuses se forment souvent au sein de l'os, très rarement à sa surface. . Une tumeur osseuse atteint les deux structures principales et les détruit (ostéolyse). Ce qui les fragilise et explique les tassements vertébraux et fractures des os longs : on parle de fractures pathologiques, montrées par les radiographies ou par la scintigraphie squelettique [29].

Le cancer débutant dans l'os « cancer primitif osseux » est différent du cancer qui débute quelque part ailleurs dans le corps et qui envoie une métastase à l'os « cancer secondaire des os » [29].

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

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

Comme devant toute tumeur osseuse, il importe prioritairement, de connaître la nature histologique de façon à entreprendre un traitement adapté. Cette nature histologique ne peut être connue qu'après biopsie osseuse dans un certain nombre de cas [29].

2.2 Epidémiologie

Les tumeurs osseuses sont rares et constituent 6 à 10% des tumeurs de l'enfant. Aux Etats-Unis, le nombre annuel de nouveaux patients touchés par ces tumeurs est estimé à 8,7 par an et par million d'habitants de moins de 20 ans. Globalement, ces tumeurs sont plus fréquentes chez l'adolescent autour de l'âge de 15 ans, par

comparaison aux enfants plus jeunes. La fréquence des tumeurs osseuses diminue chez les adultes jeunes puis augmente à nouveau autour de l'âge de 65 ans. Le nombre annuel de nouveaux patients (par million d'habitants de moins de 20 ans) touchés par différents types de tumeurs osseuses est, en moyenne, de 4,8 pour l'ostéosarcome, 2,9 pour la tumeur d'Ewing et de 0,5 pour le chondrosarcome. Le nombre annuel de nouveaux patients par million d'habitants est un peu plus élevé chez le garçon : 9,6 alors qu'il n'est que de 8,2 chez la fille [30][31].

2.3 Classification histologique

2.3.1 Tumeurs osseuses bénignes

2.3.1.1 Tumeurs produisant du tissu osseux

- **Ostéome ostéoïde** : l'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse bénigne relativement fréquente. Elle peut siéger n'importe où, en région épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire sur les os courts, plats ou longs. Elle s'accompagne très souvent d'une réaction d'hyperostose au voisinage de la zone tumorale. L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse bénigne relativement fréquente. Elle peut siéger n'importe où, en région épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire sur les os courts, plats ou longs. Elle s'accompagne très souvent d'une réaction d'hyperostose voisine de la zone tumorale [32].

- **Ostéome** : cette tumeur correspond à une ossification des parties molles (muscle en général) faisant fréquemment suite à un traumatisme. Dans tous les cas, la tumeur reste à distance de l'os et n'a pas de rapport direct avec lui [32].

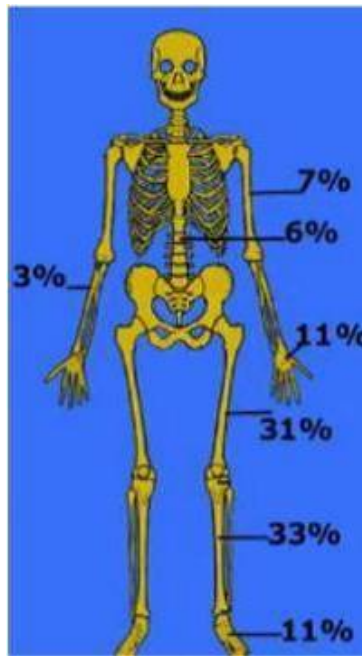


FIGURE. 2.1 – Répartition de l'ostéome ostéoïde sur le squelette [5].



FIGURE. 2.2 – Répartition de l'ostéome Piéceopérateur montrant l'ostéome stéioïde [5].

2.3.1.2 Tumeurs fabriquant du cartilage

- **Le chondroblastome** : il s'agit d'une tumeur ostéolytique généralement arrondie et bien limitée dont le siège est exclusivement épiphysaire caractérisée beaucoup plupart par l'existence d'une zone d'ostéolyse située au niveau de l'épiphysse humérale supérieure [32].

- **L'exostose ostéogénique ou ostéochondrome** : c'est une tumeur périphérique étendue à la surface de l'os et bien souvent bourgeonnante. La lésion se révèle habituellement par une tumeur puisqu'elle siège préférentiellement dans la

région genou. Elle est généralement unique. Lorsque Les exostoses sont multiples et disséminées au niveau des membres et des ceintures, il s'agit d'une maladie exostosante multiple. Cette maladie est génétique, familiale, dominante mais à pénétrance variable [32].

- **Le chondrome** : le chondrome est une tumeur cartilagineuse bénigne. Il en existe plusieurs variétés. La plus classique est représentée par le chondrome périphérique .Cette lésion siège en général au niveau de la main intéressant les doigts cubitiaux et préférentiellement les phalanges. Il existe des chondromes situés à la racine des membres. Ils sont dits centraux ou des ceintures par opposition aux chondromes périphériques que nous venons de voir .Le diagnostic est ici plus difficile à faire et repose habituellement sur la biopsie chirurgicale [32].

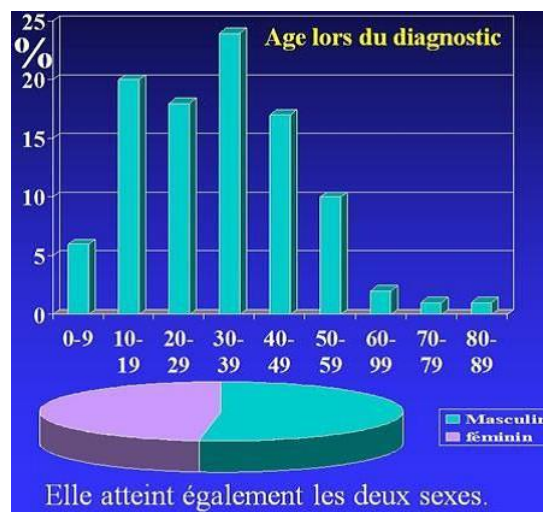


FIGURE. 2.3 – Répartition par sexe et de 481 chondromes [5].

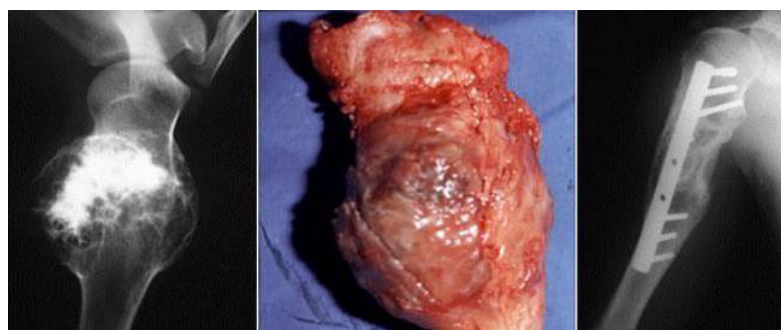


FIGURE. 2.4 – Un chondrome solitaire [5].

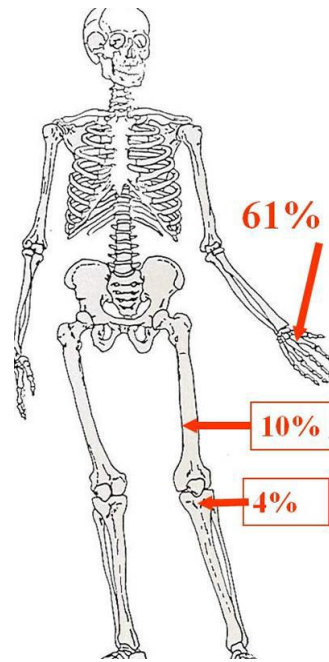


FIGURE. 2.5 – Répartition par topographies de 481 chondromes [5].

2.3.1.3 Tumeurs synthétisant du tissu conjonctif

- **Le fibrome non ossifiant** : il s'agit d'une tumeur fibreuse dénuée de composants minéraux. Elle se présente sous forme de zone ostéolytique à contours polycycliques siégeant en région métaphysaire ou diaphysaire. Son aspect assez typique, mais non formel de fibrome non ossifiant au niveau de la partie haute, lorsque les fibromes non ossifiant sont disséminés, il s'agit habituellement d'une dysplasie fibreuse des os. Cette maladie touche habituellement tout le squelette [32].

2.3.1.4 Tumeurs produisant des cellules histiocytaires

- **Le granulome éosinophile** : le granulome éosinophile est une tumeur d'origine histiocytaire et dont le Sièges peut être ubiquitaire au niveau osseux. La tumeur se manifeste le plus souvent sous Forme ostéolytique et peut s'observer au niveau des os plats, courts ou longs [32].

- **L'histiocytose X** : une maladie rare, diffuse et localisée appelée histiocytose langerhansienne (HCL), communément appelée histiocytose X, se caractérise par un polymorphisme clinique important et une histoire évolutive longue et peu claire. Elle touche principalement les jeunes, avec une prépondérance masculine, et est plus fréquente (60-90%) dans les localisations osseuses. Sur le plan clinique, l'HCL peut se manifester sous forme de formes multiviscérales graves avec défaillance des organes ou sous forme de simples granules éosinophiles [33][34][35].

2.3.1.5 Tumeurs produisant des cellules géantes

Ce type de tumeur produit des cellules géantes qui s'apparentent à des ostéoclastes. Ces tumeurs sont généralement agressives. Leur allure radiologique est ostéolytique et leur siège est exclusivement épiphysaire [36].

2.3.1.6 Les dystrophies osseuses et dystrophies pseudo-tumorales

Il s'agit ici de lésions dystrophiques, pseudo-tumoral que l'on observe fréquemment chez l'enfant et chez l'adolescent [36].

- **Kystes osseux solitaires (kystes osseux simples)** : il s'agit d'une lésion soufflante kystique (contenant un liquide clair ou séro sanglant). Cette lésion a probablement comme origine une dystrophie de croissance née d'un cartilage conjugal des os longs. On rencontre souvent cette formation kystique au niveau de l'extrémité supérieure du fémur ou plus fréquemment de l'extrémité supérieure de l'humérus. Cette lésion est souvent reconnue à l'occasion d'une fracture [37]. Il s'agit d'une lésion soufflante kystique (contenant un liquide clair ou séro sanglant). Cette lésion a probablement comme origine une dystrophie de croissance née d'un cartilage conjugal des os longs. On rencontre souvent cette formation kystique au niveau de l'extrémité supérieure du fémur ou plus fréquemment de l'extrémité supérieure de l'humérus. Cette lésion est souvent reconnue à l'occasion d'une fracture [37].

- **Kystes osseux anévrismaux** : il s'agit d'une dystrophie, là aussi, kystique ou pseudo kystique dont l'évolution initialement lytique se fait vers une organisation fibreuse Plus ou moins calcifiée [37].

2.3.1.7 L'ostéite chronique

Il est indispensable de se rappeler que les ostéites chroniques miment à s'y méprendre les tumeurs osseuses primitives bénignes et/ou malignes devant une lésion qui ne fait pas sa preuve diagnostique d'emblée, il est fondamental de rechercher non seulement une lésion tumorale mais aussi une lésion de nature infectieuse [38].

2.3.1.8 Autres lésions histologiques à l'origine de tumeurs bénignes

- A partir des vaisseaux : hémangiome, lymphangiome, tumeur glomique.
- A partir de la graisse : lipome, hibernome, lipoblastome.
- A partir du tissu nerveux : schwannome, neurofibrome, tumeur à cellules granuleuses.

2.3.2 Tumeurs osseuses malignes primitives

Chez les adultes en particulier, les tumeurs osseuses malignes primaires sont beaucoup moins fréquentes que les tumeurs osseuses métastatiques. Le myélome multiple, l'ostéosarcome, l'adamantinome, le chondrosarcome, le chordome, le sarcome d'Ewing, le fibrosarcome, le sarcome pléomorphe indifférencié, le lymphome osseux et les tumeurs malignes à cellules géantes sont des exemples de tumeurs osseuses malignes primaires.

2.3.2.1 Tumeur fabriquant du tissu osseux

- **Ostéosarcome** : il peut prendre de très nombreuses allures histologiques : ostéosarcome ostéoblastique, chondroblastique, fibroblastique à petites cellules ou

à cellules géantes. Il existe également des ostéosarcomes très différenciés et des ostéosarcomes télangiectasiques. Le diagnostic repose sur la biopsie chirurgicale [7].

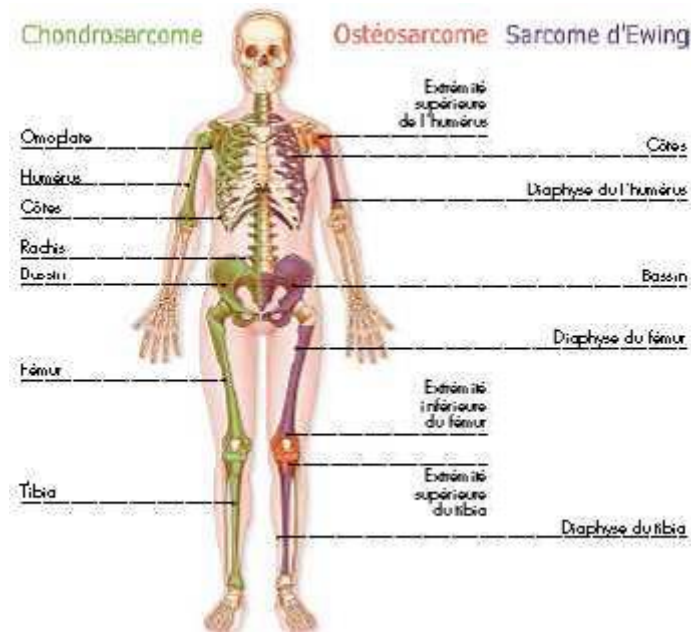


FIGURE. 2.6 – Localisation de trois principaux de TOP [6].

2.3.2.2 Tumeurs fabriquant du tissu cartilagineux

- **Chondrosarcome :** celui-ci peut être médullaire ou périphérique. Il existe d'autres formes comme les chondrosarcomes mésoenchymateux ou les chondrosarcomes à cellules claires ou encore ceux qui sont dits « dédifférenciés ». Le chondrosarcome peut être réellement primitif ou secondaire développe à partir d'une lésion cartilagineuse initiale. C'est notamment le cas à partir des chondromes des ceintures ou des exostoses ostéogéniques. C'est la raison pour laquelle, toute exostose ostéogénique doit être enlevée si elle devient douloureuse. Le traitement du chondrosarcome fait appel presque exclusivement à la chirurgie, ces lésions étant radio et chimiorésistantes [7].

2.3.2.3 Tumeurs fabriquant du tissu conjonctif

- **Fibroblastome** : c'est une tumeur maligne dont le diagnostic doit être affirmé après biopsie chirurgicale. Les fibrosarcomes sont généralement peu sensibles à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie [7].

2.3.2.4 Tumeur fabriquant de la moelle osseuse

Il s'agit du sarcome d'Ewing, le lymphome de Parker, le myélome, les plasmocytomes et les lymphosarcomes. Le diagnostic est histologique après biopsie [7].

2.3.2.5 Tumeur fabriquant des cellules géantes

Il existe d'authentiques sarcomes à cellules géantes, véritables lésions malignes et miroir de la tumeur bénigne à cellules géantes [7].

2.3.2.6 Autres lésions malignes primitives

Ces lésions peuvent être constituées à partir des vaisseaux, de la graisse, du muscle. On distingue :

- A partir des vaisseaux : l'angiosarcome.
- A partir de la graisse : le liposarcome.
- A partir des muscles : le léiomyosarcome ou le rhabdomyosarcome.
- A partir de la notochodre : le chordome.
- A partir de plusieurs tissus : le mésenchynome malin.

2.3.3 Tumeurs à malignité locale

Un certain nombre de tumeurs sont incontestablement, une malignité locale et sont la source de récurrence après traitement. Ces formes sont les suivantes :

- Avec du tissu osseux l'ostéoblastome agressif.
- Avec du tissu osseux conjonctif : le fibrome desmoïde.
- Avec les vaisseaux : l'hémangio-endothéliome et l'hémangio-péricytome.
- A partir des cellules géantes à malignité locale.
- A partir d'éléments pluritissulaires : le mésenchymome fibreux cartilagineux [7].

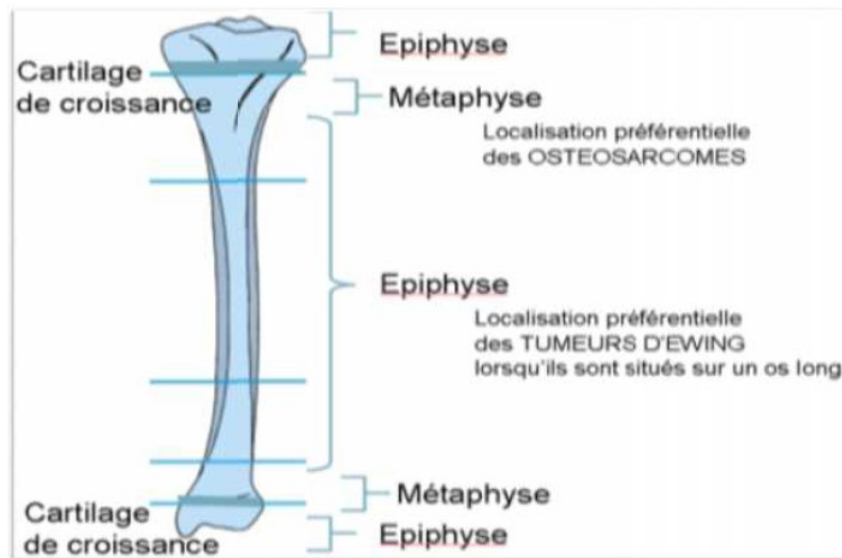


FIGURE. 2.7 – Différentes parties d'un os long et localisations préférentielles des tumeurs osseuses [7].

Les deux principaux TOP sont ostéosarcome et le sarcome d'Ewing.

CHAPITRE 3

L'Osteosarcome

3.1 Définition

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

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

L'ostéosarcome fait partie des tumeurs malignes osseuses primaires, c'est-à-dire développés à partir des cellules osseuses, du cartilage ou tissu fibreux, à l'opposé des cancers secondaires de l'os qui sont des métastases d'un cancer situé dans un autre organe. C'est le cancer primitif des os le plus fréquent, devant le chondrosarcome, le sarcome d'Ewing et le myélome multiple [30]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéosarcome comme une tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales [30].

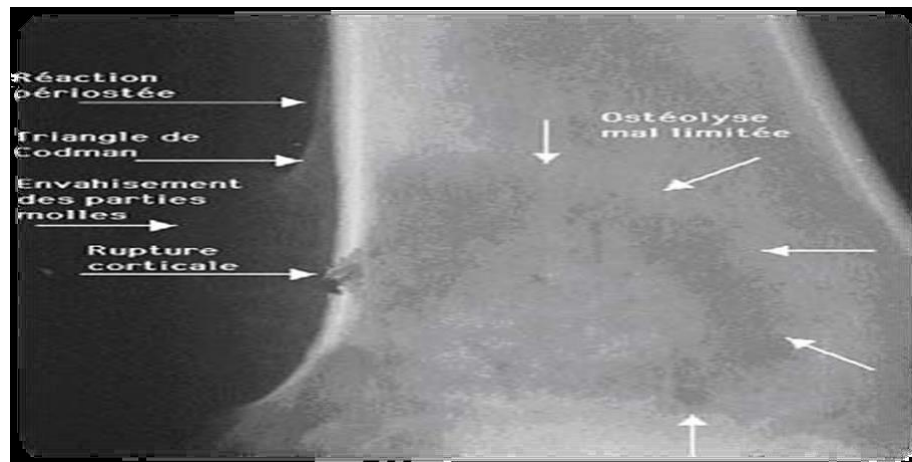


FIGURE. 3.1 – Un ostéosarcome [5].

3.2 Classification

Selon l'OMS 2013, les ostéosarcomes sont classés en :

- Ostéosarcomes centraux de bas grade avec une fréquence de 1 à 2%.
- Ostéosarcome conventionnel de haut grade, la fréquence atteint 85%.

On distingue dans cette classe : ostéosarcome conventionnel ostéoblastique ;

- Ostéosarcome conventionnel chondroblastique ;
- Ostéosarcome conventionnel fibroblastique.

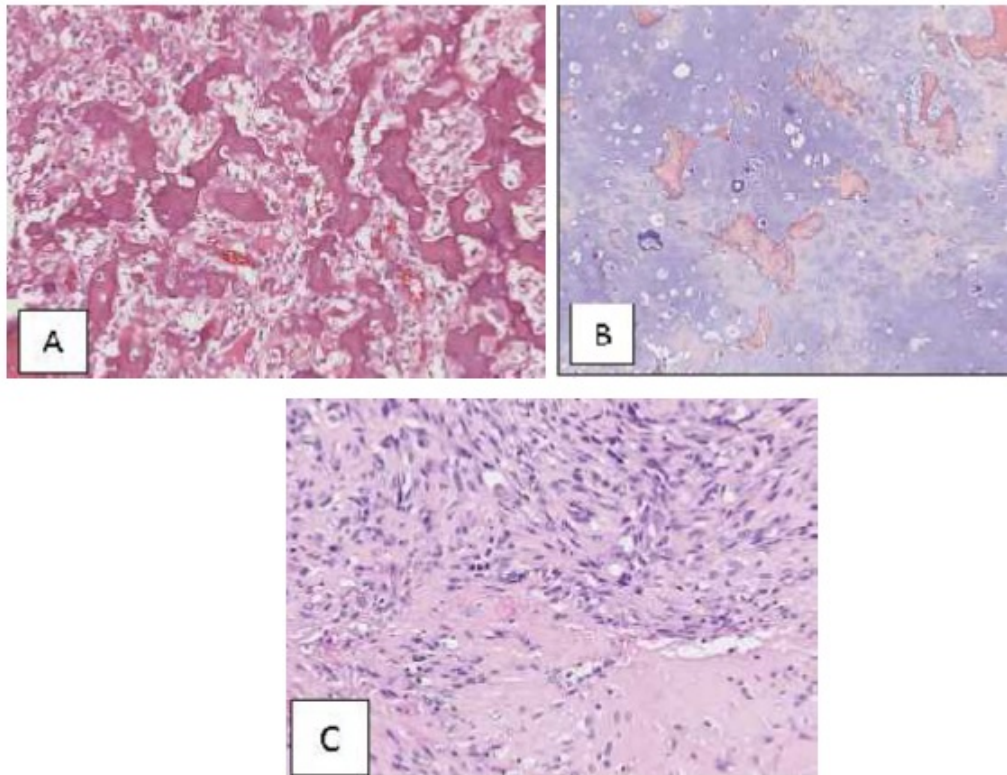


FIGURE. 3.2 – Coupes histologiques des ostéosarcomes conventionnelles(x10).

A- ostéosarcome ostéoblastique **B-** ostéosarcome ostéoblastique **C-** ostéosarcome fibroblastique [11].

- Ostéosarcome télangiectasique : sa fréquence est 4%.
- Ostéosarcome à petite cellules : il est de haut grade mais sa fréquence égale à 1,5%.
- Ostéosarcome secondaire : se regroupe en ostéosarcome parastéal et ostéosarcome périosté [11].

3.3 Epidémiologie

3.3.1 Fréquence :

L'ostéosarcome est une tumeur rare, le nombre d'ostéosarcome découverts par année en France est estimé entre 150 et 200 [39].

C'est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives de l'os, il représente environ 20% des tumeurs malignes, et près du double des cas de sarcome d'Ewing et de chondrosarcome [40].

3.3.2 Age :

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune, avec un pic de fréquence entre 10 et 20 ans, il est rare avant 10ans, exceptionnel avant 5 ans, quelque cas d'ostéosarcomes congénitaux ont été décrits, très rare aussi après 60 ans ou il survient sur un terrain prédisposé [40].

Une corrélation entre la rapidité de la croissance osseuse et le développement de l'os expliquerait la survenue des ostéosarcomes à l'adolescence [40].

L'ostéosarcome survenant après 40ans est généralement secondaire, il existe un 2eme pic de fréquence dans la classe d'âge 50-60ans dus à ces formes secondaires [30].

3.3.3 Sexe :

L'ostéosarcome est plus fréquent dans le sexe masculin avec un sexe ration 1.5 à 2. Ceci est dû probablement à une période de croissance osseuse plus prolongée [41].

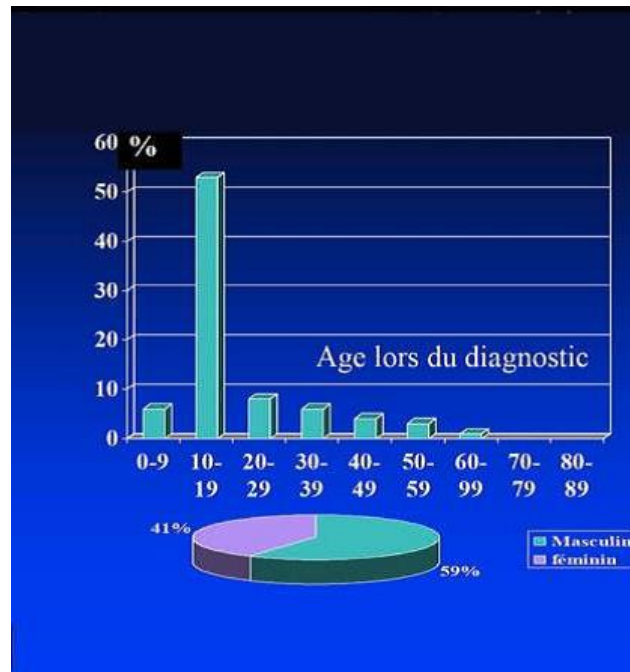


FIGURE. 3.3 – Ostéosarcomes Répartition par sexe, âge [5].

3.3.4 Race :

Il ne semble pas exister de différence dans l'incidence de l'ostéosarcome lié à la race, mais il existe un pic de fréquence plus précoce chez les filles de race noire âgée de 16 ans [42].

3.4 Biogenèse des ostéosarcomes

La biogenèse des ostéosarcomes est favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux :

3.4.1 Facteurs environnementaux :

- L'exposition à des radiations ou à la radiothérapie augmente le risque de développer l'ostéosarcome à long terme.
- Les agents de contraste utilisés au diagnostic et les agents alkylants augmentent le développement d'un ostéosarcome.

- Les gens atteints de la maladie de Paget possèdent des remaniements désordonnés du tissu osseux [43].

3.4.2 Facteurs génétiques :

La dérégulation de l'expression du gène Retinoblastoma 1 (RB1) comme dans le cas sporadique d'os et les gènes Cyclin dependent kinase 4 (CDK4) et Cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) qui appartiennent à la voie RB1 sont responsables de la biogenèse des ostéosarcomes [43].

Il peut résulter d'une délétion de mutation ponctuelle ce qui conduit à un réarrangement structural. En effet, d'autres gènes appartiennent à la voie Tumor Protein TP 53, ils ont aussi un rôle dans le développement d'ostéosarcome.

D'autres formes sont associées aux Ostéosarcome :

- Les formes héréditaires de rétinoblastomes sont causées par une mutation germinale du gène suppresseur de la tumeur RB1. Ce dernier est le responsable du développement des tumeurs malignes de la rétine puis cette tumeur se développe en ostéosarcome.
- Les patients porteurs du syndrome de Li-Fraumeni ont le risque de développer l'ostéosarcome ou des anomalies sont observées dans l'un des allèles du gène P53 [10].
- La délétion de TWIST ou l'inactivation de P16.
- Des mutations sur les gènes codants pour le Receptor Tyrosine Kinase PTK K/T et pour les trois formes de la sous unité catalytique P110 α de phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate 3- kinase [15].
- Les molécules du cycle cellulaire : p53, MDM2, CDK2 et P16 ainsi que les molécules de la différenciation des ostéoblastes (c-myc, Activator protein 1 AP-1) sont impliquées dans la prolifération d'ostéosarcome.

D'autre part, l'ostéosarcome présente une augmentation du nombre de copies au loci 8 q 21, 3-q22 et 8 cen-q13 [44].

3.5 Anatomopathologie

3.5.1 Macroscopiquement

- Topographie

L'os se développe de manière élective au niveau de la métaphyse des os longs, en position centrale, plus rarement périphérique, périoste. L'extrémité inférieure du fémur et supérieure du tibia sont des localisations classiques. L'atteinte des os plats, bassin, crâne est plus rare et se voit plus volontiers, dans les formes secondaires [45].

- Morphologie

Ces tumeurs sont hétérogènes, avec des zones denses osseuses et hyper vascularisées. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont habituels [45].



FIGURE. 3.4 – Ostéosarcome du fémur inférieur : amputation de la cuisse [5].

3.5.2 Microscopiquement

La prolifération est constituée d'ostéoblastes de petite taille regroupés de manière anarchique. En général, le diagnostique de malignité est facile, étant donné

le grand nombre de mitoses et d'atypies. De manière caractéristique, ces cellules élaborent une matrice extracellulaire osseuse différenciée ou immature « ostéoïde ».

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

Les métastases sont présentes dès le diagnostic dans 10 à 20% des cas. Ces métastases se situent pour 85 à 90% d'entre elles dans les poumons. Viennent ensuite les métastases sur un autre os. Un ostéosarcome présentant d'emblée des métastases sur plusieurs os va poser de difficiles problèmes thérapeutiques [45].

3.6 Physiopathologie

L'ostéosarcome dérive de cellules souches mésenchymateuses à différents stades de différenciation ostéogénique [15]. Il existe une corrélation inverse entre le degré de différenciation et l'agressivité des tumeurs [10]. Il se développe majoritairement au niveau de la métaphyse des os longs, principalement au niveau du genou et minoritairement au niveau de l'extrémité supérieure du fémur et de l'humérus. Il est rare au niveau diaphyse et épiphysaire [46].

3.7 Localisation

L'ostéosarcome se développe au niveau des métaphyses des os longs près des épiphyses, et avec un taux élevé près du genou, à l'extrémité inférieure du fémur et l'extrémité supérieure du tibia comme, ils peuvent se développer au niveau de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Par ailleurs, les ostéosarcomes de mandibule ou du maxillaire sont rares, et ils se caractérisent par un risque de récurrence locale supérieur aux ostéosarcomes des autres localisations avec un risque de métastase moindre [11].

3.8 Diagnostic

Les douleurs sont fortes surtout lors d'une activité physique [43]. Elles sont liées à des micro fractures de stress ou des fractures pathologiques [15][46]. Les signes systémiques tels que la perte du poids ou la fièvre sont très rares. A un stade tardif, les signes inflammatoires cutanés et une stase veineuse sont visibles.

Le diagnostic repose sur les méthodes d'investigations complémentaires [46] et l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de l'imagerie médicale [47].

3.8.1 Radiographie de l'os douloureux

Elle permet d'observer des lésions ostéolytiques [46] (signe de tumeur très agressives faisant disparaître les travées osseuses) [10] ou mixtes⁷ qui peuvent être visualiser par scintigraphie [47].

3.8.2 Imagerie complémentaire

Afin de déterminer la nature de la tumeur, son extension locale et la présence de métastases notamment dans les poumons on utilise l'imagerie en coupe de type résonnance magnétique (IRM) ou tomодensitométrie (TDM), ainsi la tomographie par émission de positons (TEP) [47].

D'autres examens sont aussi obligatoires comme la radiographie des poumons, un scanner thoracique avec injection de produit de contraste iodé et une scintigraphie osseuse du corps entier au technétium 99.

3.8.3 Première chirurgie : Biopsie et anatomopathologie

La biopsie est une étape critique car elle expose les parties molles à un ensemencement cellulaire [46] ce qui permet la précision de la forme histologique et

d'affirmer la malignité de la tumeur. Dans ce cas-là, les cellules tumorales représentent des anomalies cytologiques, mais les anomalies cytonucléaires peuvent être minimales ou absentes.

3.8.4 Analyses et diagnostic

Les données cliniques et radiographiques permettent d'établir le diagnostic. Par ailleurs, l'analyse du sang de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase permet de supposer que l'os est plus avancé qu'il n'y paraît.

3.9 Traitement

Le traitement de l'ostéosarcome repose sur trois étapes essentielles : La chimiothérapie néoadjuvante qui dure 3 mois, puis chimiothérapie et résection de la tumeur osseuse en deuxième étape, et en dernière étape la chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois [14][10].

3.9.1 Chimiothérapie

Actuellement, il existe deux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante. Ce traitement dépend de l'âge de patient (Tableau 3.1).

TABLEAU. 3.1 – Protocole thérapeutique selon l'âge de patient.

Age	Protocole thérapeutique
Avant 18 ans	OS94, associe le Méthotrexate (MTX) à haute dose avec l'étoposide (VP) et l'ifosfamide (IFO)
Après 25 ans	Le protocole API-AI basé sur l'alternance doxorubicine/ cisplatine/ ifosfamide et doxorubicine/ ifosfamide
Entre 18 et 25 ans	Le choix du protocole dépend du centre

3.9.1.1 Chimiothérapie néo adjuvante

La chimiothérapie néo adjuvante a pour but de régresser la tumeur, favoriser la chirurgie conservatrice et traiter la micro métastatique précoce [46][14].

Parmi les médicaments néoadjuvants utilisés :

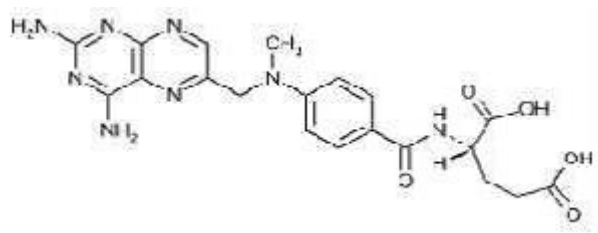
a- Méthotrexate antimétabolite

- **Nom chimique :** acide N [4([(2,4- diaminoptéridin-6-yl) méthyl] méthylamino] benzoyl]- L- glutamique.

- **Masse Moléculaire :** 454,45 g/mol.

- **Formule chimique :** $C_{20}H_{22}N_6O_5$.

- **Formule développée :**



- **Pharmacocinétique :**

- **Absorption :** le médicament est administré par voie orale, la biodisponibilité est de 60%, elle est réduite par les aliments particulièrement les produits laitiers.

- **Distribution :** le méthotrexate rentre en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes.

- **Métabolisme** : le méthotrexate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire, il est transformé en poly glutamate qui peut être converti en méthotrexate grâce à l'enzyme hydrolase.

Les poly glutamates sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et de la thymidylate-synthétase.

Dans l'ostéosarcome, l'accumulation du métabolite actif peut devenir importante aux doses élevées.

- **Demi-vie** : a faible dose $t_{1/2} = 3$ heures à 10 heures.

A dose élevée $t_{1/2} = 8$ heures à 15 heures.

- **Elimination** : la voie principale d'élimination est la voie rénale, elle se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

La vitesse de la clairance du Méthotrexate varie grandement et diminue à doses élevées.

- **Mode d'action** : méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase, c'est une enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate se régénère par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate réductase afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate soit maintenu, ce qui permet la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines. L'inhibition de la dihydrofolate réductase par les antagonistes des folates mène à une déficience du pool cellulaire de thymidylate et de purines et une baisse de la synthèse d'acide nucleique. Il exerce une action contre les cellules à multiplication rapide [48].

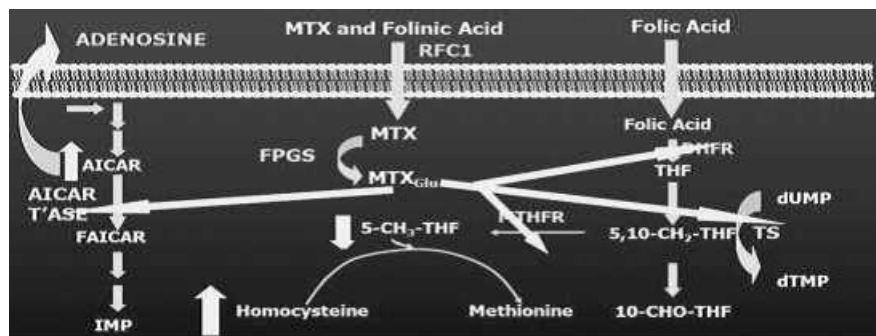


FIGURE. 3.5 – Mécanisme d'action de Méthotrexate [8].

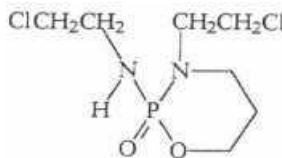
5-CH₃-THF : 5méthyl tétrahydrofolate; **5,10-CH₂-THR** : 5,10 méthylene tétrahydrofolate; **10-CHO-THF** : 10-formyl-tétrahydrofolate; **AICAR** : 5-aminoimidazole-4-carboxamide; ribonucleotide; **DHFR** : dihydrofolate réductase; **dTMP** : deoxythymidine monophosphate; **dUMP** : deoxyutotine monophosphate; **FAICAR** : formyl AICAR; **FPGS** : fo-lypolyglutamate synthase; **IMP** : Inosine monophosphate; **MTHFR** : methylene tétrahydrofolate réductase; **MTX** : Méthotrexate; **MTX_{Glu}** : Méthotrexate polyglutamate; **RFCI** : reduced folate carrier 1; **T'ASE** : Tranformylase; **THF** : Tétrahydrofolate; **TS** : Thymidylate synthase.

Methotrexate est l'analogue structural de l'acide folique, il bloque la synthese des purines et pyrimidiques par l'inhibition de la DHFR ce qui diminue le taux de THF, cette inhibition atteint la methylation ADN/-proteine/lipide, l'inhibition de la TS interfere avec l'ADN synthetise, et empeche par la suite AICAR tranformylase, ce qui aboutit a l'inhibition de la synthese des novo purines.

b- Ifosfamide agent alkylant

- **Nom chimique** : 3-(2-chloroéthyl) -2-[(2-chloroéthyl) amino] tétrahydro-2H-1,3,2- oxazaphosphorine-2-oxide.
- **Formule moléculaire** : $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.
- **Masse moléculaire** : 261,09g/mol.

- **Structure développée :**



- **Pharmacocinétique :**

- **Administration :** l'administration du médicament est intraveineuse.
- **Distribution :** le volume de distribution des métabolites de l'ifosfamide s'approche du volume plasmatique, ceci est dû à la forte liaison aux protéines plasmatiques.
- **Elimination :** la moitié de la dose est sous forme inchangée dans les urines, alors que 20 à 36% était sous forme de métabolites. Les principaux métabolites sont : deux dérivés monodéchloroéthylés et du carboxyifosfamide. La présence de ces métabolites dans les urines est expliquée par la saturation du processus responsable du métabolite ifosfamide.
- **La demi-vie :** la demi vie dépend de la dose. A des doses faibles la $t_{1/2}$ = 4 à 7 h. A des doses supérieures de 3,8 à 5,0 g/m² la concentration du médicament biphasique diminue sous forme inchangée.
- **Mode d'action :** ifosfamide est active par les enzymes d'oxydation au niveau du foie et le reticulum endoplasmique lisse. L'activation est déclenchée par l'hydroxylation du carbone 4 sur le noyau, l'ouverture du noyau provoque la formation de l'aldo-ifosfamide, le tautomère de l'hydroxy-4- ifosfamide [49]. La formation de alkylants extrêmement réactifs vont produire des liaisons covalentes entre brin d'ADN ce qui a pour effet d'entraver les processus de réplication et de transcription.

Le cisplatine est un organoplatine. Il est hydraté et il agit comme des alkylants en créant des ponts intra et inters caténaux entre les groupements phosphates et les guanines. Le cisplatine est un des produits anticancéreux les plus émétaisants. Il a un taux de fixation de plus de 90% ce qui le rend plus toxique. En plus, il est fortement néphrotoxique, neurotoxique et oto-toxique. Pour cela, l'utilisation de l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de

la sérotonine (setron) diminue la toxicité ou par l'utilisation de l'antagoniste du récepteur NK1 de substance P avec association d'un sétron et un glucocorticoïde. La néphrotoxicité du cisplatine est réduite par une diurèse forcée générée par l'hyperhydratation [50].

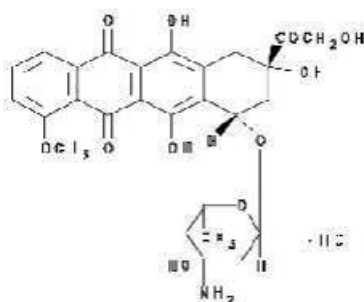
c- Doxorubicine

- **Nom chimique :** chlorhydrate de (8S :10S)-10[(3-amino-2,3,6-tridéoxy- α -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxynaphthacène-5,12-dione (USAN).

- **Formule moléculaire :** $C_{27}H_{29}NO_{11}HCl$.

- **Masse moléculaire :** 579,98 g/mol.

- **Formule développée :**



- **Pharmacocinétique :**

- **Administration :** l'administration de la doxorubicine se fait par voie intraveineuse.
- **Distribution :** elle est largement distribuée dans les tissus.
- **Métabolisme :** elle est métabolisée dans le foie et convertis-en adriamycinol et plusieurs dérivés aglycones.

- **Excrétion** : la moitié de la dose de doxorubicine est excrétée dans la bile sous forme inchangée alors que 30% de dose est sous forme conjuguée [51].
- **Demi vie** : la demi vie de la doxorubicine est de 8 à 25 minutes, de 1h30 à 10h et de 24h à 48h. L'existence de la deuxième phase de demi-vie est due au métabolisme du médicament au niveau du foie en doxorubicinol, et la troisième phase serait attribuable au relâchement du médicament des sites de liaison dans les tissus [52].
- **Mécanisme d'action** : la doxorubicine est un antytracycline qui a un large spectre d'action, elle possède des mécanismes antinéoplasiques pour induire la mort des cellules cancéreuses.

Le premier mode d'action est que la doxorubicine peut s'intercaler entre les bases de l'ADN, induire le stress oxydatif et inhibe l'activité de la topoisomérase II. Cela est dû à la présence d'un anneau planaire dans la structure de la doxorubicine qui favorise l'intercalation. L'incorporation entre les bases azotées modifie le cadre de lecture lors de la synthèse par les polymérases, ce qui inhibe la synthèse des diverses molécules nécessaires à la survie de la cellule.

Le deuxième mécanisme d'action de la doxorubicine est l'inhibition de la topoisomérase II par la stabilisation du complexe créé entre topoisomérase et l'ADN.

Le troisième mécanisme est la production d'un stress oxydatif. La doxorubicine possède une structure quinone qui peut être oxydée par différentes enzymes afin de former une semiquinone radicalaire. La molécule oxydée réagit avec une molécule d'oxygène pour générer des superoxydes et du peroxyde d'oxygène. Le stress oxydatif causé provoque des dommages à l'ADN, aux membranes cellulaires et la peroxydation des lipides et induit l'apoptose [53].

3.9.1.2 Chirurgie

Après une chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie est la deuxième étape. C'est une exérèse large avec une marge minimale de 2mm [11].

En revanche, la chimiothérapie combinée à la chirurgie [54] afin de réduire la masse tumorale [14][43] et faciliter la résection [43] car la chirurgie seule non combinée à la chimiothérapie favorise le développement du cancer du poumon [54].

3.9.1.3 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique a pour objectif d'évaluer les marges de l'exérèse chirurgicale et l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante. En plus, cet examen permet l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie, et le pourcentage de nécrose tumorale attribuée à la chimiothérapie néoadjuvante. Il permet aussi de classer les patients en bon ou mauvais répondeurs selon la classification de Huvos et Rosen.

Mauvais répondeur :

Grade I : peu ou pas d'effet de la chimiothérapie avec peu ou pas de nécrose tumorale.

Grade II : la réponse est partielle et la masse tumorale atteint 10%.

Bon répondeur :

Grade III : la réponse quasi- complète, pas de cellule viable où 100% de nécrose tumorale.

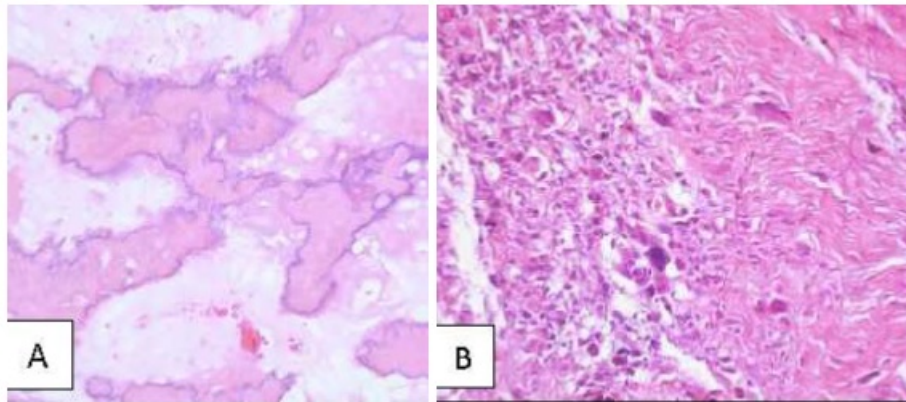


FIGURE. 3.6 – Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Huvos et Rosen.

A : Bon répondeur : absence de cellule tumorale viable réiduelle et présence de la fibrose ou de l'œdème qui remplace les cellules tumorales.

B : Mauvais répondeurs : persistance de cellules tumorales viables [11].

3.9.1.4 D'autres approches thérapeutiques

Les nouvelles approches thérapeutiques visent à cibler le système immunitaire. Ce type de thérapie à montrer des résultats prometteurs dans le traitement des ostéosarcomes. Le tableau suivant résume les différents types des molécules du système immunitaire et leurs effets [10][11].

TABLEAU. 3.2 – Effets des différentes molécules du système immunitaire [10][11].

Molécule	Effet
Utilisation de mifamurtide dans sa forme (muranyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine L-MTP-PE)	Déclenche une réponse inflammatoire, qui active les monocytes et les macrophages.
Interféron INF	Stimule le système immunitaire par son activité angiogénique anti-tumorale. IFN- α -2b inhibiteurs de la croissance des ostéosarcomes.
Inhibition des points de contrôles	Les anticorps anti-PDL1 bloquent PDL1 combiné
immunitaires PDI et son ligand PDL1	avec un traitement anti-CTLA-4

- Rôle des bisphosphates ou anticorps anti- RANKL

Ce type de traitement cible le cercle vicieux entre les ostéoclastes et l'ostéosarcome. Les cellules d'ostéosarcome secrètent des facteurs activateurs de la résorption osseuse, les ostéoclastes dégradent la matrice osseuse permettant la libération de cytokines de facteurs de croissance tels que : TGF- β , IGF-1, Platelet Derived Growth Factor PDGF... Ces facteurs ont la capacité d'activer la prolifération des cellules tumorales.

Cependant, les bisphosphonates ou anticorps RANKL ont une efficacité dans le contrôle de la prolifération des cellules tumorales et le développement des métastases [11]. En plus les bisphosphonates inhibent la croissance de certaines tumeurs en induisant l'apoptose et en inhibant l'angiogenèse par l'inhibition de vascular endothelial growth factor (VEGF) A et le récepteur VEGF [46].

- Role de l'Halofuginone

Halofuginone est une molécule qui a une capacité antitumorale et anti-métastatique dans l'ostéosarcome car elle cible le cercle vicieux par inhibition de la voie de signalisation du TGF- β comme elle a la capacité d'induire l'apoptose de la caspase 3 et elle inhibe l'ostéolyse tumorale et l'angiogenèse [10].

- Les micro RNA

La dégradation des voies de régulation post transcriptionnelles de l'expression-génique favorise les mi RNA (suppresseurs des tumeurs) car ils ont perdus leurs activités et ils participent à la croissance tumorale [14].

Dans l'ostéosarcome, une stratégie thérapeutique a été développée, il s'agit d'une production des anti-RNA qui inhibent les oncomirs surexprimés [43].

CHAPITRE 4

Le sarcome d'Ewing

4.1 Description

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse rare [55]. C'est une tumeur osseuse primitive maligne après l'ostéosarcome [13][56]. Cette tumeur est très fréquente dans la période néonatale car elle se présente au niveau cutané sous forme du Blueberry muffin baby [57]. Elle touche les enfants et les jeunes adultes [13][54].

Cette maladie est prédominante chez les garçons [58], et elle est rare dans les populations afro-américaines et asiatiques [13].

4.2 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 [54]. 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 [44]. 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 [54].

4.3 Localisation

Le sarcome d'Ewing est localisé dans la zone diaphysaire des os longs, il atteint la zone métaphysaire et particulièrement diaphysométaphysaire [12][44] comme il atteint la zone épiphysaire exceptionnellement avant la fermeture du cartilage de croissance [12]. Il est plus fréquent au niveau du pelvis de la cage thoracique, le fémur, le tibia et l'humérus [54].



FIGURE. 4.1 – Sarcome d'Ewing de la métaphysaire du tibia supérieur chez une fille de 15 ans.

A. Aspect condensant **B.** Aspect en imagerie par résonance magnétique [12].

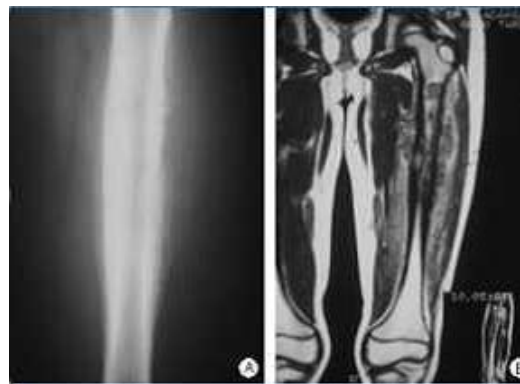


FIGURE. 4.2 – Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur chez un garçon de 9 ans.

A. Aspect typique en radiographie conventionnelle avec réaction périostée en pelure d'oignon **B.** Aspect en imagerie par résonance magnétique.

4.4 Anatomopathologie

Le sarcome d'Ewing est constitué de petites cellules tumorales qui s'agencent au niveau du travée, les cellules sont identiques et arrondies. Le noyau est pourvu de chromatine dense. Les cytoplasmes sont pâles et très peu abondants.

Les cellules sont fragiles à cause du remaniement le plus fréquent, associant à une hémorragie et une nécrose de coagulation. Des cellules plus sombres appelées

dark cells sont présentes dans le sarcome d'Ewing comme second type cellulaire [44].

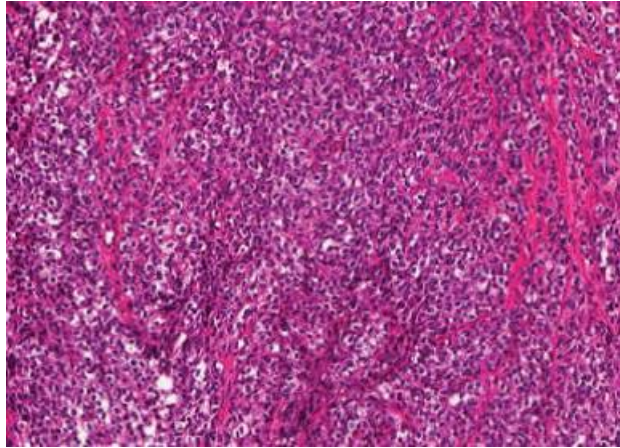


FIGURE. 4.3 – Observation microscopique des cellules du sarcome d'Ewing prolifération dense faite de petites cellules rondes monomorphes HES x400 17.

4.5 Clinique et évaluation des sarcomes d'Ewing

Les symptômes spécifiques du sarcome d'Ewing sont presque absents [59] ce qui entraîne des retards de diagnostic. Par contre, les fractures pathologiques peuvent être à l'origine de la découverte de la tumeur [44].

En effet, le sarcome d'Ewing est caractérisé par une croissance rapide et une destruction massive car cette tumeur est agressive [13] et elle a tendance à rechuter localement et à distance [44].

Ce type de sarcome présente un caractère très ostéolytique et très agressif avec une destruction de la corticale osseuse et des oppositions périostées.

4.6 Biologie tumorale du sarcome d'Ewing

Dans le sarcome d'Ewing, le gène Ewing Sarcoma (EWS) situé sur le chromosome 22 fusionne en amant d'un oncogène Friend Leukemia Virus Integration 1 (FLI-1) situé sur le chromosome 11 [54].

Le gène EWS code pour une protéine qui possède dans sa région N-terminale des répétitions en tandem d'une séquence dégénérée, faiblement homologue à une séquence répétée en tandem, et dans la partie C-terminal elle présente des ARN polymérase II eucaryotes. La partie C-terminale de EWS présente une région ayant une forte analogie avec la structure consensus RNA binding domain connue pour interagir avec l'ARN et ADN simple brin.

Le gène sur le chromosome 11 présente une très forte homologie avec le gène Fli-1 murin, facteur de transcription appartenant à la famille E26 Transformation Specific (ETS). Le produit de ce gène a un site de fixation à l'ADN grâce à la partie C-terminale [60].

L'oncoprotéine EWS-FLI se fixe sur des séquences d'ADN présentant des répétitions du motif GGAA puis elle peut interagir avec des protéines du spliceosome. D'autre part, cette oncoprotéine peut contribuer à la modulation d'épissage alternatif [59].

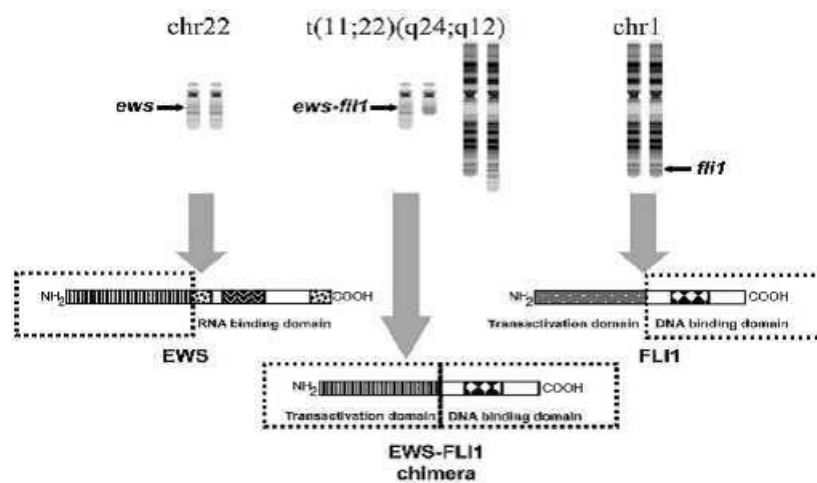


FIGURE. 4.4 – La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1 [9].

EWS- Fli-1 se caractérise par une suractivité qui dérégule les voies de différenciation, la prolifération et la survie cellulaire comme il peut favoriser l'hyper-expression de certains gènes cibles Méthionine Adenosyl Transferase II Beta (MAT2B) qui développe par la suite le sarcome d'Ewing [59].

Il existe d'autres translocations. Le tableau suivant les résume.

TABLEAU. 4.1 – Différentes translocations, gène de fusion correspondants et leurs fréquences [12].

Translocation	Gène de fusion	Fréquence (%)
t(11;22)(q24,q12)	EWS-FR1	85
t(21;22)(q24,q12)	EWS-ERG	10
t(7;22)(q22,q12)	EWS-ETV1	rare
t(17;22)(q12,q12)	EWS-E1AF	rare
t(2;22)(q33,q12)	EWS-WT1	rare

Steven et al 2012 ont décrit les différences dans EWSR1 entre les populations blanches et les populations afro-américaines, leurs études montrent des différences dans l'intron 6 d'EWSR1 avec un allèle contenant moins de séquences répétitives observées chez la population africaine.

4.7 Diagnostic

La biopsie et la première étape de la prise en charge des gens atteints du sarcome d'Ewing [44], le niveau histologique montre la présence de petites cellules rondes avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé alors que le niveau immunohistochimique révèle la présence des marqueurs. Ces derniers sont exprimés sur les cellules du sarcome d'Ewing tels que : CD99 qui est associé aux cellules lymphoïdes, la synaptophysine et le CD57 qui sont issues d'une différenciation neuroectodermique.

D'autres analyses peuvent confirmer le diagnostic : La recherche de la présence du gène de fusion [13]. D'autre part, les enfants atteints du sarcome d'Ewing ont un meilleur pronostic que les adultes [54].

4.8 Traitement

Le traitement du sarcome d'Ewing s'effectue sur trois étapes comme dans le traitement de l'ostéosarcome :

La chimiothérapie néoadjuvante repose sur l'utilisation de cinq agents (Vincristine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide). Puis, la résection chirurgicale de la tumeur locale associée à la radiothérapie et enfin, une chimiothérapie adjuvante associée ou non à la radiothérapie dans le but de diminuer et limiter l'évolution de la tumeur [13].

4.8.1 La radiothérapie

La radiothérapie est post opératoire, elle est utilisée afin de diminuer la récurrence [44].

- Inhibition de la voie mammalin target of rapamycine (mTOR)

La suractivité de mTOR dans la prolifération et la synthèse des protéines de transcription dans le sarcome d'Ewing est inhibée par plusieurs molécules telle que : Rapamycine, Everolimus, Temeserolimus, Ridaforolimus.

- Acide Zolédonique

L'acide Zoledonique 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.

L'acide Zoledonique montre des propriétés antitumorales sur les cellules du sarcome d'Ewing, les cellules accumulent en phase S et le mécanisme indépendant des caspases favorise l'apoptose [61].

- 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 [62]. Il repose sur l'association de la chimiothérapie et l'acide Zolénique afin de limiter les effets secondaires de la Chimiothérapie [63].

Radiothérapie pour le sarcome des tissus mous

En radiothérapie, on a recours à des rayons ou à des particules de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. On l'administre souvent pour traiter le sarcome des tissus mous.

Votre équipe de soins prendra en considération vos propres besoins pour choisir le type de radiothérapie, la dose à administrer, la façon de le faire et l'horaire à suivre. Vous pourriez aussi recevoir d'autres traitements [63].

- Avant la chirurgie

Dans le cas d'une grosse tumeur ou d'une tumeur difficile à enlever, on peut administrer une radiothérapie avant la chirurgie, avec ou sans chimiothérapie. C'est la radiothérapie néoadjuvante, ou préopératoire. Une radiothérapie administrée avant la chirurgie peut détruire toutes les cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur principale et qui se trouvent dans un tissu voisin. Cela signifie qu'ont enlevé moins de tissu normal autour de la tumeur lors de la chirurgie et que la fonction et l'apparence sont moins affectées. Cela signifie parfois que la tumeur est plus facile à enlever. Cela réduit aussi le risque de réapparition, ou récurrence, de la tumeur après le traitement. La taille de certains types de sarcomes sera également réduite. On parle alors de régression du sarcome [61].

- Après la chirurgie

On peut administrer une radiothérapie après la chirurgie, avec ou sans chimiothérapie, pour détruire les cellules cancéreuses qui restent et réduire le risque de réapparition, ou récurrence, du cancer. C'est la radiothérapie adjuvante [63].

- Traitement principal

On administre parfois la radiothérapie comme traitement principal du sarcome des tissus mous : quand une tumeur est très sensible à la radiation ou qu'elle se trouve dans une région où on ne peut pas faire de chirurgie sans danger par exemple. On peut aussi avoir recours à la radiothérapie comme traitement principal des personnes qui ne sont pas en assez bonne santé pour subir une chirurgie. L'administration d'une radiothérapie seulement n'engendre pas les mêmes bienfaits qu'une radiothérapie associée à une chirurgie.

Quand on administre une radiothérapie comme traitement principal, cela signifie habituellement que le cancer ne peut pas être guéri. La radiation peut contrôler la tumeur pendant un certain temps. Elle peut aussi soulager la douleur ou maîtriser d'autres symptômes d'un sarcome des tissus mous avancé. On parle alors de radiothérapie palliative [61].

PARTIE II

Partie Pratique

1 Matériel et Méthode

- Objectifs

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

- Nature de l'étude

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

- Echantillonnage

L'étude rétrospective se base sur le traitement de 320 dossiers au service d'orthopédie du CHUC.

- Période d'étude

Notre étude s'était étendue sur une période de 3 mois (du 03 Mars 2024 à 3 Mai 2024).

- Population d'étude

L'étude a été portée sur les patients porteurs de tumeur osseuse.

- Les critères d'inclusion

Ils étaient inclus dans notre étude tous les patients vus au service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital, qui présentaient une tumeur osseuse.

- Les critères d'exclusion

Notre étude a trouvé des malades aux dossiers incomplets, des malades ayant été perdus de vue et des malades qui sont évacués à l'extérieur.

- Collecte des données

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

- Traitement et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels Excel 2016 et Microsoft Word 2016.

2 Résultats

2.1 Résultats relatifs à l'étude rétrospective

Dans cette première partie, nous visons à explorer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et traitements des tumeurs osseuses au niveau du CHU Constantine.

2.1.1 Variation de la tumeur osseuse en fonction d'âge et le sexe

La figure 5 montre que la tumeur osseuse est plus courante chez les individus de moins de 20 ans, avec une prédominance masculine.

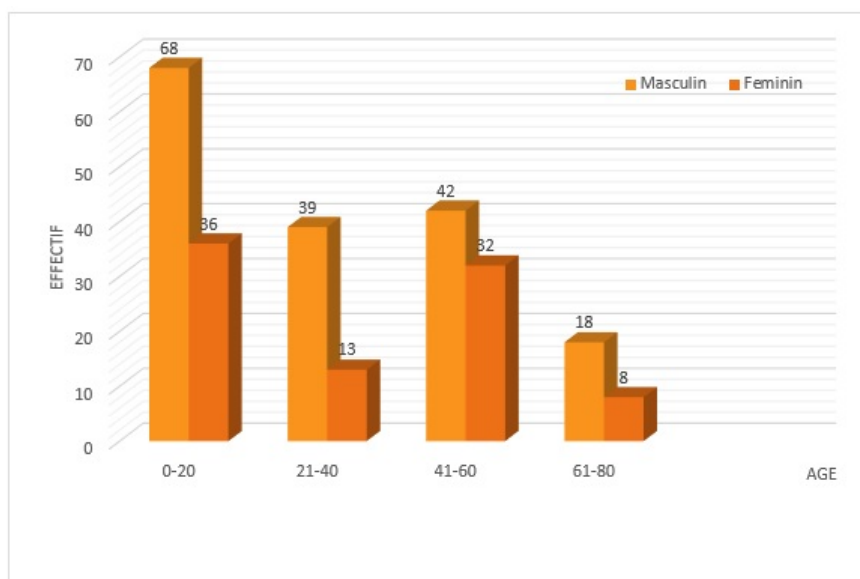


FIGURE. 5 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe.

2.1.2 Variation de la tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur

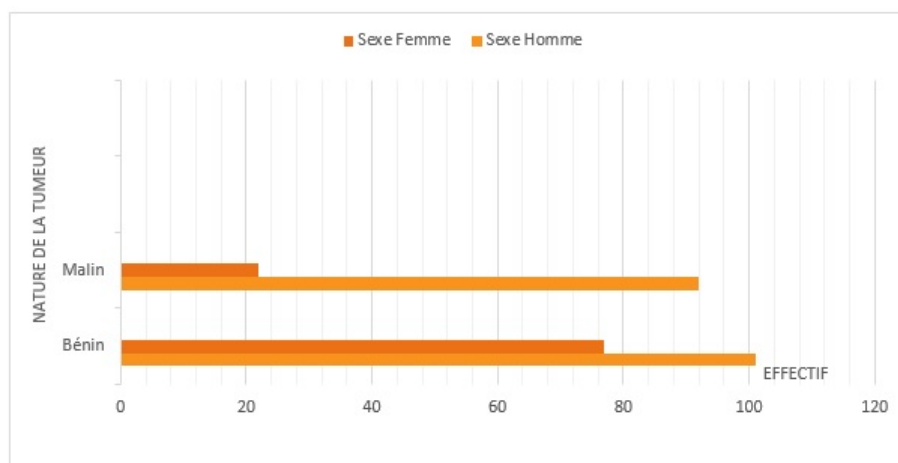


FIGURE. 6 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur.

Chez les deux sexes, la tumeur bénigne est plus courante, avec une fréquence masculine supérieure à celle féminine.

2.1.3 Variation de la tumeur osseuse selon l'âge et la nature de la tumeur

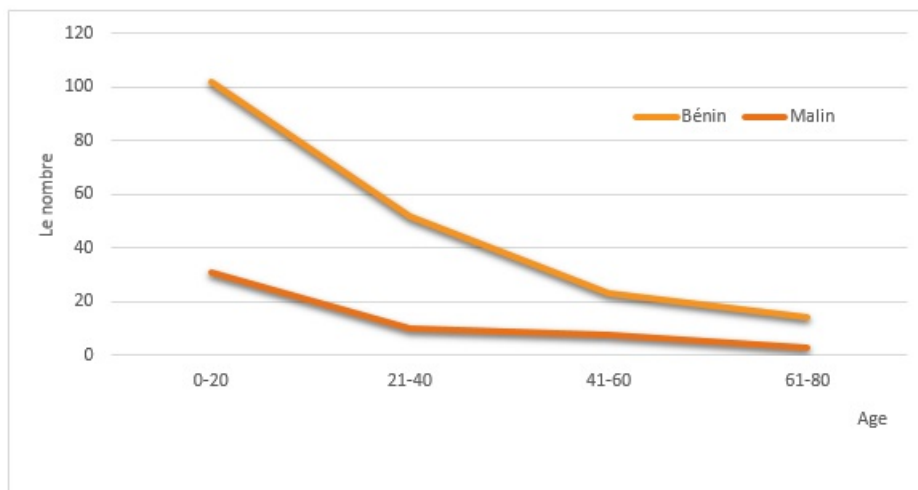


FIGURE. 7 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse.

La tumeur osseuse est plus fréquente chez les sujets de moins de 20 ans et moins fréquente chez les adultes. Par ailleurs, la présence de tumeur bénigne est plus courante que celle de tumeur maligne.

2.1.4 Variation de la tumeur osseuse selon la profession

Selon la figure 8, on observe une prévalence plus élevée de tumeur osseuse chez les personnes scolarisées, puis chez les fonctionnaires. Elle est assez courante chez les marchands.

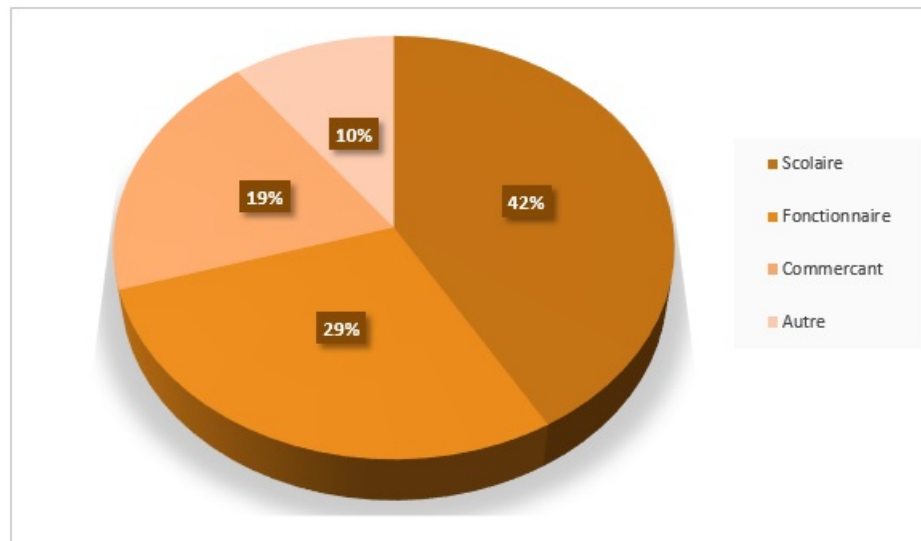


FIGURE. 8 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession.

2.1.5 Variation de tumeur osseuse selon les symptômes

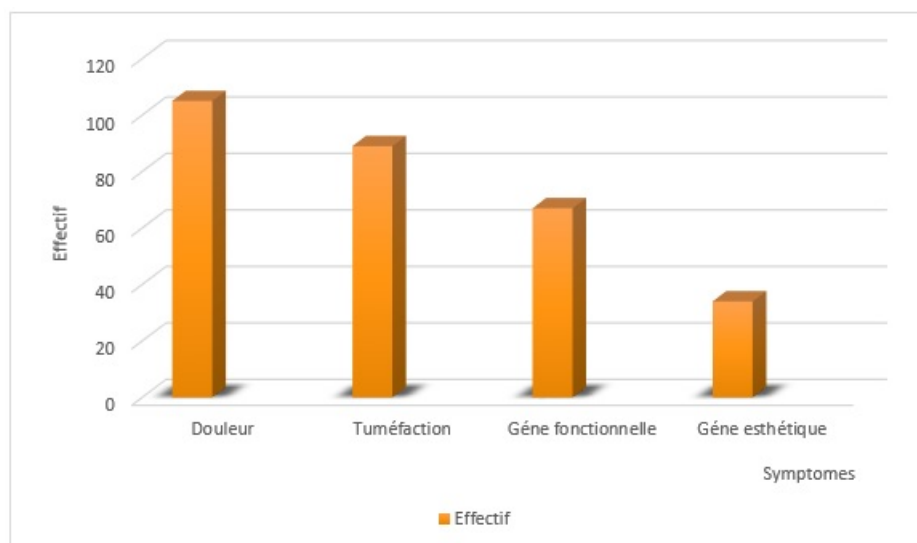


FIGURE. 9 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation.

Les individus présentant des signes de douleur sont les plus affectés par la tumeur osseuse. Les autres signes tels que la tumeur osseuse et les gênes fonctionnels sont également présents, mais avec un taux moins fréquent que le motif de consultation de douleur. La gêne esthétique est moins fréquente que les autres raisons de consultation.

2.1.6 Variation de la tumeur osseuse selon la localisation de la tumeur

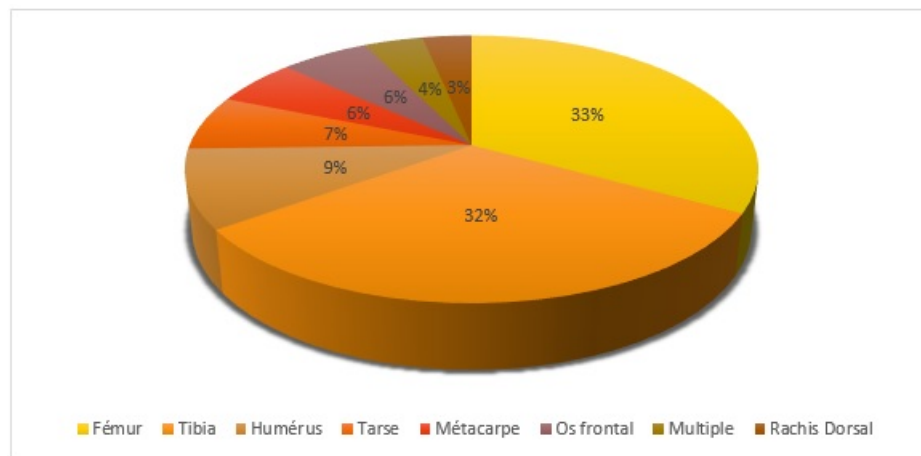


FIGURE. 10 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur.

La tumeur osseuse affecte principalement le fémur et le tibia, représentant en moyenne 32,5% du siège de la tumeur. En revanche, la tumeur osseuse affecte moins l'humérus, le tarse, le métacarpe, l'os frontal et le rachis dorsal ; leur fréquence varie de 3% à 9%.

2.1.7 Variation de la tumeur osseuse selon le mode de début

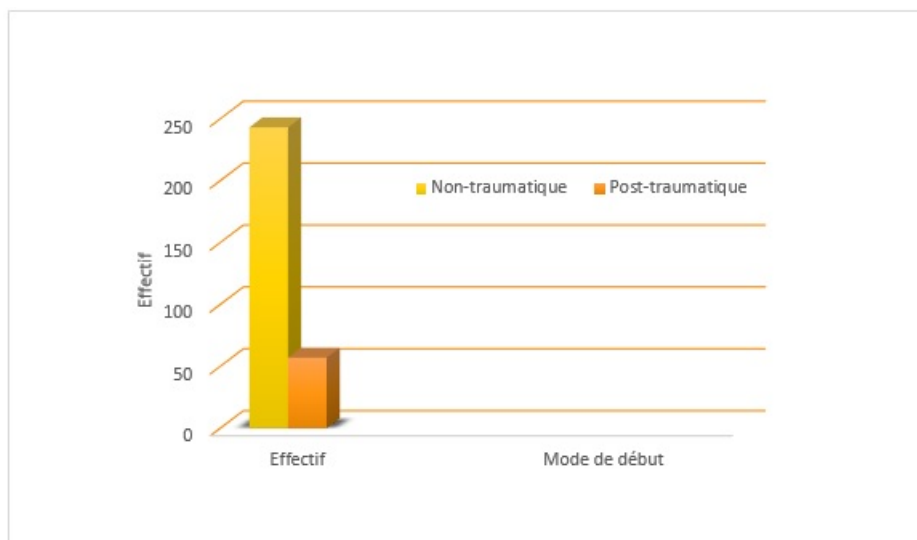


FIGURE. 11 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début.

La figure 11 montre que le mode de début non-traumatique est plus élevé que le mode de début post traumatique dans la tumeur osseuse.

2.1.8 Variation de la tumeur osseuse selon le type radiologique

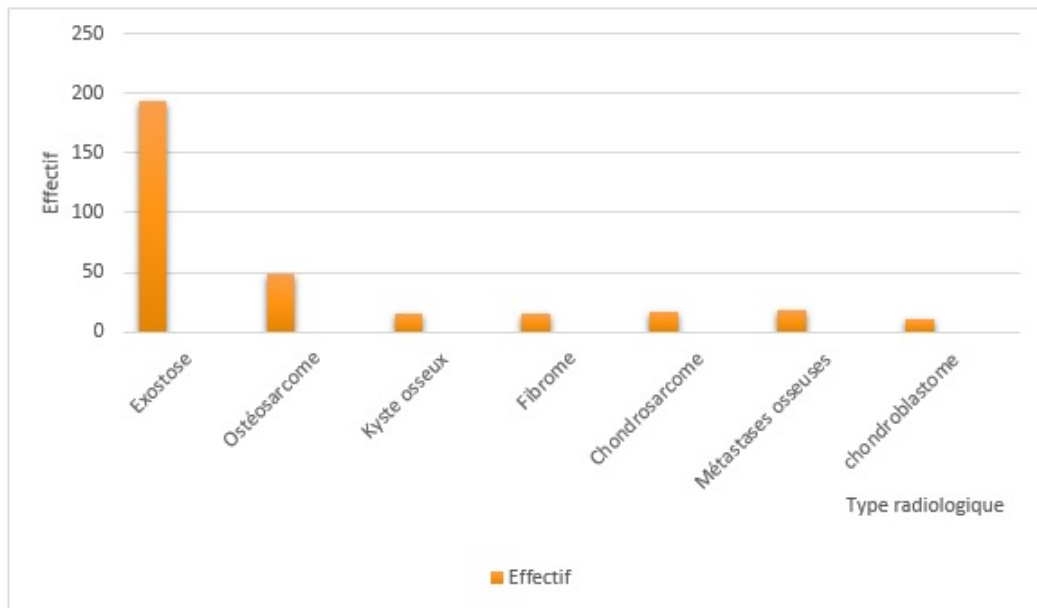


FIGURE. 12 – Répartition des patients présentant une tumeur selon le type radiologique.

Dans la figure 12, l'exostose présente l'effectif le plus élevé puis l'ostéosarcome. Par ailleurs, le chondrosarcome, le kyste osseux, le fibrome, les métastases osseuses et le chondroblastome sont les moins touchés.

2.1.9 Variation de la tumeur osseuse selon les résultats anatomopathologique

Selon la figure 13, l'ostéome bénin et l'ostéosarcome malin représentent un taux élevé par rapport aux ostéosarcome bénin et chondrosarcome malin. En plus, les métastases osseuses sont moins fréquentes que le chondrosarcome et l'ostéosarcome.

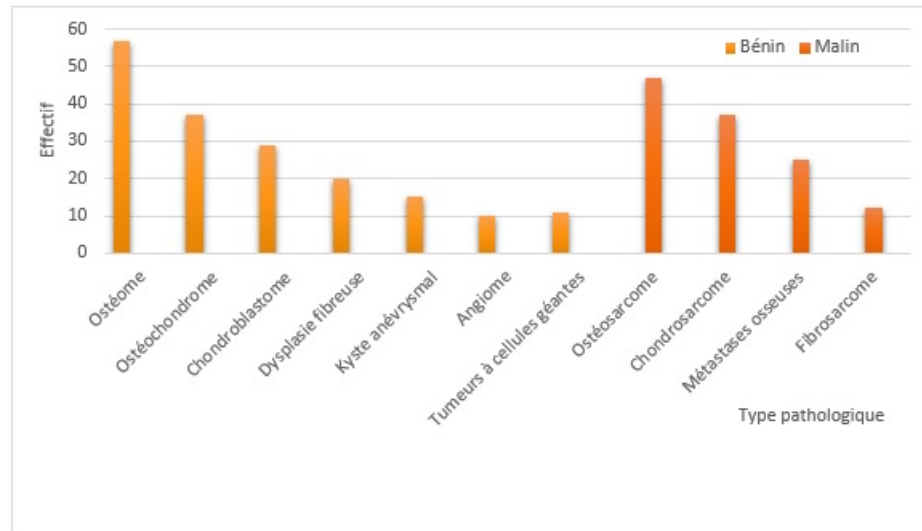


FIGURE. 13 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats Anato-mo-pathologiques.

2.1.10 Variation de la tumeur osseuse selon les analyses biologiques

Selon la représentation graphique 14, les patients ayant une sédimentation accélérée sont les plus affectés par la tumeur osseuse. Les individus ayant une faible concentration d'hémoglobine sont moins affectés par la tumeur osseuse. Tandis que les individus présentant une Phosphatase alcaline (PHA) élevée sont peu affectés par la tumeur osseuse.

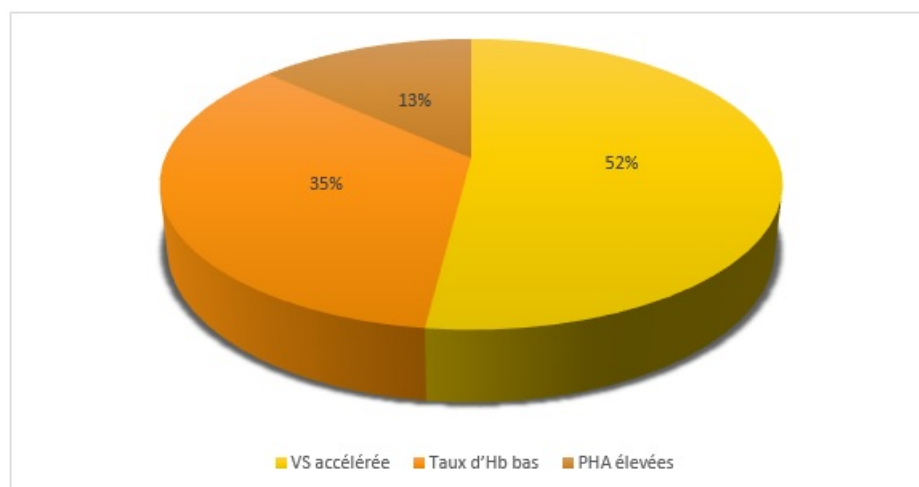


FIGURE. 14 – Répartition des patients présentant de la tumeur osseuse selon les résultats de la biologie.

2.1.11 Variation de la tumeur osseuse selon la thérapie

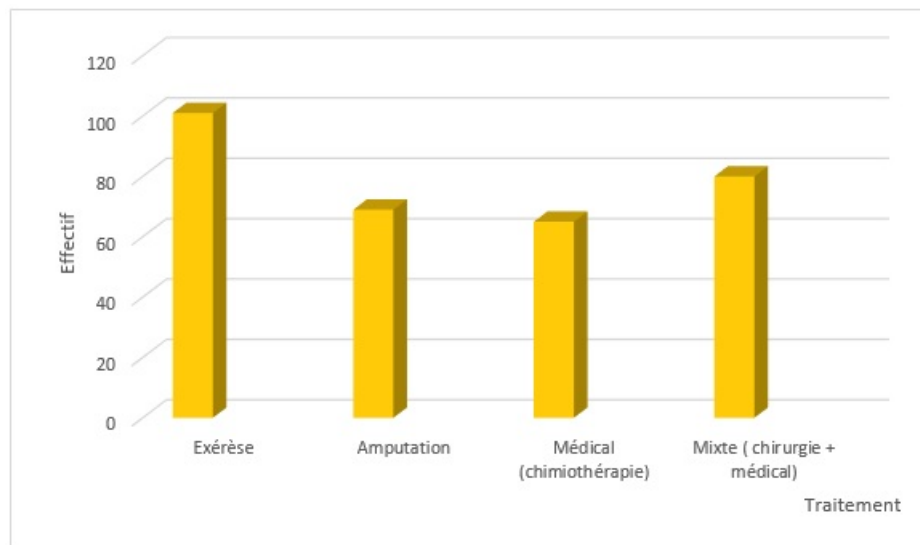


FIGURE. 15 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie.

Les personnes qui ont subi une exérèse sont plus touchées que les personnes qui ont subi une amputation ou une chimiothérapie. Par ailleurs, les personnes qui ont subi un traitement mixte : chirurgie et médical sont plus touchées par la tumeur osseuse que celles qui ont subi une chimiothérapie ou une amputation.

2.1.12 Variation de la tumeur osseuse selon les complications postopératoire

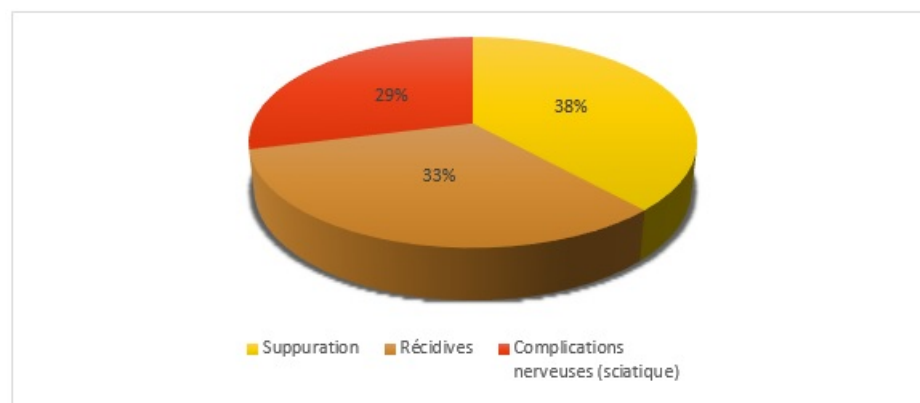


FIGURE. 16 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post-opératoire.

La figure 16 montre que les gens qui ont subi une suppuration sont plus touchés que les personnes qui ont subi une récurrence. Les personnes qui ont des complications nerveuses² présentent un taux élevé de la tumeur osseuse mais ce taux reste inférieur par rapport aux personnes présentant les suppurations et récurrences.

- **Complications nerveuses :** Le nerf le plus souvent atteint est le nerf médian au niveau du canal carpien par contusion lors du traumatisme ou par compression due à l'hématome fracturaire. Cette complication est plus fréquente dans les fractures à déplacement antérieur.

2.1.13 Variation de la tumeur osseuse selon l'évolution post thérapeutique

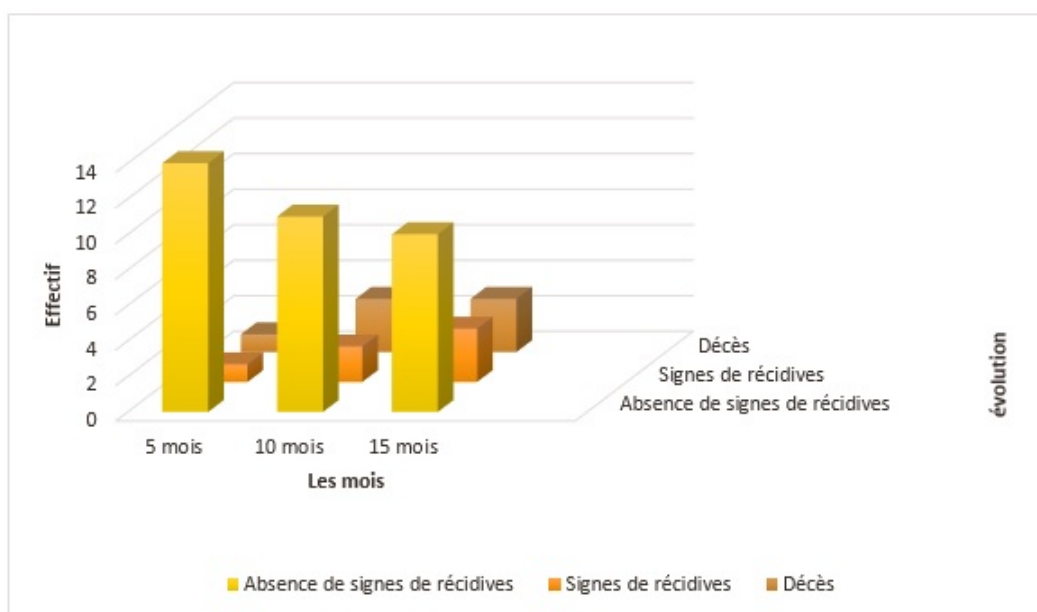


FIGURE. 17 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique.

D'après la figure 17, 14 patients sur 16 ne montrent aucun signe de récurrence après 5 mois de traitement post-thérapeutique : un seul patient présente les symptômes de récurrence. Après un traitement post-thérapeutique de 10 mois, sur 16

patients, 11 ne montrent aucun signe de récurrence, tandis que seuls 2 patients manifestent ces symptômes. Après 15 mois, parmi les 16 patients, 10 n'ont aucun signe de récurrence, ce taux s'est produit chez 3 patients, dont 3 ont décédé.

2.1.14 Variation de la tumeur osseuse selon les métastases osseuses

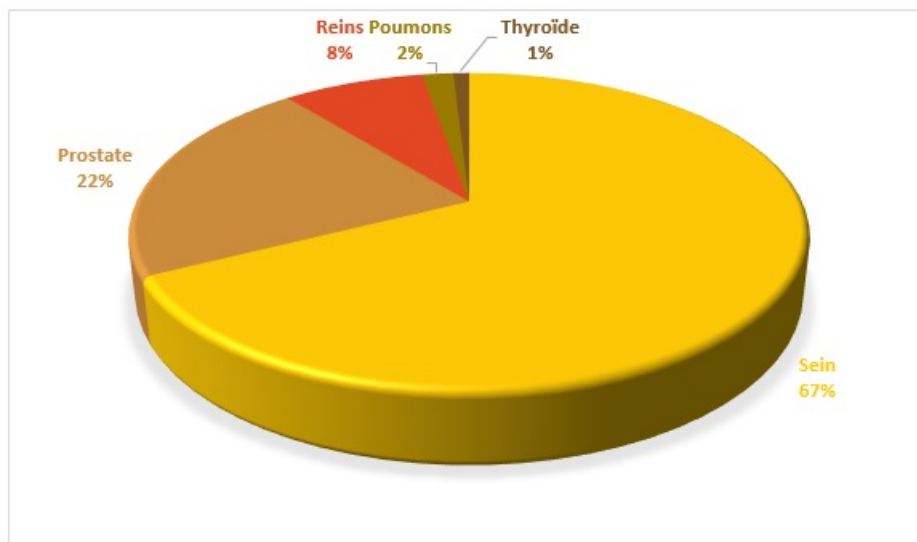


FIGURE. 18 – Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon métastases osseuses.

La métastase osseuse est présente chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Une métastase osseuse est également observée chez les hommes atteints de cancer de prostate, mais elle est moins fréquente que chez les femmes. Le taux de métastase osseuse n'est pas élevé chez les personnes atteintes de cancer des reins, des poumons et de la thyroïde.

2.2 Résultats relatifs à l'étude des gènes

2.2.1 Mutation du gène d'ostéosarcome

```

LOCUS       AF142580     659 bp     mRNA     linear     EST 10-AUG-1999
DEFINITION  AF142580 Homo sapiens osteosarcoma differential display Homo
              sapiens cDNA, mRNA sequence.
ACCESSION   AF142580
VERSION     AF142580.1
DBLINK      BioSample : SAMN00156856
KEYWORDS    EST.
SOURCE      Homo sapiens (human)
  ORGANISM  Homo sapiens
              Eukaryota ; Metazoa ; Chordata ; Craniata ; Vertebrata ; Euteleostomi ;
              Mammalia ; Eutheria ; Euarchontoglires ; Primates ; Haplorrhini ;
              Catarrhini ; Hominidae ; Homo.
REFERENCE   1 (bases 1 to 659)
AUTHORS     Yin,J., Fan,Q. and Long,H.
TITLE       Molecular cloning of tumor metastasis related genes from human
              osteosarcoma cells by mRNA differential display
JOURNAL     Unpublished
COMMENT     Contact : Yin, Jianning
              Orthopedic
              Tong Du Hospital
              Xi'an, Shannxi 710038, P.R. China
              tumor metastasis-related.
FEATURES   Location/Qualifiers
  source    1..659
              /organism="Homo sapiens"
              /mol_type="mRNA"
              /db_xref="taxon :9606"
              /tissue_type="osteosarcoma"
              /clone_lib="SAMN00156856 Homo sapiens osteosarcoma
              differential display"
ORIGIN
1 tggagaaagg aagagccgtg aagaaccaga tagcactgtg ggaccagctc ttggaaggaa
61 ggatcaaaact acaaaaagct ctgttgacca ccaaccagct tcctcaacca gatgttttcc
121 cattgttcaa ggacaaaggt ggcccagaat tttccagtgc cctgaaaaat agtcacaagg
181 cacttaaagc attgttgagg tcattggtag gtcttcagga agagttgctt ttccagtacc
241 cagacactag atatctagta gatgggacaa agcccaatgc gggaagtgtg gagatttcta
301 gcgaagatga tgagctggtg gaagagaaga agcagcaacg aagaagggtc cctgcaaaga
361 ggaagctgga gatggaggac tatcccagct tcatggcaaa gcgctttgcc gactttacag
421 tctacaggaa cgcacactt cagaaatggc acgataagac caaactggct tctggaaaac
481 tggggaaggg ttttggtgcc tttgaacgct caatcttgac tcagatcgac catattctga
541 tggacaaaga gagattactt cgaaggacac agaccaagcg ctctgtctat cgagttcttg
601 gcaaacctga gccagcagct cagcctgtcc cagagagttt gccaggggaa cggagatc

//

```

2.2.2 Mutation du gène d'Ewing sarcome

LOCUS	NR_026949	2527 bp	RNA	linear	PRI 14-DEC-2022
DEFINITION	Homo sapiens Ewing sarcoma associated transcript 1 (EWSAT1), long non-coding RNA.				
ACCESSION	NR_026949	XR_243093			
VERSION	NR_026949.1				
KEYWORDS	RefSeq.				
SOURCE	Homo sapiens (human)				
ORGANISM	Homo sapiens Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo.				
REFERENCE	1 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	He X, Chen J, Zhou J, Mao A, Xu W, Zhu H, Pan Q, Zhao Y, Zhang N, Wang L, Wang M, Liu Z, Zhu W and Wang L.				
TITLE	LncRNA-EWSAT1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via activation of the Src-YAP signaling axis				
JOURNAL	FASEB J 36 (12), e22663 (2022)				
PUBMED	36421017				
REMARK	GeneRIF : LncRNA-EWSAT1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via activation of the Src-YAP signaling axis.				
REFERENCE	2 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	Cui S, Yang CL and Chen DY.				
TITLE	LncRNA EWSAT1 Regulates the Tumorigenesis of NSCLC as a ceRNA by Modulating miR-330-5p/ITGA5 Axis				
JOURNAL	Biochem Genet 59 (6), 1441-1456 (2021)				
PUBMED	33928467				
REMARK	GeneRIF : LncRNA EWSAT1 Regulates the Tumorigenesis of NSCLC as a ceRNA by Modulating miR-330-5p/ITGA5 Axis.				
REFERENCE	3 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	Tao SC, Huang JY, Wei ZY, Li ZX and Guo SC.				
TITLE	EWSAT1 Acts in Concert with Exosomes in Osteosarcoma Progression and Tumor-Induced Angiogenesis : The 'Double Stacking Effect'				
JOURNAL	Adv Biosyst 4 (9), e2000152 (2020)				
PUBMED	32803878				
REMARK	GeneRIF : EWSAT1 Acts in Concert with Exosomes in Osteosarcoma Progression and Tumor-Induced Angiogenesis : The "Double Stacking Effect".				
REFERENCE	4 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	Zhou Q, Xie Y, Wang L, Xu T and Gao Y.				
TITLE	LncRNA EWSAT1 upregulates CPEB4 via miR-330-5p to promote cervical cancer development				
JOURNAL	Mol Cell Biochem 471 (1-2), 177-188 (2020)				
PUBMED	32556917				
REMARK	GeneRIF : LncRNA EWSAT1 upregulates CPEB4 via miR-330-5p to promote cervical cancer development.				
REFERENCE	5 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	Zhang R, Li JB, Yan XF, Jin K, Li WY, Xu J, Zhao J, Bai JH and Chen YZ.				
TITLE	Increased EWSAT1 expression promotes cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer				
JOURNAL	Eur Rev Med Pharmacol Sci 22 (20), 6801-6808 (2018)				
PUBMED	30402843				
REMARK	GeneRIF : Increased EWSAT1 expression promotes cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells.				
REFERENCE	6 (bases 1 to 2527)				
AUTHORS	Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huica I, Nastase A, Socolov DG, Stanescu AD, Dima SO, Bacalbasa N and Plesa A.				

TITLE LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia
 JOURNAL J Cell Mol Med 21 (12), 3787-3794 (2017)
 PUBMED 28767188
 REMARK GeneRIF : HPV-positive cervical neoplasia patients exhibit significantly reduced LINC01101 and LINC00277 expression levels.
 REFERENCE 7 (bases 1 to 2527)
 AUTHORS Fu X, Zhang L, Dan L, Wang K and Xu Y.
 TITLE LncRNA EWSAT1 promotes ovarian cancer progression through targeting miR-330-5p expression
 JOURNAL Am J Transl Res 9 (9), 4094-4103 (2017)
 PUBMED 28979684
 REMARK Publication Status : Online-Only
 REFERENCE 8 (bases 1 to 2527)
 AUTHORS Sun L, Yang C, Xu J, Feng Y, Wang L and Cui T.
 TITLE Long Noncoding RNA EWSAT1 Promotes Osteosarcoma Cell Growth and Metastasis Through Suppression of MEG3 Expression
 JOURNAL DNA Cell Biol 35 (12), 812-818 (2016)
 PUBMED 27860482
 REMARK GeneRIF : EWSAT1 promotes osteosarcoma cell growth and metastasis through suppression of MEG3 expression.
 REFERENCE 9 (bases 1 to 2527)
 AUTHORS Song P and Yin SC.
 TITLE Long non-coding RNA EWSAT1 promotes human nasopharyngeal carcinoma cell growth in vitro by targeting miR-326/-330-5p
 JOURNAL Aging (Albany NY) 8 (11), 2948-2960 (2016)
 PUBMED 27816050
 REMARK GeneRIF : Collectively, our data revealed that EWSAT1 promotes nasopharyngeal carcinoma cell growth in vitro through up-regulating cyclin D1 partially via 'spongeing' miR-326/330-5p clusters.
 REFERENCE 10 (bases 1 to 2527)
 AUTHORS Marques Howarth,M., Simpson,D., Ngok,S.P., Nieves,B., Chen,R., Siplashvili,Z., Vaka,D., Breese,M.R., Crompton,B.D., Alexe,G., Hawkins,D.S., Jacobson,D., Brunner,A.L., West,R., Mora,J., Stegmaier,K., Khavari,P. and Sweet-Cordero,E.A.
 TITLE Long noncoding RNA EWSAT1-mediated gene repression facilitates Ewing sarcoma oncogenesis
 JOURNAL J Clin Invest 124 (12), 5275-5290 (2014)
 PUBMED 25401475
 REMARK GeneRIF : data reveal that EWSAT1 is a downstream target of EWS-FLI1 that facilitates the development of Ewing sarcoma via the repression of target genes.
 COMMENT VALIDATED REFSEQ : This record has undergone validation or preliminary review. The reference sequence was derived from BX493526.1, AK091087.1, AC027088.8 and AA843716.1.
 On Aug 31, 2013 this sequence version replaced XR_243093.1.
 ##Evidence-Data-START##
 Transcript exon combination :: AK091087.1 [ECO :0000332]
 RNAseq introns :: single sample supports all introns
 SAMEA2151119 [ECO :0000348]
 ##Evidence-Data-END##
 PRIMARY REFSEQ_SPAN PRIMARY_IDENTIFIER PRIMARY_SPAN COMP
 1-12 BX493526.1 2-13
 13-1072 AK091087.1 1-1060
 1073-1174 AC027088.8 22866-22967 c
 1175-1561 AK091087.1 1163-1549
 1562-2138 AC027088.8 19569-20145 c
 2139-2510 AK091087.1 2127-2498
 2511-2527 AA843716.1 1-17 c

```

FEATURES             Location/Qualifiers
source               1..2527
                    /organism="Homo sapiens"
                    /mol_type="transcribed RNA"
                    /db_xref="taxon :9606"
                    /chromosome="15"
                    /map="15q23"
gene                1..2527
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /note="Ewing sarcoma associated transcript 1"
                    /db_xref="GeneID :283673"
                    /db_xref="HGNC :HGNC :26596"
                    /db_xref="MIM :616492"
ncRNA               1..2527
                    /ncRNA_class="lncRNA"
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /product="Ewing sarcoma associated transcript 1"
                    /db_xref="GeneID :283673"
                    /db_xref="HGNC :HGNC :26596"
                    /db_xref="MIM :616492"
exon                1..527
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /inference="alignment :Splign :2.1.0"
exon                528..727
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /inference="alignment :Splign :2.1.0"
exon                728..1403
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /inference="alignment :Splign :2.1.0"
exon                1404..2527
                    /gene="EWSAT1"
                    /gene_synonym="LINC00277; NCRNA00277; TMEM84"
                    /inference="alignment :Splign :2.1.0"
ORIGIN
1 agaccatttc ctacaactat ggctgtctg agtctctgagc cagcagagct cagccacag
61 cacctgcacc cgtttctgc tctgcacac aagggctctg tgcattccgc atccaggtg
121 gccctctctc tctggagga ttcttttca ggctgtcca gagactttgc agcacagcat
181 ccttctctta tttctctctg caacatctct gctgaagctc tattgctttt ggcaactctt
241 ccgtctatth tgtggtttag gtgtctccta cttttactaa aaatggaatt tgtgtttta
301 tcgetcaagt ctttttctt tttggattac ttccagaaaa tgaagggagg gtactaact
361 ttatgccatc ttcaaaccag aagatcttag attagtaaga tcatgttggc catggcatgg
421 agaatgggct ggaggtggag agactggagg ttggaagtcc agttaggaga ttgctcctgc
481 gctggggagt tgggttagg acagaagatc caagacgcgt ttcagagagc ccctcttctt
541 gggcctgcga ttctcacct ggaagggaga agagtggact tctgcttag agaacacctt
601 ggtaaactct ttgtggttcc tgcctatgaga aggtgtgcag cttagggaaa aagcctgtga
661 gctctggaat cagatggaac tggatatgaa ttccattta gtgcttgttg gattaaatgt
721 gatgctactt ctccagccg aaagaataaa actggtaaga ggaagggaaa tgcagcctca
781 gtaaggaggc ctccattctg gaagggcttc ccaggcccag agaagggaga aagtaatttg
841 gaaccacca agtattggtg atgccaggcc tcacctacc ctgggatat ttgaatctca
901 aaaagggagc atgggaatct gacaaagcac ttgcatgtat aaagaactcc tccaatcaa
961 caaggcaaaa acctcattag atacataggc aaaaacctca gaagagccac atcacaagg
1021 agcacctcca aatggccaag aagcatatga aaatatgttc aatctcatta gccacaggg
1081 aattcaaatt agaactacac caggatggct gaaagtgcaa agactgacaa tatcaagggc
1141 tgggtgggat gcagaacaac tgaactctc ctatgcactg cggaaggggt aaattaatac
1201 cgcccctttg gaagaacagt ttagaagcat cactaaagct gaatatattc atgcctactc
1261 cggaaatctc gagccaggt atatatctaa cagaagtttg tttataaagg caccaaaagt
1321 caattacaca agatacaaga atgttcatag tagagccgtt tgtattagtc ataaactgga

```



```
1381 aaccaccaa atgcccata gtgtggctcc ctttgaagaa ctgccttggg gttcatgtt
1441 cagcatcaaa cagggatgga agatgcatct tgcttttagca gcaggagcct ggaaagcagc
1501 tgaagccctg gaggtgctt ggcacacaga atcttgtgct gagcccggag cacaatggga
1561 gcgggctggc ggggtgggtt cacagctgga ctgggagcag cagacataca ggccgtaggc
1621 acagacatat aaagacagtc atcgagattg caggatgcct gagagcacag actctcat
1681 gcacaaatac gtgcatgac gccagtgtgc atccagacag ccccatgac atgcacagc
1741 atgcacacat gtgatgtgta catagatgga cacatgtcta tgcccacaaa cactgcagag
1801 acacagaagt gtctggcaag gaacactatt ttgtcctcaa ttttctgcca gtgagagtct
1861 actgactcca tctctgaaat gtcttactt attgtccctc ttctccact gcaccacac
1921 cctagtccct gaaactcca ccgagacccc tgggcaatag caaagtctgc acaggattcc
1981 tgctccgct ctaccccacc ctaagccca tctacatgc aagagcagga gttatctggg
2041 tatcaagcaa atctgaccac atcacctccc cactgcttaa aacctttcc tacaggatga
2101 agttgaaatc acttgacatc ccatataagg cccttgactg tctggcatca gccatagtct
2161 ggcctcaggc cctggcatgg agtcccctgg actcagtgtc ctggctgagg gcctccagga
2221 tgaagatacc ctgtgcaaag cctcacactt ttgtgttgc tgggctcact gtgtgaaat
2281 ccctectccc tcttccacc ttcctatgc tgaactgcca ctctccac ctccatggcc
2341 agctaagcca acacctccc acttctctc gacaaccag gcacagccac tgacctgtcc
2401 catggctgtc acagccctt ctgggctct caatggtatc attgtcact gtgtgctcat
2461 gagcctctgc cactcaact caagcacatc aaataaagag ctcaaacat atcgatact
2521 caacaaa
```

//

3 Discussions

3.1 Aspects épidémiologiques

Les tumeurs osseuses malignes forment des entités fortes. La tumeur la plus courante des tumeurs malignes primitives est l'ostéosarcome.

Le risque d'ostéosarcome est plus élevé chez les enfants âgés de 8 à 15. La majorité masculine est prédominante [29].

Dans notre étude, on observe une prévalence des tumeurs osseuses chez les enfants âgés de 0 à 20 ans, avec une moyenne de 12 ans, avec une prédominance masculine. Les patients scolarisés sont à 42% de plus que les autres patients. Cela explique la fréquence et le pic d'âge des enfants et les jeunes adultes touchés par la tumeur osseuse.

Les ostéosarcomes sont principalement localisés au genou à 87,5%, des cas avec au premier plan extrémité inférieure du fémur 81,25% [29].

Dans notre étude, le fémur est le siège de la tumeur osseuse le plus fréquent, il représente 33% des localisations de ce type des tumeurs suivi du tibia de 32%.

La tumeur osseuse la plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes, le

sarcome d'Ewing, est une tumeur agressive qui présente un fort potentiel de métastases [64].

Dans notre étude, le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse maligne, il représente le deuxième pic suivi d'ostéosarcome.

3.2 Aspects diagnostics

Devant la douleur, les patients sont dirigés vers la structure hospitalière de référence, ce motif de consultation est similaire à celui des travaux de Magali HERNANDEZ20 en 2013.

Selon les travaux menés par Oumar Ndour et al en 2013, le motif de la consultation est l'augmentation significative du volume de tuméfaction [29].

Dans notre étude, la majorité des patients consultent en raison de douleurs, suivies de tuméfaction.

Il existe de nombreux modes de découverte et des motifs de consulter. Par ailleurs, la présentation clinique des tumeurs osseuses n'est pas spécifique. Les symptômes les plus courants sont la douleur, l'enflure et l'inconfort général [29].

Selon nos études, les gênes fonctionnelles et les gênes esthétiques sont également inclus dans le motif de consultation.

C'est la raison pour laquelle les analyses biologiques sont nécessaires. Grâce à l'emploi de marqueurs osseux dans les tumeurs malignes permet un diagnostic précoce et d'entamer rapidement le traitement.

Les résultats biologiques de notre étude indiquent que la vitesse sédimentation accélérée est plus élevée chez les patients atteints de tumeur osseuse. Par conséquent, la diminution du taux d'hémoglobine qui est due à la perturbation de la fonction hématopoïétique du tissu osseux.

En revanche, les tumeurs osseuses sont plus fréquentes chez les patients non traumatisés que chez les patients post-traumatisés.

Les métastases sont provoquées par les micro- environnements de la tumeur.

Ces derniers comprennent des composants cellulaires et non cellulaires. Cependant, la matrice extracellulaire fournit des signaux structuraux de soutien de signalisation aux cellules. Un groupe particulier de molécules associées à la matrice extracellulaire connu sous le nom de protéines matrice cellulaires modulent les aspects multiples de la biologie tumorale, y compris la croissance, la migration, l'invasion, l'angiogenèse et la métastase. Ces protéines sont également importantes pour la fonction normale dans l'os en régulant la formation des os et la résorption osseuse [65].

La grande majorité des tumeurs se métastase vers l'os. L'os est fréquemment le premier site de métastases à distance dans le cancer du sein, avec environ la moitié des patientes ayant des métastases osseuses comme première rechute. La majorité des patients atteints de cancer du sein ou de la prostate présentent une maladie osseuse métastatique. Les métastases osseuses peuvent également être observées dans 15 à 30% des cancers du poumon. Dans le cancer de la thyroïde avancé et le mélanome, les métastases osseuses sont également fréquentes [66].

Les travaux de Claire-Sophie DEVIGNES affirment que les os pourraient affecter le cancer du sein [6].

Dans notre étude, les métastases osseuses sont les plus fréquentes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Il est moins courant de rencontrer cette maladie osseuse métastatique chez les patients atteints de cancer du poumon, du rein ou de la thyroïde.

3.3 Aspects thérapeutiques

Les patients souffrant d'ostéosarcome étaient souvent traités par l'amputation comme thérapie principale et standard [64].

Selon les travaux menés par Magali HERNANDEZ en 2013, l'exérèse le seul traitement efficace.

Dans notre étude, les patients ont été traités de manière variée. La plupart des patients atteints de tumeurs osseuses ont reçu une exérèse, tandis que d'autres ont subi une amputation ou ont reçu un traitement mixte constitué de la chirurgie et

la chimiothérapie.

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

Toutefois, l'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et sa survie, mais il existe de nombreuses complications après l'opération. L'amputation entraîner diverses complications telles que la nécrose de la plaie et l'infection chez les enfants [64]. De plus, le taux de survie diminue au fur et à mesure de la progression post-thérapeutique.

Selon notre étude, les suppurations sont les complications les plus courantes après l'opération. Il y a également des récurrences et des complications nerveuses.

Les signes de récurrence sont absents dans les premiers mois qui suivent le traitement mais ils augmentent après le 10^{ème} et le 15^{ème} mois ce qui augmente aussi le décès chez les patients présentant des tumeurs osseuses.

Conclusion Générale

Le tissu osseux joue un rôle essentiel en raison de ses caractéristiques de rigidité et d'élasticité. Il est constamment renouvelé grâce au processus de remodelage osseux. Il s'agit d'une balance entre la résorption et la formation.

Il est essentiel de procéder au remodelage osseux afin de maintenir l'équilibre phosphocalcique et de s'adapter aux contraintes mécaniques.

Un déséquilibre complet dans cette balance entraîne des maladies.

Les tumeurs osseuses sont des affections sévères qui favorisent l'apparition de tumeurs rares. Elles affectent les enfants et les jeunes adultes, principalement les hommes. Différentes formes de tumeurs malignes primitives existent, l'Ostéosarcome étant la plus courante dans cette tumeur rare. De plus, le sarcome d'Ewing constitue le second type de cette maladie rare.

Il est également crucial d'avoir des caractéristiques cliniques afin de faciliter le diagnostic et de compléter la mise en scène du cancer des os. Dans cette situation, les biomarqueurs osseux jouent un rôle crucial dans la détection des tumeurs osseuses.

Les traitements les plus couramment employés sont l'exérèse et l'amputation, ainsi que la chimiothérapie. Toutefois, de nombreux symptômes secondaires surviennent après le traitement post-opératoire et compromettent la survie des patients.

Bibliographie

- [1] Tortora D. Système squelettique ; principe d'anatomie et de physiologie. Ed Renouveau pédagogique, Québec. P1246, 2007.
- [2] Marieb E. Le système osseux, biologie humaine ; principe d'anatomie et de physiologie(8^{eme}ed). Ed Renouveau pédagogique Inc, Québec. P631, 2008.
- [3] Poirier J. Histologie humaine. Ed. Flammarion, Paris. P250, 1977.
- [4] Andon A, Vassal G, Oberlin O, Hartmann O. Les tumeurs osseuses. Institut Gustave-Roussy, 2004.
- [5] Delepine N. Ostéosarcome. Epidémiologie, classifications actuelles, traitements. 2005.
- [6] Claire Sophie DEVIGNES. Contrôle micro-environnemental des métastases osseuses du cancer du sein. journées jeunes chercheurs en cancérologie. FONDATION ARC pour La recherche sur le CANCER. P26, 2016.
- [7] Samy KABOUCHE. L'intérêt des biomarqueurs osseux dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation des tumeurs osseuses : L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing. PhD thesis, Université des frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 2017/2018.
- [8] Henghe Tian, M.D, Bruce N. Cronstein, M.D. Understanding the mechanisms of action of méthotrexate. Bulletin of the NYU Hospital for joint Diseases. P169, 2007.
- [9] Severine Clavier. Effet Moléculaire du peptide vecteur (R/W)9 sur le phénotype de cellules modèles du sarcome d'Ewing : Etude protéomique. HAL. P35-37, 2016.

-
- [10] Audrey LAMORA. Evaluation du potentiel anti-tumoral des inhibiteurs de la voie de signalisation du TGF- β dans l'ostéosarcome. PhD thesis, Ecole Doctorale Biologie-Santé. Faculté de médecine et pharmacie. Université de NANTES. P1-88, 2015.
- [11] Claire ILLAC-UAUQUELIN. Implication de la voie sphingosine kinase 1/ Sphingosine 1- phosphate dans l'hypoxie intratumorale des osteosarcomes. PhD thesis, Facultés de médecine. Université Toulouse III. PAUL SABATIER. P10-27, 2016.
- [12] Mascard JM Guinerbrière. Sarcome d'Ewing. *Encycl Méd Chir-Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris.* 14-756, P1-6, 2001.
- [13] 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.* PhD thesis, Université de NANTES. P1-69, 2012.
- [14] David MONDERER. Potentiel Thérapeutique de la différenciation mésenchymateuse dans les chondrosarcomes et les ostéosarcomes. PhD thesis, Ecole doctorale Biologie Sante. Ecoles polytechnique de l'université de NANTES. 2013. P33-35. Santé. Université de NANTES. 2014. P57-77.
- [15] Aude SEGALINY. Biologie de l'interleukine-34 et rôle dans la pathologie de l'ostéosarcome. PhD thesis, Faculté Médecine et pharmacie. Ecole doctorale de Biologie Santé. Université de NANTES. P57-77, 2014.
- [16] Heinen G. Le tissu osseux. In heinen E. *Histologie humaine.* Association Royale des Etudiants de médecine 2, 63-94, 2003.
- [17] Sylvie T et al. *Le tissu osseux ; Anatomie et physiologie.* 2ème Ed. Elsevier Masson. 8:301, 2007.
- [18] Chavassieux P, Meunier P. *Histologie et cytologie de l'os normal.* Appareil locomoteur.15, 3-4, 2003.
- [19] Delmas A. *Anatomie humaine, Descriptive topographique et fonctionnelle.* Ed Masson Paris, 1985.
- [20] Heymann D, Lepreux S. *Histologie-bases fondamentale.* Omniscience, 2008.
- [21] Ryckewaert A. *Os et articulation.* Ed flammarion. Paris. 287p, 1975.

- [22] Magnier C, Wendling-Mansuy S, Chabrand P. Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint. *C. R. Mec.* 335 (1). 48-55. 2007.
- [23] Prudhomme C. Anatomie, physiologie, biologie. *j. hydrogeol.*, 10 (1), 205-215. 2002.
- [24] Mosnier J.-F, Lavergne A. Généralités sur les tumeurs. *Campus d'anatomie pathologie.* 7, 10-27, 2005.
- [25] Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *clinchimacta.* 313(1-2), 95-105. 2001.
- [26] Chenu C, Delmas P D. Tissu osseux-régulation locale du remodelage osseux. *Physiologie de l'os EMC. appareil locomoteur.* 24, 3-4. 1994.
- [27] Andon A, Bruguière L, Oberlin O et al. Les tumeurs osseuses. *Médecins référents dans le Département de Pédiatrie*, 2004.
- [28] Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie.* 17(3) : 69-74, 2014.
- [29] Ndour O, Alumeti D, Fall M et al. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU Aristide Le Dantec de Dakar : à propos de 16 cas. *The Pan African Medical Journal*, 14, 104-114, 2013.
- [30] Goldwasser F, Zadegan F, Hannouche D. Tumeurs osseuses primitives. In : *Traité de thérapeutique rhumatologique.* Flammarion Médecine-Sciences. Chap 33, pp.267-91. 2007.
- [31] Debiais F. Clinical and epidemiological data for bone metastases. *Oncologie.* 17, 63-68, 2015.
- [32] Hoerni B, Brugère J, Chauvergne J et al. Les cancers de a de z. *Ed2 Frison-Roche.* 6, 404-409, 2001.
- [33] Basset FR, Nezelof C. Les histiocytoses. *Presse Med.* 1983 ,12 :2809-2814.
- [34] Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, et al. Langerhans cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop.* 2000, 379:231-5.

- [35] Baumgartner I, Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol.* 1997, 28(1) :9-14.
- [36] Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. Giant cell tumor of long bone : a canadian sarcoma group study. *Clin Orthop Relat Res* 397, 248-58, 2002.
- [37] Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases : illusion versus reality. 2006.
- [38] Ray-Coquard I, Blay J-Y. Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes. cours 154, 2006.
- [39] Mazabraud A. Anatomie pathologique osseuses tumorales, Paris, springer verlag, 1994, 109-150, 219-228.
- [40] Huvos A. Ostéogenic sarcoma (2nd ed), Philadelphia, WB Saunders, 85-156. 1991.
- [41] Kalifa C., Oberlin, Contesso et al. Tumeurs osseuse malignes, In : cancer de l'enfant, edition J LEMERLE, Paris :flammarion-medecine sciences, 1989, 481 515. encyclopedie des cancer.
- [42] Meyers P, Heller G, Vlamis V. Ostéosarcome of the extremities : chemotherapy experience at memorial Sloan kettering in ostéosarcome in adolescents and young adults, springer. 1993.
- [43] Daniel Pissaloux. Profils d'expression des micro ARN dans les sarcomes : des données brutes aux applications cliniques. PhD thesis, Ecole Doctorale Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire. Université Claude Bernard-Lyon 1. P30-53, 2014.
- [44] PICARD Laure. Résultats de reconstructions de l'extrémité supérieure de l'humérus après exeresse tumorale maligne chez l'enfant. PhD thesis, Faculté Médecine de Creteil. Université Paris 12 Val-De-Marne. P8-24, 2014.
- [45] Pouillart P, Tomeno B. Historique du traitement des sarcomes osseux. in : Sarcomes osseux. coord f goldwasser refl med oncol 9(2), 6-9. 2005.
- [46] Berengere GOBIN. Approches thérapeutiques des ostéosarcomes par ciblage des activités kinases. PhD thesis, Ecole Doctorale Biologie-Santé. Faculté de Médecine Biologie cellulaire et moléculaire. P1-33, 2013.

- [47] David MONDERER. Potentiel Thérapeutique de la différenciation mésenchymateuse dans les chondrosarcomes et les ostéosarcomes. PhD thesis, Ecole doctorale Biologie Santé. Ecoles polytechnique de l'université de NANTES. P33-35, 2013.
- [48] MC.Carlier, PJ Souquet, P.Bombaron et al. Desoxypyridinoline et gross-lapsTM. interet de ces deux marqueurs de resorption osseuse dans le dépistage des métastases osseuses des cancers bronchiques. immunoanalyse et biologie spécialisée. volume 13. issue 3. May-Juin 1998.
- [49] MONOGRAPHIE DE PRODUIT. Pr Ifosfamide pour injection. Canada. P16. 29 Mai 2015.
- [50] Pharmacologie DCEM3. Chapitre 22 Chimiothérapie anticancéreuse. Strasbourg. L. Monassier 2012. P9-10, .
- [51] MONOGRAPHIE DE PRODUIT. Pr DOXORUBICIN. Pfizer. Canada inc. P22-23. 2014.
- [52] Cathrine Lauzon. Etude des mécanismes de toxicité induite par l'adriamycine et sensibilisation des cellules cancéreuses par le choc thermique. PhD thesis, Université Du Quebec à Montreal. P10-11, Janvier 2008.
- [53] Suzanne Gascon. Développement d'un modèle de suivi en imagerie tep de la cardiothérapie chez la souris. Sherbrooke, Quebec. Canada. P17-18, Fev 2015.
- [54] Roxane Therrien, Jean François Delisle, Gabrielle Ferland et al. Le cancer chez l'enfant. Pharmacotherapie. Canada. 2013, P198-199.
- [55] Asco. sarcome d'ewing à haut risque de rechute : une grande étude internationale établit un nouveau standard de traitement. France. P1-2, 2016.
- [56] Guillaume-Anthony ODRI. Acide Zoledronique Nouvel agent thérapeutique dans le sarcome d'Ewing. PhD thesis, Ecole Doctorale Biologie Santé. Biologie-Médecine-Santé-Cancérologie. Université de NANTES. P5-85, 2014.
- [57] MD VIGNON-PENNAMEN. Tumeurs malignes de l'enfant : urgences et pièges diagnostiques. P12. Paris, 2012.

-
- [58] 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. P5, 2016.
- [59] Olivier SAULNLER. Modulation de l'épissage alternatif par la protéine de fusion EWS-FLI-1 dans le sarcome d'Ewing. PhD thesis, Université Paris DiDeROT. Paris. P1-16, 7.2015.
- [60] médecine/science. Identification des gènes impliqués dans la translocation t(11, 22) caractéristique du sarcome d'Ewing. N° 9 vol 8. P994-995. Novembre 1992.
- [61] Magali HERNANDEZ. Le sarcome d'Ewing chez l'enfant : Presentation d'un cas clinique localise a la Mandibule. PhD thesis, Faculte d'oncologie. Université de Lorraine. P1-118, 2013.
- [62] Valentine Mirman. L'osteoporose : état des lieux, perspective et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. HAL. P42-45, 2012.
- [63] Euro ewing 2012. résumé du protocole. version N° 2. mars 2014. p2-11, .
- [64] Kosei Ando, Marie-Françoise Heymann, Verena Stresing et al. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. MDPI, 2013.
- [65] Timothy N. Trotter, Yang Yang. Matricellular proteins as regulators of cancer metastasis to bone. Author manuscript, 2016.
- [66] R.Rizzoli, J-J Body, M-L Brandi et al. Cancer-associated bone disease. 2013.

Année universitaire : 2023-2024	Présenté par : CHEKIREB Meriem MANAH Rofaida
Les tumeurs osseuses étude rétrospective dans l'est de l'Algérie (Ostéosarcome, tumeur d'Ewing)	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Résumé :</p> <p>Les tumeurs osseuses primaires représentent un enjeu majeur pour la santé de la population. Le sarcome d'Ewing et l'ostéosarcome sont des maladies rares qui affectent les enfants et les jeunes adultes, et résultent d'une altération du processus de remodelage osseux.</p> <p>L'objectif de cette étude était de donner une description des dimensions épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses.</p> <p>Patients et méthodes : l'étude rétrospective a été menée et a réuni 320 dossiers traités au service du centre hospitalo-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. Chaque patient a été soumis à un examen anatomopathologique qui a confirmé la présence d'une tumeur osseuse.</p> <p>Résultats et discussion : le risque d'ostéosarcome est plus élevé chez les enfants âgés de 8 à 15. La majorité masculine est prédominante.</p> <p>Dans notre étude, on observe une prévalence des tumeurs osseuses chez les enfants âgés de 0 à 20 ans, avec une moyenne de 12 ans, avec une prédominance masculine. Les patients scolarisés sont à 42% de plus que les autres patients. Cela explique la fréquence et le pic d'âge des enfants et les jeunes adultes touchés par la tumeur osseuse. Les ostéosarcomes sont principalement localisés au genou à 87,5%, des cas avec au premier plan extrémité inférieure du fémur 81,25%. Sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse maligne, il représente le deuxième pic suivi d'ostéosarcome. Il est également crucial d'avoir des caractéristiques cliniques afin de faciliter le diagnostic et de compléter la mise en scène du cancer des os. Dans cette situation, les biomarqueurs osseux jouent un rôle crucial dans la détection des tumeurs osseuses.</p> <p>En conclusion : les traitements les plus couramment employés sont l'exérèse et l'amputation, ainsi que la chimiothérapie. Toutefois, de nombreux symptômes secondaires surviennent après le traitement post-opératoire et compromettent la survie des patients.</p>	
Mots-clefs : Ostéosarcome - Sarcome d'Ewing - tumeur osseuse - traitement.	
Laboratoire de recherche : CHUC Ibn Badis	