



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES FRERE MENTOURI CONSTANTINE

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculte des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE LA BOCHIMIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mémoire présenté en vue de l'obtention d'un Diplôme de Master 2

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie Moléculaire et Santé

Intitulé :

Etude rétrospective des tumeurs osseuses : Ostéosarcome et Sarcome d'Ewing

Présenté et soutenu par : Fadila Slimane Tich Tich

Le : 28 -06-2017

Jury d'évaluation :

Président du Jury : Ilhem Semra

MAA Université Frère Mentouri -Constantine

Rapporteur : Samy Kabouche

MAA Université Frère Mentouri -Constantine

Examineur : Mohamed Larbi Rezgoune

MCB Université Frère Mentouri -Constantine

Année Universitaire : 2016-2017

Remerciement

Je tiens d'abord à remercier, monsieur Samy Kabouche pour la confiance témoignée, et m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la recherche. Je le remercie pour l'encadrement, son dynamique, ses conseils et sa disponibilité durant cette période. Merci davantage pour le suivi avec grande patience et l'intérêt sollicité ainsi que pour le soutien moral. J'espère que ce travail est à la hauteur de la confiance qu'il m'a accordé.

A Madame Ilhem Semra qu'elle soit assuré de ma reconnaissance pour avoir accepté d'être la présidente de jury de mon mémoire, qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Mohamed Larbi Rezgoune, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour avoir accepté d'être un membre de Jury.

Au professeur responsable du Master Biochimie Moléculaire et Santé : Monsieur Abd Er Rahmene Ben Segueni pour tous les efforts pendant ce parcours, ainsi les informations qui ont enrichis mes connaissances.

J'adresse mes remerciements à Madame Cheriffa Aggoun mon encadreur du cycle D.E.S pour les conseils, le soutien moral, l'intérêt qu'elle me porte à chaque rencontre ou à chaque appel téléphonique.

Un grand Merci à Madame Ikmel Braham pour m'avoir encouragé, inspiré et motivé. Je vous remercie chaleureusement pour toute la richesse que vous m'avez apporté.

A Nawel Moussaoui, mon amie, merci d'être à mes côtés et de me conseiller.

Je remercie vivement Nassima Saidia et Yamina Tanfour pour les bons moments passés ensemble.

Je remercie vivement Madame Naziha Djouadi pour son aide et ses encouragements.

Je remercie mes parents et ma Grand mère. Un énorme Merci à mon père qui m'a permis de réaliser mes projets avec beaucoup de confiance.

Je remercie chaleureusement mes sœurs Meriem et Assia, mon frère Mohamed pour leur compréhension de mon occupation afin de réaliser ce travail.

Enfin, je remercie toutes les personnes de près ou de loin qui ont contribué à ma formation.

SOMMAIRE

SOMMAIRE :

-Listes des abréviations

-Listes des figures

-Listes des tableaux

Partie Bibliographique

Introduction1

Chapitre I :

I-Tissus osseux2

1-Organisation macroscopique de l'os2

2-Organisation microscopique.....3

3- Le remodelage osseux4

II- Les tumeurs osseuses9

1-Ostéosarcome.....11

1-1 Description.....11

1-2 Epidémiologie.....11

1-3 Physiopathologie.....11

1-4 Classification.....11

1-5 Anatomopathologie.....12

1-6 La biogenèse des ostéosarcomes.....13

1-7 Diagnostic.....14

1-8 Traitement.....15

2- Le sarcome d'Ewing.....21

2-1Description21

2-2 Physiopathologie21

2-3 Anatomopathologie	21
2-4 Clinique et évaluation des sarcomes d'Ewing.....	22
2-5 Biologie tumorale du sarcome d'Ewing.....	22
2-6 Diagnostic.....	23
2-7 Traitement.....	23
Chapitre 2 :	
1-Marqueurs Osseux.....	28
1-1 Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse.....	28
- Phosphatase acide résistance ou tartrate 5b (TRAP5).....	28
- Peptide de collagène de type 1.....	29
1-2 Marqueurs biochimiques de la formation osseuse.....	30
-Propeptide N terminal du collagène de type 1 (P1NP).....	31
-Phosphatase alcaline osseuse (PAo).....	32
2-Impact des marqueurs de remodelage osseux dans les pathologies osseuses.....	32
 Partie pratique :	
-Méthode.....	34
-Résultats.....	36
-Discussion.....	47
-Conclusion.....	51
-Références bibliographiques	
-Annexes	
-Résumé	

ABREVIATION

Liste des abréviations :

ADN: Acide désoxyribonucléique.

AP-1 : Activator protéin 1.

ARN : Acide ribonucléique.

ATP: Adénosine Triphosphate.

BMP-6: Bone Morphogenic Protein-6.

BP: biphosphonate.

BSP: Bone sialoprotein.

CD: Cluster of differentiation

CDKN2A: Cyclin dependent kinase inhibitor 2A.

CHUC: Centre Hospitalo-Universitaire.

CS: Chondrosarcome.

CLT4: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4.

Cx : connexion 43.

DMP-1: Dentin matrix protein 1.

ECLIA : électrochimie-luminescence.

ERG: ETS-Related Gene

EWS: Ewing Sarcoma

FLI 1: Friend Leukemia Virus Integration1

FGFs: Fibroblast growth factor

IGFBP: Insulin Like Growth Binding Protein 3

IGFR 1R: Insulin Like Growth factor-1 Receptor

INF: Interferon

IRM: Imagerie en coupe de type résonance magnétique

MAT2A: Methionine Adenosyl Transferase II Beta

M-CSF: Macrophage colony stimulating factor

MDM2: mousse double minute 2 homolog

miRNA: micro RNA

MMP-2: Métallo proteases matricielles

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

OCP: Ostéoclastiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPG: Ostéoprotégérine

OS : Ostéosarcome

P16: Protéine 16 k dalton

P53: Protéine 53k dalton

PAo : phosphatase acide résistance ou tartrate 5b

P1NP : Peptides N terminal du collagène de type I

P1CP : Peptides C terminal du collagène de type I

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3kinase

PNET : Primitive Neuroectodermial Tumor

PTH: Parathormone

PTK||| K|T: Receptor Tyrosin Kinase

RB1: Retinoblastoma1

RANK: Receptor activator of nuclear factor NFkB.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor NFkB ligand

TDM: Tomodensitométrie

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor necrosis factor

TOP: Tumeurs osseuses primitives

TRAD: Tartrate Resistant Acid Phosphatase

TRAP5b: Phosphatase acide résistance ou tartrate

TWIST: Transcriptional targets of N-MYC

VAI: Vincristine, Actinomycine, Ifosfamide

V-ETS: Avian Erythroblastosis Virus E26

VEGF: Vasculor Endotheliol Growth Factor

VEGFR: Vasculor Endotheliol Growth Factor Receptor

VS: Vitesse de sedimentation

ZOL: Zolédronique

LISTES DES FIGURES

Liste des figures :

Figure 1 : La structure de l'os.....	P3
Figure 2 : Les différentes phases du remodelage osseux.....	P7
Figure 3 : L'implication de la triade RANK/ RANKL/ OPG dans la différenciation des ostéoclastes.....	P8
Figure 4 : Localisation de trois principaux de TOP.....	P9
Figure 5 : Coupe histologique d'ostéosarcome.....	P12
Figure 6 : Observation microscopique des cellules du sarcome d'Ewing.....	P21
Figure 7 : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1.....	P22
Figure 8 : Formation des molécules de pontage.....	P30
Figure 9 : Bases moléculaires des marqueurs biochimiques utilisés actuellement pour évaluer la dégradation du collagène de type I.....	P31
Figure10 : Structure de la molécule de procollagène et de collagène de type I.....	P32
Figure11 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe.....	P36
Figure12 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur.....	P36
Figure 13 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et la nature de la tumeur.....	P37
Figure 14 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession.....	P38
Figure 15 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation.....	P38
Figure 16 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur.....	P39
Figure 17 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début.....	P40
Figure 18 : Répartition des patients présentant une tumeur selon le type radiologique.....	P40

Figure 19 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologiques.....	P41
Figure 20 : Répartition des patients présentant de la tumeur osseuse selon les résultats de la biologie.....	P42
Figure 21 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie..	P43
Figure 22 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post- opératoire.....	P44
Figure 23 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique.....	P45
Figure 24 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon métastases osseuses.....	P46
Figure25 : Phylogénie du sarcome d'Ewing.....	P53
Figure 26 : Profil moléculaire des tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing à l'aide de données de séquençage d'ARN.....	P55

LISTES DES TABLEAUX

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les différents agents utilisés en chimiothérapie dans le traitement de l'ostéosarcome.....P16

Tableau 2 : Les différents inhibiteurs de multiples tyrosines kinases utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome.....P18

INTRODUCTION



Introduction :

Une tumeur bénigne ou maligne se caractérise par la prolifération anormale d'une lignée cellulaire pathologique. Un type de tumeur rare, qui provoque des décès, est les tumeurs osseuses. Elles se localisent au niveau des tissus mous.

En outre, **les tumeurs osseuses primitives** peuvent survenir à tout âge, avec néanmoins une dominance chez les enfants et les adolescents. Alors que, les tumeurs osseuses secondaires correspondent aux métastases osseuses dérivant d'une tumeur primitive.

Cependant, les tumeurs osseuses primitives sont rares et provoquent des pathologies¹. Elles sont classifiées selon leur origine tissulaire. L'**ostéosarcome** est la tumeur osseuse la plus fréquente, il est caractérisé par des lésions ostéolytiques et ostéochondensantes.

Le **sarcome d'Ewing** décrit par le pathologiste américain James Ewing en 1921, fait le deuxième type des tumeurs osseuses malignes après l'ostéosarcome. Il se localise au niveau de la diaphyse des os longs².

L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont fréquents chez les enfants et les jeunes adultes avec une prédominance masculine.

La description des anomalies qui caractérisent ces pathologies rares et font l'apparition de 10 à 26 millions de nouveau cas dans le monde chaque année est importante afin d'avoir des nouvelles approches thérapeutiques plus ciblées et plus efficaces.

Notre travail se base sur un des piliers de la santé publique : Une étude épidémiologique des tumeurs osseuses qui permet de connaître les répartitions et les fréquences des tumeurs osseuses ainsi que la détermination des modes de développement de ces pathologies rares.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

I -Le tissu osseux :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif¹. Il est composé d'une fraction minérale et une fraction organique ce qui le rend un tissu hautement spécialisé.

Le tissu osseux présente des propriétés de rigidité et d'élasticité ce qui lui permet d'exercer des fonctions principales^{2,3} :

- **Une fonction métabolique** assurée par le remodelage constant, ce dernier est caractérisé par la libération de sels minéraux³, dans ce cas là, le tissu osseux régule l'homéostasie phosphocalcique².
- **Une fonction hématopoïétique** assurée par la moelle hématopoïétique qui est responsable de la formation des cellules sanguines^{2,3}.
- **Une fonction immunologique**, en plus de la formation des cellules sanguines la moelle osseuse est le site de formation des cellules immunitaires³.
- **Une fonction mécanique** : la rigidité du tissu osseux lui confère le soutien et protection des organes internes, l'attachement et point d'ancrage ou le système musculaire, locomotion...^{1,2}.

1- Organisation macroscopique de l'os :

Le squelette humain est constitué de trois types d'os : les os plats (sternum, os pariétaux), les os longs (fémur, tibia, humérus) et les os courts (vertèbres, phalanges).

Les os longs sont arrondis et élargis recouverts de cartilage articulaire représentant les épiphyses.

Les épiphyses peuvent se connectées à la diaphyse grâce à des régions coniques : Les métaphyses (Figure 1).

En effet, l'os cortical (l'os compact) et l'os spongieux (l'os trabéculaire) sont les composés des pièces osseuses. La face externe de l'os est constituée d'une enveloppe très vascularisée c'est : le périoste qui en plus est très vascularisé, contient une couche interne de cellules souches et préostéoblastiques.

L'os cortical présente 80 à 85% de l'ensemble du tissu osseux, il est constitué par la juxtaposition d'ostéons cylindriques qui forment une couche compacte, il est très calcifié. Chaque ostéon est constitué d'une trentaine de fibres de collagène disposée autour d'un canal de Havers qui est un canal central, sa structure et sa fonction sont

importantes car il permet le passage des vaisseaux des fibres nerveuses et des prolongements cytoplasmiques. L'endoste se situe entre la cavité médullaire et l'os cortical. Enfin, l'os trabéculaire est un os spongieux peu calcifié et très poreux.

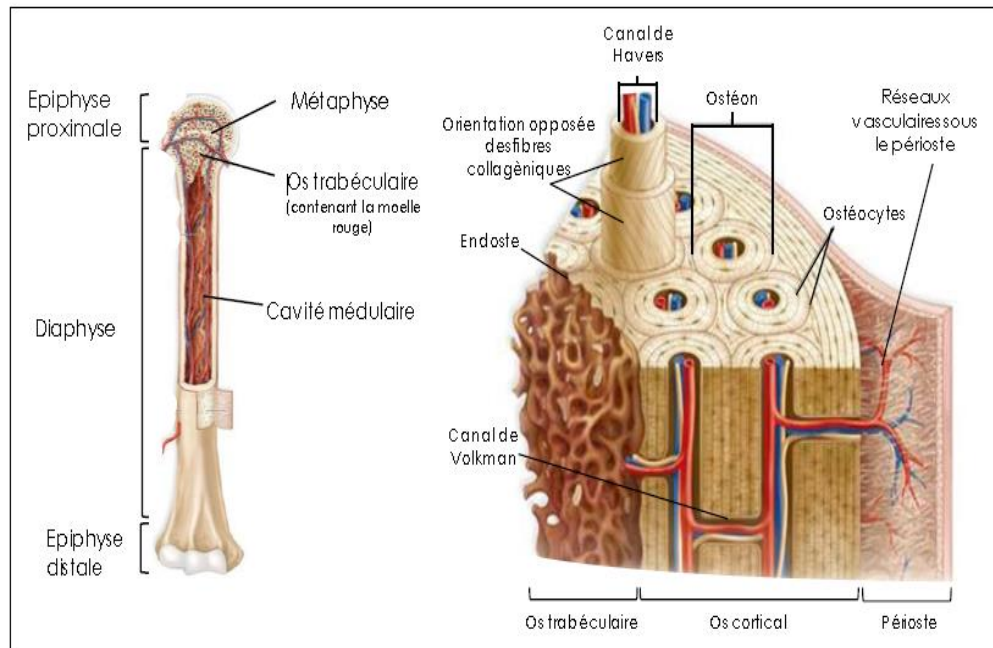


Figure 1 : La structure de l'os⁴.

2- Organisation microscopique :

-Composante cellulaire :

➤ Les ostéoblastes :

Les ostéoblastes sont des cellules cubiques, situées au niveau des travées de l'os trabéculaire à l'interface entre moelle osseuse et tissu minéralisé. Ils sont issus de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses provenant du stroma médullaire, de l'endoste ou du périoste sous l'action de facteurs de transcription spécifiques comme RUNX2, ostérix ou la β -caténine.

Les ostéoblastes différenciés forment une monocouche de cellules mononucléées cubique le long de la surface osseuse. Le réticulum endoplasmique granuleux, l'appareil de Golgi et les mitochondries sont très développés du fait d'importante synthèse protéique, le cytoplasme renferme des vésicules de calcium contenant de fortes concentrations de phosphatases alcalines nécessaires à la minéralisation de la matrice collagénique. En effet, les ostéoblastes deviennent quiescents ou meurent par apoptose.

➤ **Les ostéocytes :**

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

➤ **Les ostéoclastes :**

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, leur rôle est de résorber la matrice minéralisée. Ils sont issus d'un processus physiologique : ostéoclastogenèse, la prolifération des ostéoclastes est stimulée par le **Macrophage-colony stimulating factor M-CSF** et **Interleukine IL-34**.

Le tissu osseux est un tissu dynamique en équilibre¹. Pour assurer ses fonctions, le tissu osseux est continuellement renouvelé par un processus appelé : remodelage osseux.

3- Le remodelage osseux :

Le remodelage osseux correspond à un équilibre entre la résorption de l'os ancien et un emplacement par une matrice osseuse nouvellement synthétisée^{1,3}.

En effet, le remodelage osseux est nécessaire pour le maintien des fonctions mécaniques, le maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme, à la réparation des lésions et l'adaptation aux contraintes mécaniques⁵.

Le remodelage osseux est un processus qui se déclenche par stimuli mécaniques (microfracture, augmentation de contraintes)⁶, hormonal (une diminution de l'œstrogène provoque l'augmentation de l'activité des ostéoclastes), ou nerveux⁷.

Ce processus se déroule en cinq phases :

- **La phase d'activation :**

Les différents stimuli mécaniques, hormonales et nerveux conduisent à la dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes, ces dernières ont une activité métabolique réduite mais elles peuvent se multiplier et se différencier à nouveau en ostéoblastes².

D'autre part, les ostéoblastes quiescents sont activés sous l'action de facteurs ostéobordants (vitamine D₃, **parathormone PTH...**), les précurseurs **ostéoclastiques OCPs** se différencie en ostéoclastes sous l'action des cytokines secrétées par les ostéoblastes proches (**Receptor activator of nuclear factor NF_κB ligand RANKL**, M-CSF, IL-34, IL-6...)¹.

Le complexe RANK-RANKL formé à la surface des pré-ostéoclastes, fusionnent et se lient à la matrice par des intégrines membranaires ($\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_v\beta_3$) ce qui permet l'association à un noyau d'actine et d'autres protéines du cytosquelette aboutissant à la formation des podosomes. Ce dernier se lie à l'ostéopontine, à la vitronectine et à la sialoprotéine osseuse de la matrice extracellulaire. Cette liaison déclenche une polarisation avec le développement de nombreux replis de la membrane plasmique formant une bordure en brosse, au contact de la matrice osseuse⁶.

- **La phase de résorption :**

Les protons secrétés par la pompe à protons ATP dépendantes et la libération d'enzymes protéolytiques permettent aux ostéoclastes différenciés à résorber la matrice osseuse⁵.

Les protons secrétés par des pompes à protons ATP dépendantes et les ions Cl⁻ par les canaux chlorés entraînent une baisse du pH dans la zone de résorption, ce qui solubilise les minéraux.

Les lysosomes cytoplasmiques jouent un rôle important car ils contiennent des enzymes : la cathepsine K, la phosphatase acide résistante au tartrate (**Tartrate Resistant Acid Phosphatase TRAD**, MMP et des gélatinases. Ces enzymes sont transportées dans les lysosomes par les microtubules au niveau de la bordure en brosse et fusionnent avec la membrane. Dans ce cas là, ces enzymes dégradent la matrice protéique en créant une lacune (lacune de Howship).

Dans cette étape, la concentration en Ca⁺² augmente dans la lacune entraînant une perturbation de l'anneau d'actine, ce qui conduit à une augmentation de l'activité de la **Matrix Metallo-Proteinase 9** (MMP9).

Par conséquent, une perte d'adhésion des ostéoclastes qui meurent par apoptose médiée par la voie Fas/Fas ligand⁶. Cependant, les ostéoblastes différencient en ostéoclastes matures via la production de différentes cytokines qui sont aussi des facteurs pro-résorptifs telles que : IL-6, M-CSF ou encore RANKL^{2,7}. RANKL stimule l'ostéoclastogénèse en agissant sur RANK².

- **La phase d'inversion :**

Cette phase correspond à la transition entre la fin de la résorption et le dépôt d'une nouvelle matrice osseuse⁸. Ainsi, elle permet l'élimination des débris matriciels restant au fond de la lacune de résorption, et la libération des facteurs pro-ostéoblastiques de la matrice (**Bone Morphogenetic protein BMP-6, Fibroblast growth factor FGFs, Transforming growth factor TGF- β ...**) activent la formation ostéoblastique au niveau de cette lacune. D'autres molécules secrétées par les ostéoblastes (BMP-6, sphingosine-1-phosphate...) participent au recrutement des pré-ostéoblastes et activent la formation osseuse^{1,5}.

Le TGF- β diminue la résorption par les ostéoclastes en inhibant la production de RANKL par les ostéoblastes⁶, alors que les ostéoclastes se détachent de la surface osseuse et meurent par apoptose².

- **La phase de formation :**

La prolifération des cellules ostéogénitrices qui tapisse le fond de la lacune de Howship conduit à la synthèse d'une nouvelle matrice collagénique non minéralisée puis une minéralisation par l'opposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces interfibrillaire du collagène^{1,7}.

La minéralisation se fait par la transformation du calcium et du phosphate soluble en cristaux solides de phosphate calcique.

D'autres molécules et cellules ostéoblastiques régulent la minéralisation ainsi des enzymes inhibitrices de la minéralisation telles que : les phosphates et les protéoglycanes.

En effet, les ostéoblastes produisent et secrètent des vésicules dans la matrice, ces ostéoblastes contiennent un noyau de nucléation, des acides phospholipidiques, du calcium et du phosphate inorganique.

Les protéines promotrices DMP- 1, la sialoprotéine osseuse, la phosphatase alcaline et la phosphoprotéine kinase augmentent la concentration locale en phosphates. Cependant, la phosphoprotéine est modifiée par ces protéines promotrices ce qui conduit à une précipitation de l'hydroxyapatite.

Les macromolécules matricielles facilitent la nucléation en contenant les ions minéraux. La phosphatase alcaline osseuse hydrolyse les esters phosphoriques qui inhibent la minéralisation⁶.

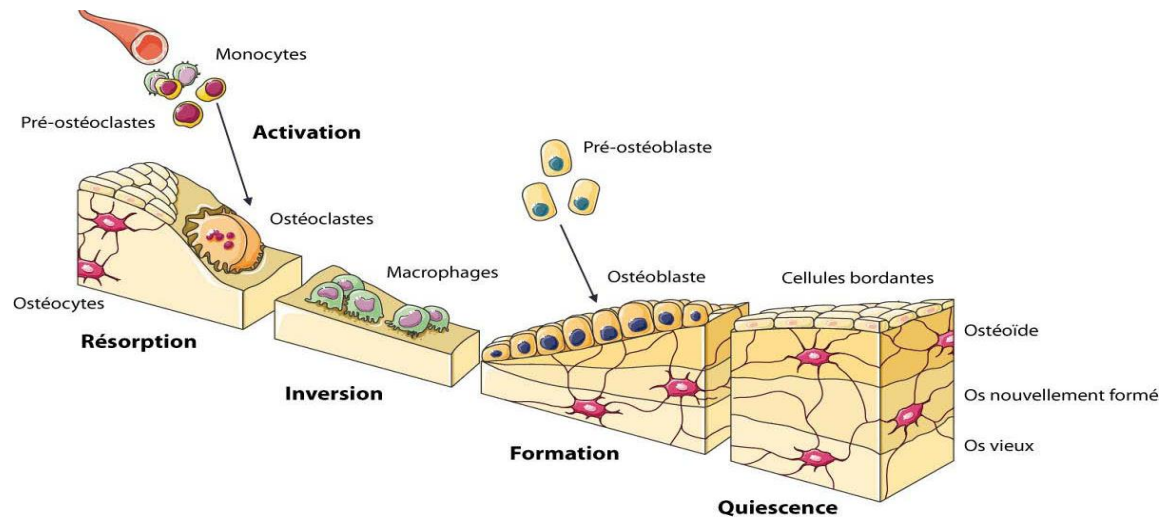


Figure 2 : Les différentes phases du remodelage osseux⁸.

- La phase de quiescence :

Certains ostéoblastes meurent par apoptose ou sont emmurés dans la matrice osseuse et deviennent des ostéocytes, d'autres peuvent se convertir en cellules bordantes qui recouvrent par la suite les cellules bordantes et demeurent quiescentes jusqu'à une prochaine activation locale des ostéoclastes^{2,7}.

Le maintien de l'architecture osseuse repose sur un équilibre entre le mécanisme de résorption et le mécanisme de formation².

En effet, la balance résorption/ formation dépend au niveau d'expression de RANKL, et d'ostéoprotégérine OPG¹.

OPG un facteur protège l'os contre la résorption excessive agit comme un récepteur pour le RANK en inhibant la formation du complexe RANK-RANKL. Il agit aussi sur les ostéoclastes matures en diminuant leurs activités et en entraînant leur apoptose^{1,5}.

D'autre part, différents facteurs tels que : (RunX2, PTH, IL-1, IL-6, TNF- α ...) régulent l'homéostasie du tissu osseux en agissant sur la triade RANK/ RANKL/ OPG, ce qui contribue au bon déroulement du remodelage osseux⁵.

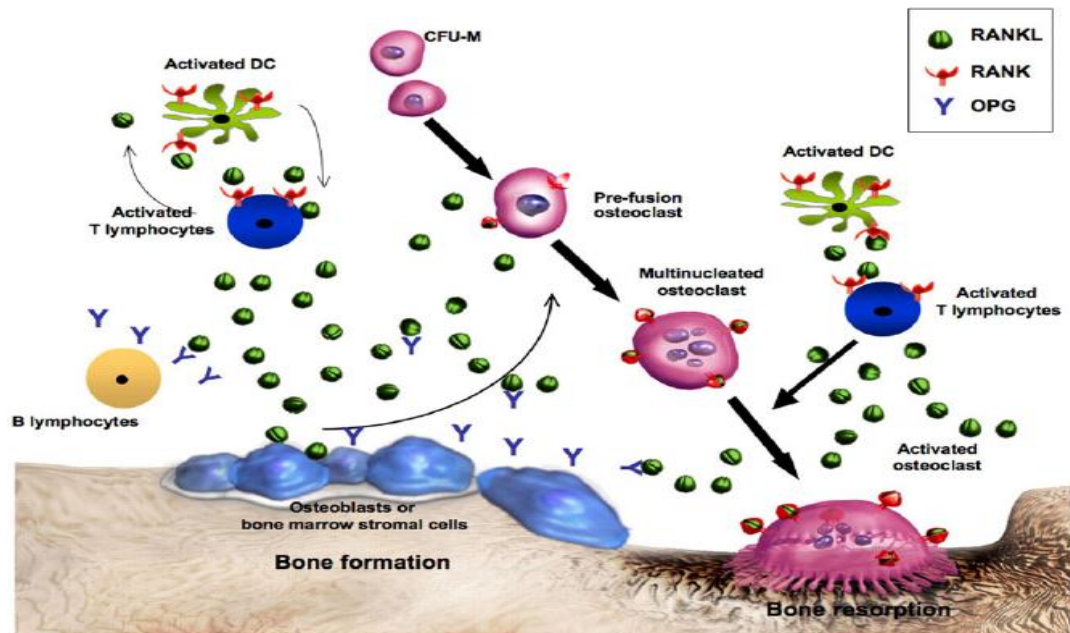


Figure 3 : L'implication de la triade RANK/ RANKL/ OPG dans la différenciation des ostéoclastes⁶.

Toute modification de la balance résorption/ formation engendre un développement de pathologie ostéoporose, tumeurs osseuses...².

II- Les tumeurs osseuses :

Le tissu osseux est susceptible de développer des pathologies. Le cancer est un de ces pathologies et il peut être malin ou bénin.

Les **tumeurs osseuses primitives TOP** bénignes sont les plus fréquents et selon la nature du tissu produit par la tumeur les TOP sont classées :

- Les tumeurs produisant du tissu osseux : ostéome, ostéoïde.
- Les tumeurs produisant du tissu conjonctif : fibrome non ossifiant.
- Les dystrophies osseuses : kystes
- Les tumeurs à cellules géantes.

Par ailleurs, les TOP malignes sont fréquentes chez les enfants, et elles sont classées :

- Tumeurs produisant du tissu osseux : l'ostéosarcome.
- Tumeurs produisant du cartilage : chondrosarcome.
- Tumeurs produisant du tissu conjonctif : le fibrosarcome.
- Tumeurs d'origine mésenchymateuse peu différenciées : le sarcome d'Ewing.
- Tumeurs d'origine hématologique : le myélome multiple, certaines formes de lymphomes.

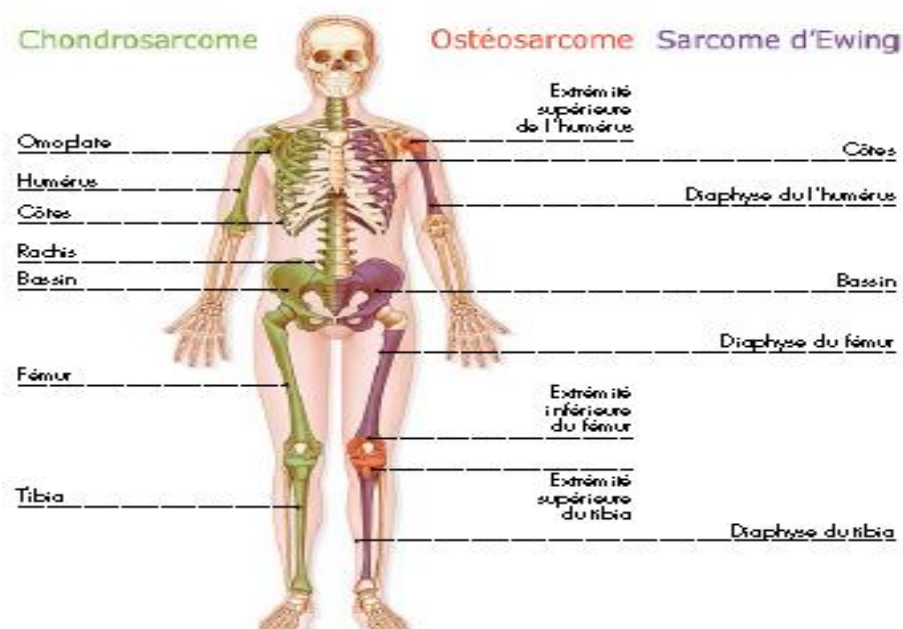


Figure 4 : Localisation de trois principaux de TOP⁶.

Les métastases osseuses sont principalement composées de cellules d'origine épithéliale (carcinomes), alors que les TOP sont des sarcomes, des tumeurs non épithéliales mésenchymateuses.

Les trois principaux types de TOP sont : les **ostéosarcomes (OS)**, **chondrosarcomes (CS)** et les **sarcomes d'Ewing (ES)**³.

1- L'ostéosarcome :

1-1 Description :

En 1805, le chirurgien français Alexis Boyer a induit le terme d'ostéosarcome¹⁰. Selon OMS, l'ostéosarcome est « une tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales ».

Des études ont été établies depuis le début du XX^{ème} siècle mais sa génétique reste encore inconnue.

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse primitive maligne à l'hétérogénéité intra et inter-tumorale : elle est caractérisée par des lésions ostéolytiques et ostéocondensantes⁵.

1-2 Epidémiologie :

L'ostéosarcome est un cancer rare, il est plus fréquent chez les garçons et il atteint un pic dans la population européenne¹¹. Il représente la troisième forme la plus commune de cancer chez les adolescents car il survient entre 10 et 20 ans. L'incidence est plus élevée chez les personnes de grandes tailles, particulièrement les garçons ou la croissance pubertaire est importante⁵.

1-3 Physiopathologie :

L'ostéosarcome dérive de cellules souches mésenchymateuses à différents stades de différenciation ostéogénique¹. Il existe une corrélation inverse entre le degré de différenciation et l'agressivité des tumeurs⁵. 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 épiphysaire⁷.

1-4 Classification :

Les ostéosarcomes sont classés selon leur localisation et leur forme en :

- Ostéosarcomes de surface qui sont associés à des formes périostées avec un aspect cartilagineux.

- Ostéosarcomes intra-corticaux qui sont rares.

- Ostéosarcomes centraux qui sont les plus fréquents, avec des variantes différentes :

- La forme commune est la plus fréquente.
- L'ostéosarcome télangiectasique ou les lésions lytiques et expansives sont l'origine de fréquentes fractures pathologiques.
- L'ostéosarcome à cellules géantes.
- L'ostéosarcome à petites cellules rondes.
- L'ostéosarcome bien différencié intramédullaire⁵.

1-5 Anatomopathologie :

La lésion apparaît comme une prolifération d'ostéoblastes, la matrice osseuse prend d'architecture anarchique¹⁰. La croissance d'ostéosarcome est associée à une formation directe du tissu ostéoïde tumoral et la formation de plage de lyse résultant d'une hyperactivité des ostéoblastes⁷.

En outre, les anomalies cytologiques avec un polymorphisme sont remarquables dans l'ostéosarcome à cause de la mitose abondante, différenciation anormale ainsi l'inversion du rapport nucléo- cytoplasmique. L'ostéoformation est sous forme d'os non lamellaire, les travées sont de taille et d'épaisseur variables avec un agencement anarchique¹².

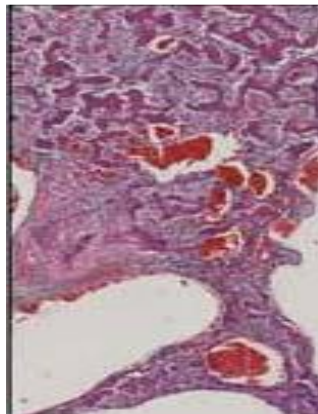


Figure 5 : Coupe histologique d'ostéosarcome coloration éosine-hémalum¹³.

1-6 La biogenèse des ostéosarcomes :

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

a- 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 osseux¹⁰.

b- 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 (CD4)** et **Cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)** qui appartiennent à la voie RB1 sont responsables de la biogenèse des ostéosarcomes¹⁰.

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'ostéosarcome¹ ou des anomalies sont observées dans l'un des allèles du gène P53⁵.
- La délétion de TWIST ou l'inactivation de P16.
- Des mutations sur les gènes codants pour le Receptor Tyrosine Kinase PTK III K/IT et pour les trois formes de la sous unité catalytique P110 α de phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate 3- kinase¹.
- Les molécules du cycle cellulaire : **mousse double minute 2homolog (MDM2)**, **CDK2** et **P16** ainsi 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**¹².

1-7 Diagnostic :

Les douleurs sont fortes surtout lors d'une activité physique¹⁰. Elles sont liées à des micro fractures de stress ou des fractures pathologiques^{1,7}. 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 complémentaires⁷ et l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de l'imagerie médicale³.

➤ **Radiographie de l'os douloureux :**

Elle permet d'observer des lésions ostéolytiques⁷ (signe de tumeur très agressive faisant disparaître les travées osseuses)⁵ ou mixtes⁷ qui peuvent être visualiser par scintigraphie³.

➤ **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 résonance magnétique (IRM) ou tomодensitométrie (TDM), ainsi la tomographie par émission de positons (TEP)**³.

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 technetium 99.

• **Première chirurgie : Biopsie et anatomopathologie :**

La biopsie est une étape critique car elle expose les parties molles à un ensemencement cellulaire⁷ 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 minimes ou absentes.

- **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.

1-8 Traitement :

Le traitement de l'ostéosarcome est réalisé en trois phases :

- Chimiothérapie néo adjuvante pendant 3 mois.
- Chimiothérapie et résection de la tumeur.
- Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois^{3,5}.

1-8-1 La chimiothérapie :

La chimiothérapie est combinée à la chirurgie dans le traitement de l'ostéosarcome¹¹. Cette stratégie thérapeutique a pour but de réduire la masse tumorale^{3,10}, facilite la résection et l'utilisation de chirurgie moins invasives¹⁰.

En plus, la chirurgie non combinée à la chimiothérapie permet le développement de la tumeur au niveau des poumons¹¹. Alors que, l'amputation est nécessaire dans le cas où la tumeur est volumineuse ou elle envahit les tissus mous avoisinants⁷, comme elle peut être le seul traitement local, pour des raisons oncologiques³.

En effet, le protocole thérapeutique repose sur une poly-chimiothérapie pré et post-opératoires⁷.

➤ **La chimiothérapie néo adjuvante (pré- opératoire) :**

La chimiothérapie néo adjuvante a pour but de régresser la tumeur, favoriser la chirurgie conservatrice et traiter la micrométastatique précoce. Cependant, l'exérèse chirurgicale, la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie pré- opératoire sont évaluées par l'apparition de la nécrose tumorale sur la pièce de résection^{3,7}.

➤ **La chimiothérapie post opératoire :**

La chimiothérapie post opératoire dépend de la qualité de la réponse histologique. La chimiothérapie est combinée à des molécules avec des doses et des fréquences, ainsi que l'âge du patient et des données histologiques de la biopsie que vont à leur tour déterminer la nature de l'ostéosarcome³.

Les différents agents utilisés en chimiothérapie ainsi leurs effets sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Les différents agents utilisés en chimiothérapie dans le traitement de l'ostéosarcome³.

Agents de chimiothérapie	Effets
<p>Agents alkylants</p> <p>Exemple : Cisplatine, Ifosfamide analogue du cyclophosphamide</p>	<p>-Remplace un proton de l'ADN par un radical alkyl, ce qui aboutit à une modification qui engendre des altérations biochimiques des bases, des défauts de liaisons entre les bases ou des liaisons inter/intrabins. La désorganisation de l'ADN est importante afin d'induire l'apoptose des cellules.</p> <p>-La résistance à ce type d'agent réside dans une accélération des processus de détoxification dans les cellules tumorales.</p>
<p>Agents intercalants</p> <p>Exemple : la docorubicine/adriamycine</p>	<p>-La structure chimique de ces cytotoxiques (composé de plusieurs noyaux aromatiques condensés) permet d'insérer et provoquer des distorsions de l'ADN, puis empêcher la progression des ARN et ADN polymérase, ce qui conduit à l'inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN. Cette fonction est exercée par la genèse des radicaux libres en se liant aux ADN.</p>
<p>Des anti-métabolites</p> <p>Exemple : méthotrexate</p>	<p>Ce sont des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques à cause de leurs structures analogues aux acides nucléiques dont le ribose est modifié.</p> <p>Les anti-métabolites agissent indirectement en agissant sur l'ADN, méthotrexate agit en tant qu'inhibiteur de la dihydrofolate</p>

	réductase, cette dernière est une enzyme clé de la voie de biosynthèse de <i>novo</i> des acides nucléiques via l'acide folique.
Les inhibiteurs des Topoisomérase	Ce type d'enzyme qui assure l'enroulement ou le desenroulement de l'ADN crée des coupures transitoires.

En effet, la drogue peut se caractériser par l'absence d'une réponse anti-tumorale, ce qui provoque le développement des métastases et le décès du patient. En plus, la chimiothérapie est un traitement difficile à supporter⁷. Il faut ainsi signaler que le déséquilibre entre l'ostéoformation et l'ostéorésorption qui caractérise l'ostéosarcome favorise la sécrétion des cytokines stimulantes les ostéoclastes conduit à la résorption osseuse.

D'autre part, la mauvaise réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante peut être due à une forte expression de RANKL par les cellules tumorales ; ce qui permet d'être une cible thérapeutique intéressante, tels que la bisphosphonate une molécule sécrétée lors de la perte osseuse, elle inhibe la croissance de certaines tumeurs, l'induction de l'apoptose, inhibition de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'angiogenèse par inhibition de **vascular endothelial growth factor (VEGF) A** et de récepteur au VEGFR.

D'autres nouvelles approches thérapeutiques de l'ostéosarcome sont développées⁷.

1-8-2 Inhibiteurs de multiples tyrosines kinases :

Dans une cellule cancéreuse, les récepteurs de la tyrosine kinase sont mutés ce qui provoque une sur activation des voies de signalisation précisément **Phosphatidyl Inositol 3 Kinase (PI3K)**. Cette mutation dérégule la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, le métabolisme glucidique...

Dans le but d'empêcher la tumorigenèse, des inhibiteurs actifs sur les récepteurs mutés ont été développés.

Le tableau suivant résume les différents types d'inhibiteurs ainsi leurs effets.

Tableau 2 : Les différents inhibiteurs de multiples tyrosines kinases utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome⁷.

Types d'inhibiteur	Effets
Inhibiteur du récepteur Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Exemple : SCH717457 IMCA12 (Cixcutumamob)	Bloque la liaison du ligand sur son récepteur.
Inhibiteur de mammalian Target of Rapamycin (mTOR) une protéine effectrice de la voie de signalisation de PI3K. Exemple : Ridaforo-limus,	Une protéine importante dans la détection de variations intra- cellulaires (hypoxie, nutriment, énergie).
Inhibiteurs des protéines impliquées dans le cycle cellulaire. Exemple : -Dinacicbib (inhibiteur des CDK). -MLN8237 inhibiteur de Aurora A. -B12536 (Inhibiteur de PLK-1, Polo-like Kinase1) -Mutlism-3 (Inhibiteur de MDM2)	-Dans l'ostéosarcome inhibiteur des CDK, le SCH727965 induit l'apoptose <i>in vitro</i> . -L'inhibiteur de la MDM2 permet l'induction de la voie de signalisation induite par P53.
-Inhibiteurs de la résistance à la mort cellulaire : Le LCL161 mime Second Mitochondria derived Activator of caspase (SMAC) et le Suromine inhibiteur de la télomérase).	-La SMAC facilite la mort cellulaire dépendante de la caspase en séquestrant les protéines inhibitrices de l'apoptose. -Suromime inhibe la prolifération cellulaire et l'activité des télomérases <i>in vitro</i> .

1-8-3 Immunothérapie :

Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome car ils ciblent les antigènes exprimés par les cellules tumorales en bloquant la signalisation de facteurs de croissance. IL-1, IL-6, IL-17 et le TGF- β sont des cytokines impliquées dans la voie de signalisation RANKL-RANK. En plus, elles jouent un rôle important dans la biologie osseuse et le système immunitaire ce qui leur permet d'être des cibles intéressantes. Mifamurtide est un analogue synthétique lipophile du muranyl dipeptide et aussi un motif minimal de peptidoglycane capable d'activer le système immunitaire, il est utilisé en immunothérapie néo- adjuvante et il est une des avancées principales dans l'ostéosarcome car il active les monocytes et les macrophages ce qui induit une augmentation des cytokines (**Tumor necrosis factor-1 (TNF)**, IL-1 β , IL-1 α , IL-6 et IL-8) dans le sérum.

L'utilisation de Mifamurtide en complément de la chimiothérapie donne des résultats positifs chez les patients atteints de l'ostéosarcome.

L'**Interféron (INF)** est un traitement de cette maladie rare, et donne une bonne réponse à la chimiothérapie pré- opératoire.

D'autres molécules du système immunitaire ont aussi leurs importances, elles sont utilisées dans la restauration de la sensibilité des cellules tumorales au système immunitaire tel que : l'ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre **Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4)**⁵.

1-8-4 Ciblage de la voie de signalisation TGF- β dans l'ostéosarcome :

TGF- β_1 et β_2 ont un rôle pro tumoral dans l'ostéosarcome, ils sont élevés dans le sérum de patients atteints d'ostéosarcome, ce qui a permis de mettre TGF- β comme une cible de la voie de signalisation dans l'ostéosarcome.

La surexpression de Smad 7 dans les cellules tumorales inhibe la croissance tumorale *in vivo*, cette fonction affecte le remodelage osseux associé à la tumeur, ainsi la formation d'ostéosarcome ectopique et inhibe l'ostéolyse.

1-8-5 Rôle de l'Halofuginone :

Halofuginone est une molécule qui peut conduire vers des perspectives thérapeutiques intéressantes pour les patients atteints de cette pathologie. Elle possède un effet anti-tumoral et anti-métastatique dans l'ostéosarcome car il cible à la fois les

cellules tumorales et leurs environnements elle bloque le cercle vicieux et elle inhibe la voie de signalisation du TGF- β dans l'ostéosarcome.

Halofuginone induit l'apoptose caspase-3 dépendante dans les cellules d'ostéosarcome et elle affecte le remodelage osseux associé à la tumeur en inhibant l'ostéolyse tumorale. Le rôle de Halofuginone dans l'inhibition de l'angiogenèse est du à l'inhibition de la taille des vaisseaux sanguins au sein de la tumeur⁵.

1-8-6 Les micro RNA :

Les micro RNA (miRNA) sont des suppresseurs de tumeur. Ils sont favorisés par une dégradation des voies de régulation post transcriptionnelles de l'expression génique.

D'autre part, toute une perte d'activité ou augmentation d'un micro RNA peut participer à la croissance tumorale³.

Les miRNA sont utilisés dans les nouvelles stratégies thérapeutiques d'ostéosarcome^{3,10}.

Les molécules anti- RNA inhibe les oncomirs surexprimés. Par ailleurs, miRNA sont inhibés au cours de la tumorigenèse par la réintroduction des miRNA sous forme siRNA dans le but de réprimer les oncogènes cibles¹⁰.

2- Le sarcome d'Ewing :

2-1 Description :

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse rare¹⁴. C'est une tumeur osseuse primitive maligne après l'ostéosarcome^{2,6}. Cette tumeur est très fréquente dans la période néonatale car elle se présente au niveau cutané sous forme du bleuberry muffin baby¹⁵. Elle touche les enfants et les jeunes adultes^{2,11}.

Cette maladie est prédominante chez les garçons¹⁶, et elle est rare dans les populations afro-américaines et asiatiques².

2-2 Physiopathologie :

Le sarcome d'Ewing appartient à la famille des **tumeurs neuro-ectodermique primitive (PNET)**. Il est issu de cellules primaires de la crête neurale¹¹. Il se localise au niveau de la zone diaphysaire des os longs mais il atteint encore plus la zone métaphysaire et la région diaphyso-métaphysaire¹². 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'humérus¹¹.

2-3 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 cellulaire¹².

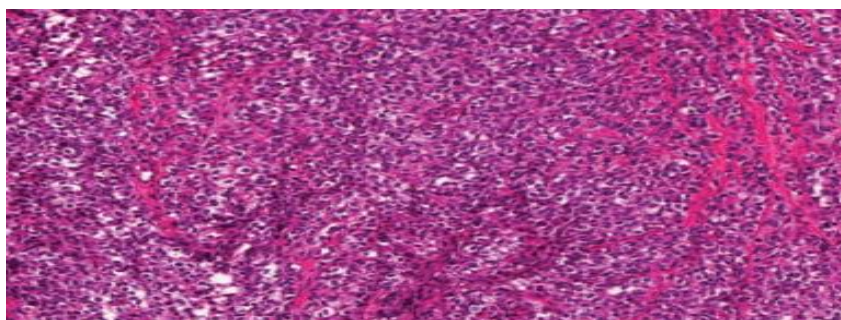


Figure 6 : Observation microscopique des cellules du sarcome d'Ewing prolifération dense faite de petites cellules rondes monomorphes HES x400 ¹⁷.

2-4 Clinique et évolution du sarcome d'Ewing :

Les symptômes spécifiques du sarcome d'Ewing sont presque absents¹⁸ ce qui entraîne des retards de diagnostic. Par contre, les fractures pathologiques peuvent être à l'origine de la découverte de la tumeur¹².

En effet, le sarcome d'Ewing est caractérisé par une croissance rapide et une destruction massive car cette tumeur est agressive² et elle a tendance à rechuter localement et à distance¹².

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

2-5 Biologie tumorale du sarcome d'Ewing :

L'oncogenèse du sarcome d'Ewing est initiée par une translocation chromosomale du gène **Ewing Sarcoma (EWS)** du chromosome 22 et le gène **Friend Leukemia Virus Integration 1 (FLI-1)** de la famille E 26 transformation – Spécific (ETS) localisé sur le chromosome 11^{18, 19}.

Le gène de fusion EWS-FLI-1 code pour une protéine chimérique qui a un domaine de fixation à l'ADN de FLI-1¹⁸ et des acides aminés de la liaison de la partie N-terminale de la protéine EWS¹⁹.

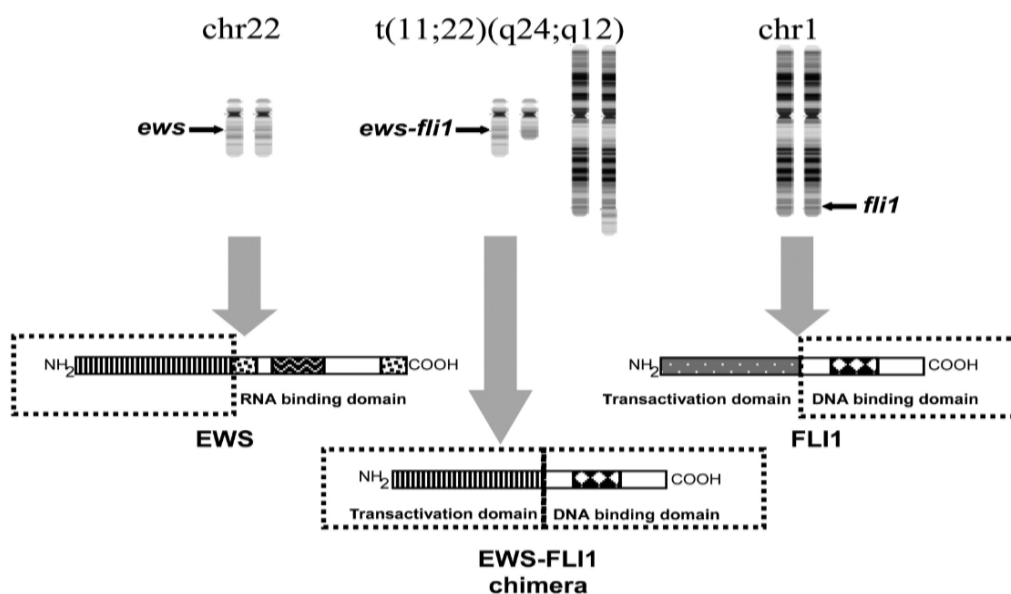


Figure 7 : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1¹⁹.

L'oncoprotéine EWS-FLI-1 se fixe sur des séquences présentant des répétitions du motif GGAA. Elle interagit de façon directe avec des protéines du spliceosome, comme elle peut contribuer à la modulation d'épissage alternatif¹⁸.

EWS-FLI-1 a une structure désordonnée ce qui exprime son activité transcriptionnelle et sa participation à des complexes multiprotéiques nucléaires¹⁹.

La suractivité EWS-FLI-1 dérégule les voies de la différenciation, la prolifération et la survie cellulaire⁶. En plus, ce facteur de transcription favorise l'hyper-expression de certains gènes cibles : **Méthionine Adenosyl Transferase II Beta (MAT2B)** ce qui engendre la prolifération du sarcome d'Ewing¹⁸. Par contre, les gènes intervenants dans le cycle cellulaire (cyclin D₁, c-myc, gène P21 et P57) sont régulés anarchiquement. La protéine chimérique EWS-FLI-1 induit des phénotypes différents en fonction du contexte cellulaire primitif¹⁸, elle induit une désorganisation de microfilaments d'actine et fibres de stress¹⁹.

Il existe d'autres translocations mais minoritaire comme le **V-Ets Avian Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog (ERG)**, Ets variant 1 (ETV₁) et FEV (Ets Oncogene Family) FEV^{18,20}.

PPKCB une autre protéine a un rôle dans le développement du sarcome d'Ewing, selon Frank Triode de l'institut Curie : « C'est ainsi que nous avons découvert le rôle majeur de la protéine kinase PPKB dans le développement de la tumeur d'Ewing. Cette dernière est cruciale pour la survie cellulaire *in vitro* et le développement tumoral *in vivo* »²¹.

2-6 Diagnostic :

La biopsie et la première étape de la prise en charge des gens atteints du sarcome d'Ewing¹², 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 neuro-ectodermique.

D'autres analyses peuvent confirmer le diagnostic : La recherche de la présence du gène de fusion². D'autre part, les enfants atteints du sarcome d'Ewing ont un meilleur pronostic que les adultes¹¹.

2-7 Traitement :

2-7-1 Traitement actuel :

Pour les tumeurs localisées du sarcome d'Ewing, le traitement repose sur trois étapes :

- La première étape est la cytoréduction ou la chimiothérapie néo-adjuvante² elle permet l'obtention d'un critère pronostique essentiel qui sera une réponse histologique au traitement¹², en plus, elle vise à éradiquer les micrométastases et réduire la tumeur locale.
- La deuxième étape est la résection chirurgicale de la tumeur locale associé à la radiothérapie.
- La troisième étape est la chimiothérapie adjuvante associé ou non à la radiothérapie dans le but de minimiser l'apparition de récurrences.

Pour le traitement des sarcomes d'Ewing métastatiques ou récidivants consiste à limiter l'évolution de la tumeur le plus possible.

En effet, comme dans le traitement de l'ostéosarcome, la chimiothérapie utilise des approches combinatoires associant à cinq agents : Vincristine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide².

2-7-2 La radiothérapie :

La radiothérapie est le traitement rapide local, elle est post opératoire. La radiothérapie conformationnelle optimise les doses entre le volume tumoral et les tissus sains environnements¹².

2-7-2 Nouvelles approches thérapeutiques :

➤ Inhibiteurs EWS-FLI-1 :

Une approche thérapeutique utilisée comme un traitement du sarcome d'Ewing repose sur l'inhibition de la protéine de fusion EWS-FLI-1. La protéine chimérique est inhibée par des oligonucléotides anti-sens de l'ARN interférence².

Cependant, l'effet thérapeutique si RNA anti-tumorale n'est pas observé chez l'homme. Par contre, la perturbation de l'interaction de la protéine chimérique EWS-FLI-1 avec le RNA Hélicase A a montré des bons résultats *in vivo* dans la régression de la tumeur²⁰.

➤ **Inhibition de la voie de l'IGF-1 :**

Une autre cible intéressante est IGF-1^{2,20} a un rôle dans la croissance et le développement des tissus normaux²⁰ ainsi que dans la survie des cellules tumorales, l'invasion et le développement métastatique².

IGF 1et 2 se fixent sur leurs récepteurs **GF1 R** à la surface cellulaire, l'interaction entre le ligand et son récepteur entraîne une autophosphorylation du récepteur et l'activation de multiples cascades de signalisation intracellulaire induisant le phénotype tumoral car l'activation est faite d'une manière inhabituelle.

La protéine **Insulin Like Growth Binding Protein 3 (IGFBP3)** se lie aux IGF-1 et 2 en inhibant leur expressions.

En revanche, les anticorps monoclonaux humanisés anti-IGF 1R donnent des bons résultats².

➤ **CD₉₉ :**

CD₉₉ est une glycoprotéine transmembranaire ubiquitaire impliquée dans la costimulation des récepteurs des lymphocytes T, l'adhésion et la migration, l'apoptose et le transport de molécule de surface. C'est ainsi un marqueur de diagnostic du sarcome d'Ewing et l'hyper-expression du micro RNA.

CD₉₉ inhibe la différenciation neuronale et aboutit à l'oncogenèse dans les cellules du sarcome d'Ewing.

L'utilisation du CD₉₉ comme une cible thérapeutique est induite par un anticorps monoclonal qui entraîne une apoptose indépendante des caspases *in vitro*, et l'inhibition de la croissance tumorale *in vivo*²⁰.

➤ **Inhibition de la voie mammalin target of rapamycine (mTOR) :**

mTOR est une Sérine/Thréonine protéine kinase qui régule la croissance, la prolifération, la mobilité, la survie cellulaire, la synthèse protéique et la transcription.

La voie mTOR est suractivée dans le sarcome d'Ewing, cependant, plusieurs molécules visent à inhiber la voie mTOR telles que : Rapamycine, Everolimus, Temeserolimus, Ridaforolimus²⁰.

➤ **Acide Zolédronique :**

Dans l'objectif de diminuer les effets secondaires des chimiothérapies, nouveaux agents thérapeutiques adjuvants sont recherchés. Il s'agit de l'inhibition de la résorption osseuse qui rompt le cercle vicieux entre la prolifération tumorale et l'ostéolyse, conduisant à l'inhibition de la prolifération tumorale au site osseux.

En effet, des stratégies thérapeutiques sont développées afin d'inhiber la résorption osseuse en ciblant l'ostéoclaste. Cette dernière est capable de dégrader l'os.

La première stratégie consiste à l'inhibition directe de la fonction ostéoclastique par le **bisphosphonate (BP)**, et la deuxième stratégie repose sur l'inhibition de la régulation de la fonction ostéoclastique par l'inhibition du RANKL.

In vitro, l'acide **Zolédronique (ZOL)** possède des propriétés anti-tumorales directes sur les cellules du sarcome d'Ewing car il induit une inhibition de la prolifération cellulaire en accumulant des cellules en phase S, et par un mécanisme indépendant des caspases favorise l'apoptose.

Par ailleurs, ZOL a un effet important que l'ifosfamide seul sur le volume tumoral et il permet l'inhibition de l'ostéolyse tumorale²⁰.

ZOL présente une approche prometteuse dans le traitement du sarcome d'Ewing, s'il est associé avec des agents chimiothérapeutiques².

➤ **Rôle de connexion 43 :**

Des études ont montré une perte de l'expression et de la production de la **connexion 43 (Cx43)** : C'est une protéine constitutive des canaux intercellulaires favorise le développement du sarcome d'Ewing.

In vitro, la surexpression de la Cx43 dans les cellules du sarcome d'Ewing augmente la production de P27, une diminution de la phosphorylation de la protéine Rb et l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G₀ et G₁. D'autre part, l'analyse de la microarchitecture osseuse révèle que l'activité des ostéoclastes est inhibée ainsi que la résorption osseuse grâce à la surexpression de la Cx 43².

➤ **Euro-Ewing 99 :**

Euro Ewing 99 est une grande étude internationale de la phase III, il a pour objectif de comparer différentes chimiothérapies de consolidation dans le traitement des tumeurs d'Ewing. Les groupes opérateurs européens ont mis un protocole (Euro-Ewing 99), ce

protocole repose sur le nouveau standard R2Loc pour le traitement du sarcome d'Ewing localisé.

Dans ce cas là, les patients ont été traités soit par Busulfan-Mel phalan, soit par chimiothérapie conventionnelle (Vincristine, Actinomycine, Ifosfamide) VAI pendant 3ans. Alors que, pour les patients atteints d'un sarcome d'Ewing avec métastase pulmonaire uniquement R2Pulm. Les patients ont été traités soit par Busulfan-Melphalan, soit par chimiothérapie conventionnelle associée à une radiothérapie.

Les résultats significatifs à 3 ans montrent que R2Loc change la prise en charge des patients atteints d'un ostéosarcome localisé et que la chimiothérapie Busulfan-Melphalan va être le standard de traitement pour ces patients^{14,22}. Par ailleurs, R2Pulm ne montre aucun effet²².

➤ **Euro-Ewing 2012 :**

Euro-Ewing 2012 est un nouveau protocole qui a débuté en Décembre 2013 et doit se poursuivre jusqu'en 2025²⁰. Il a pour but de limiter les effets secondaires de la chimiothérapie, et il repose sur l'association de la chimiothérapie et l'acide Zolédronique²³.

➤ **Stratégies anti-angiogéniques :**

La combinaison d'un anticorps monoclonal anti VEGF, le bevacizumab (Avastin®) et de Vincristine, Cyclophosphamide et Topotecan a montré son efficacité dans le sarcome d'Ewing².

CHAPITRE 2

1-Marqueurs Osseux :

Le remodelage osseux se traduit par la concentration dans le sérum et l'urine d'un certain nombre de marqueurs osseux²⁴. Les marqueurs biochimiques reposent sur la mesure des différents composés provenant de l'activité ostéoclastique, il s'agit d'un reflet sur la résorption osseuse. Dans un autre cas, il s'agit de la formation osseuse de l'aspect de fonction des ostéoblastes^{24,25}.

1-1 Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse :

Le liquide biologique de différents composés provenant de l'activité ostéoclastique reflète la quantité de matrices collagéniques dégradées au cours de la résorption osseuse ou encore le nombre d'ostéoclastes actifs²⁴.

-Phosphatase acide résistance ou tartrate 5b (TRAP5b) :

La **TRAP5b** est une isoenzyme de phosphatase acide²⁶ qui est exprimée dans l'os, la prostate, la rate, les plaquettes et les globules rouges²⁴. Cette enzyme joue un rôle dans de nombreux processus biologiques, y compris le développement du squelette et la minéralisation de l'os²⁷. Toutes les enzymes synthétisées par les différents organes sont inhibées par l'acide tartrique sauf isoenzyme de l'os reste résistante, d'où l'appellation tartrate résistante.

TRAP5b est fortement exprimée par les ostéoclastes, d'où l'idée d'être un marqueur phénotypique des ostéoclastes²⁴. En plus, la fonction de la TRAP5b est indépendante de la fonction rénale²⁸.

La TRAP correspond à l'isoenzyme 5, elle est d'origine monocytaire, synthétisée par les macrophages, les cellules dendritiques et les ostéoclastes.

Le site actif de la métalloprotéine TRAP5b contient un centre diferrique et elle fonctionne dans milieu acide pH = 5,8, en déphosphorylant le substrat au niveau des résidus tyrosine de certaines protéines de la matrice organique.

La protéolyse active la TRAP5b par cathepsine K au niveau du site d'action. Cependant, la sécrétion de la TRAP5b par les ostéoclastes dans la chambre de résorption au contact de la matrice osseuse permet la déphosphorylation des protéines non collagéniques de la matrice organique, ce qui favorise le détachement de

l'ostéoclaste de la surface osseuse et sa migration. Ensuite, la TRAP5b gagne la circulation générale. Les concentrations sériques élevées traduisent l'intensité de la résorption osseuse.

Dosage :

Les kits utilisés permettent de mesurer soit l'activité TRAP soit la protéine²⁶.

Le dosage immunologique d'anticorps monoclonal pour TRAP5b permet de mesurer la TRAP sérique totale. D'autre part, TRAP5b est un marqueur sensible et spécifique pour la surveillance d'un traitement inhibiteur de la résorption^{26,27}.

La mesure de la TRAP5b est un reflet du nombre d'ostéoclastes actifs. Elle augmente dans toutes les pathologies caractérisées par une ostéolyse intense et en particulier du tissu osseux²⁴.

-Peptides du collagène de type I :

La dégradation du collagène au cours de la résorption osseuse est accompagnée d'une libération des fragments peptidiques contenant des molécules de pontage dans la circulation sanguine. Il s'agit de certaines lysines et hydroxylysine des télopeptides N et C terminaux du collagène qui sont responsables à la formation des molécules de pontage. Ce dernier est formé par l'union des télopeptides d'une molécule de collagène à la triple hélice d'une autre molécule de collagène²⁴.

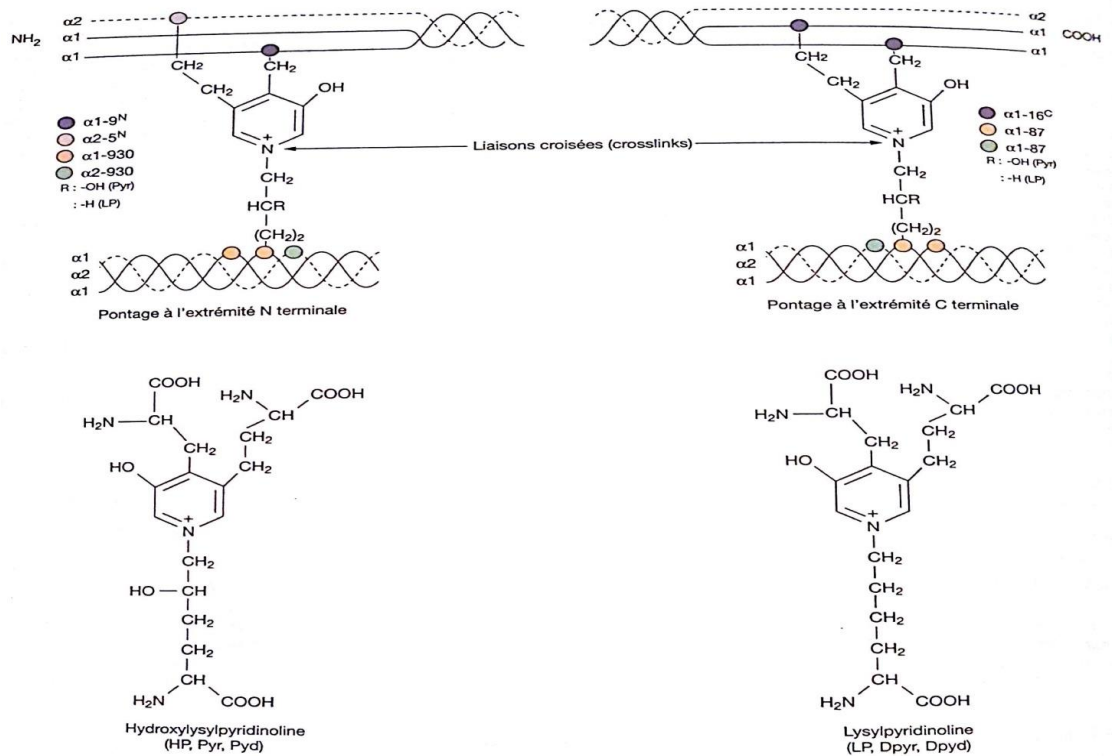


Figure 8 : Formation des molécules de pontage²⁴.

Formation des liaisons croisées du collagène permettent l'association en fibres.

La détermination des fragments peptidiques à consisté à utiliser un peptide synthétique de 8 acides aminés correspondant à la séquence : Glu- Lys- Ala- His- Asp- Gly-Gly-Arg

Cette séquence correspond à une séquence retrouvée sur l'extrémité C-terminale des chaînes α_1 de la molécule de collagène de type I. En plus, elle comporte une lysine impliquée dans la formation d'une molécule de pontage. D'autre part, la présence du site Asp- Gly dans cette séquence permet l'isomérisation. L'acide aspartique dans cette séquence peut exister sous deux formes distinctes : une forme non isomérisée dite alpha et une forme isomérisée β aspartyl.

Lors de la résorption de la matrice par les ostéoclastes, les molécules de pontage pyridinolyne et déoxypyridinoline sont relarguées sous forme libre ou associées à des télopeptides²⁸.

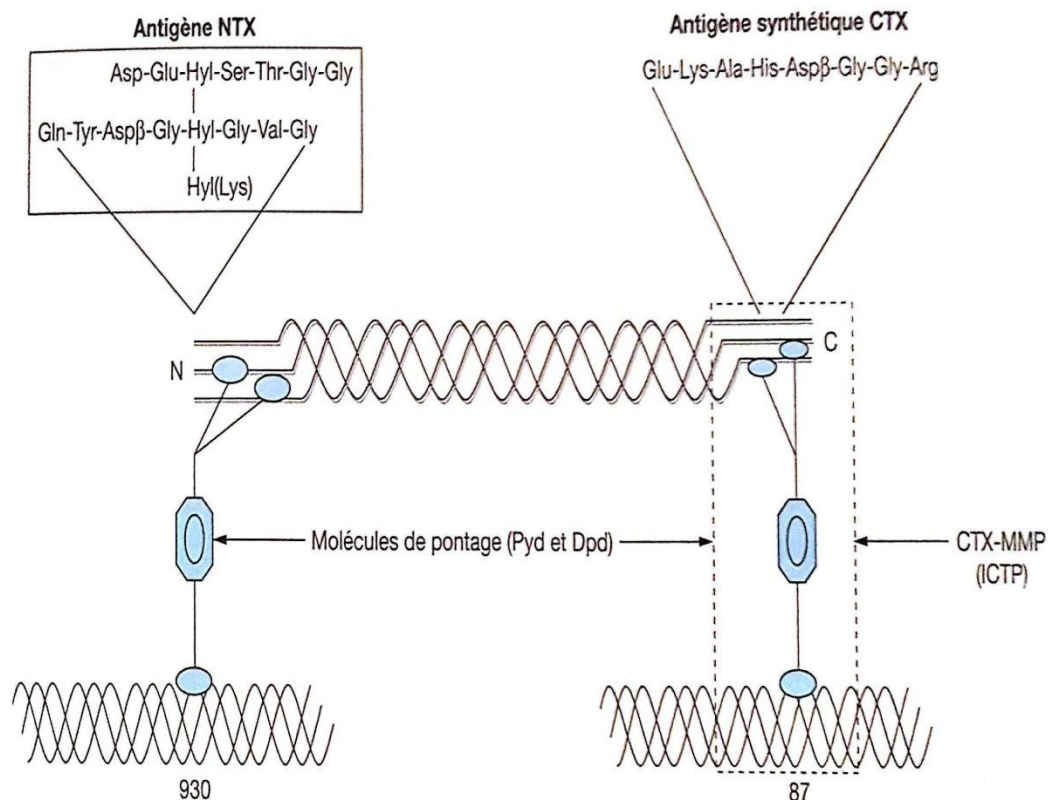


Figure 9 : Bases moléculaires des marqueurs biochimiques utilisés actuellement pour évaluer la dégradation du collagène de type I²⁴.

Dosage :

Le dosage des **C-télopeptide du collagène de type I (CTX)** sériques est possible par un test de Crosslaps²⁸.

Les méthodes immunochimiques basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui reconnaissent de façon distincte les différentes conformations du collagène.

Les données permettent d'apprécier la dégradation du collagène à la fois quantitative et qualitative. En outre, α -CTX mesuré dans les urines reflète l'excrétion des produits de dégradation du collagène nouvellement synthétisé. B-CTX permet l'évaluation de la dégradation du collagène mature dans l'urine et le sérum.

Le dosage simultané des deux formes permet de calculer le ratio α -CTX/ β -CTX qui caractérise le niveau de remodelage osseux²⁴.

1-2 Marqueurs biochimiques de la formation osseuse :

Les marqueurs de la formation osseuse proviennent du métabolisme des ostéoblastes.

Marqueurs de la formation osseuse : **Peptides N terminal du collagène de type I (P1NP)**²⁹ et de type non collagénique : **la phosphatase alcaline osseuse (PAo)**.

- **Propeptides N terminal du collagène de type I (P1NP) :**

P1NP est une protéine abondante de la matrice organique osseuse, elle est produite au niveau des ostéoblastes. Le procollagène est clivé par les enzymes du procollagène, ce qui permet la formation de deux propeptides : N-terminal (P1NP) et C-terminal (P1CP).

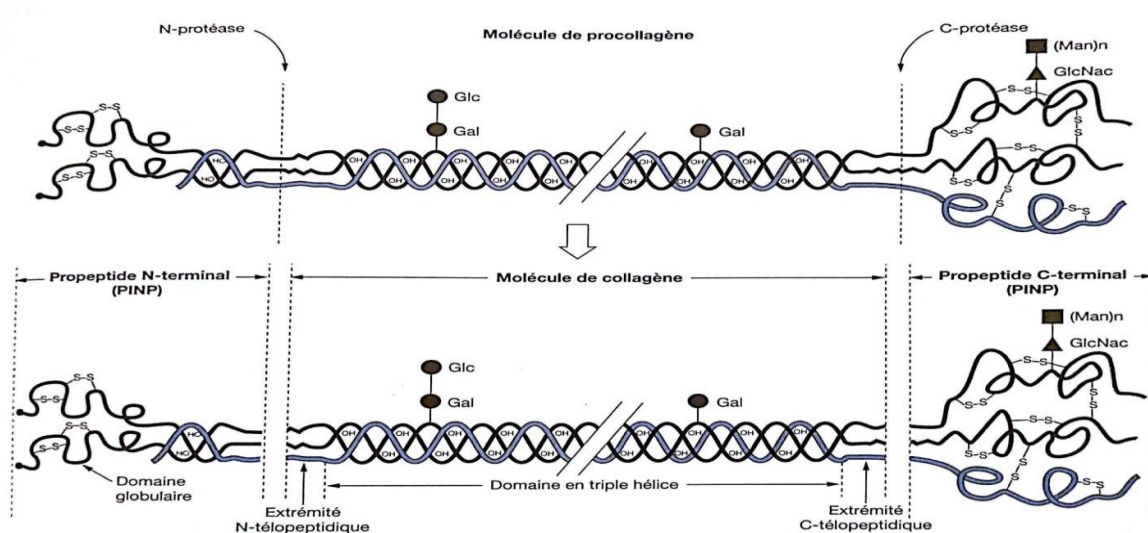


Figure10 : Structure de la molécule de procollagène et de collagène de type I²⁴.

Le clivage de la molécule du procollagène permet la formation du collagène et P1NP.

Dosage :

L'analyse proposée concerne la trousse commerciale P1NP Total de Roche Diagnostics. Le test est basé sur la mesure quantitative de la concentration de P1NP dans le sérum et le plasma, il s'agit d'un test immunologique de type « Sandwich ».

Le dosage est effectué par électrochimie-luminescence (ECLIA) sur les systèmes d'immunoanalyse Cobas^{MC} et Elecsys^{MC}. Ce dernier test détecte les deux isoformes des P1NP présentes dans le sang : Les formes trimériques et monomérique³⁰.

-La phosphatase alcaline osseuse (PAo) :

PAo est une glycoprotéine tétramérique de 80 KDa présente à la surface des ostéoblastes, elle devient sous forme dimère après une hydrolyse dans la matrice osseuse. La concentration de la PAo sérique reflète l'activité ostéogénèse.

La PAo n'est pas éliminée par voie rénale, et sa demi-vie est d'environ de deux jours.

Dosage :

Le dosage est basé sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal en suspension radiomarqué et un autre en phase solide est fixé sur une bille de plastique³¹.

2- Impact des marqueurs de remodelage osseux dans les pathologies osseuses :

Les marqueurs du remodelage osseux présentent un intérêt potentiel dans toutes les pathologies osseuses, qui se caractérise par le déséquilibre du remodelage osseux.

En plus, le tissu osseux est un site privilégié dans le développement de métastases de nombreux cancers.

La stimulation de l'activité ostéoclastique aboutit à la résorption osseuse formant les tumeurs ostéolytiques alors que, les interactions qui stimulent les ostéoblastes, elles sont le siège de formation des tumeurs ostéocondensantes. Ce déséquilibre du remodelage osseux est évalué à l'aide des marqueurs du remodelage osseux.

Dans les tumeurs ostéolytiques, des études ont montré l'élévation de la concentration urinaire et sérique des marqueurs de résorption osseuses, principalement α CTX et TRAP5b.

Dans les tumeurs ostéocondensantes, les marqueurs de formation osseuse comme P1NP et l'isoenzyme de la phosphatase alcaline sont élevés.

En revanche, les marqueurs du remodelage osseux permettent l'élévation de degré de l'atteinte squelettique²⁴.

PARTIE PRATIQUE

1-Matériel et Méthode :

- **Objectifs :**

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

L'objectif spécifique est :

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

- Identification des formes anatomopathologique rencontrées.

- Evaluer le résultat des traitements institués.

- Faire une approche épidémiologique de l'ostéosarcome et une comparaison de ce sarcome avec d'autres types des tumeurs osseuses.

- Faire le point sur la démarche diagnostic de cette tumeur au niveau du service d'orthopédie du CHUC.

- **Nature de l'étude :** C'est une étude rétrospective qui décrit les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses chez différents sujets.

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

- **Le cadre d'étude :** L'enquête est déroulée au niveau du service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHUC.

- **Période d'étude :** Notre étude s'était étendue sur une période de 3 mois (du 1^{ier} Mars 2017 à 30 Mai 2017).

- **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 suspectée à la radiographie et confirmée par anatomie pathologie dont nous avons suivi le traitement et l'évolution pendant la durée de notre étude.
- **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 post-opératoire des malades.
- **Traitement et analyse des données :** La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels Excel 2007 et Microsoft Word 2007.

2-Résultats :

1- Variation de la tumeur osseuse en fonction d'âge et le sexe :

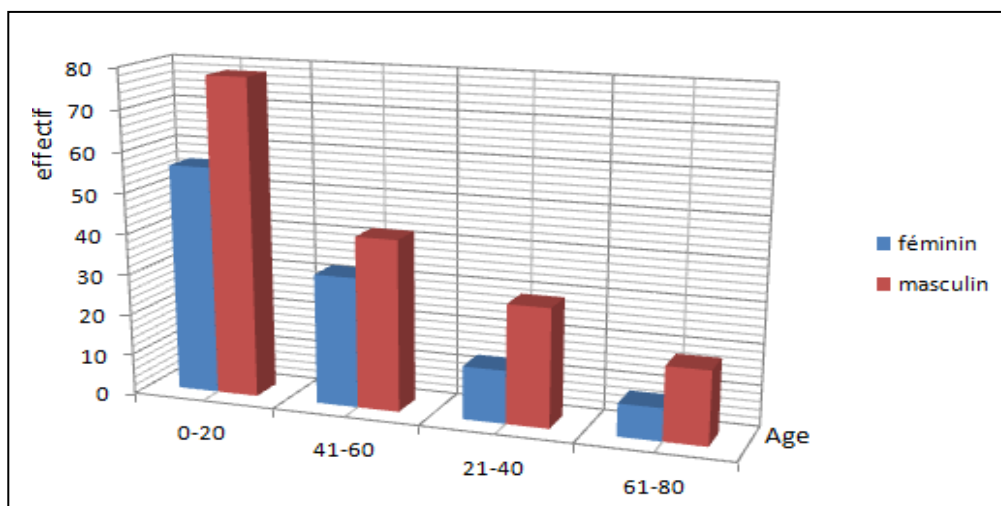


Figure11 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et le sexe.

D'après la figure 11, la tumeur osseuse est plus fréquente chez les sujets de moins de 20 ans, avec une dominance de la gente masculine.

2- Variation de la tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur :

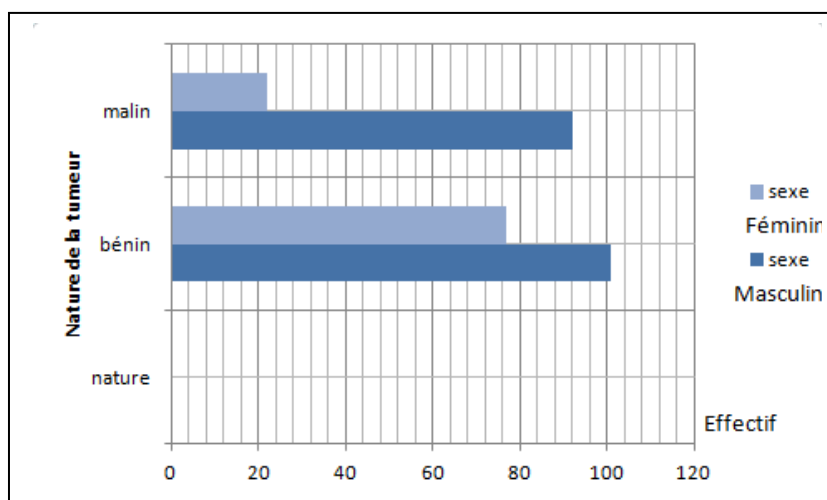


Figure 12 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le sexe et la nature de la tumeur.

La tumeur bénigne est plus fréquente chez les deux sexes, avec une fréquence masculine plus élevée que celle féminine.

3- Variation de la tumeur osseuse selon l'âge et le sexe :

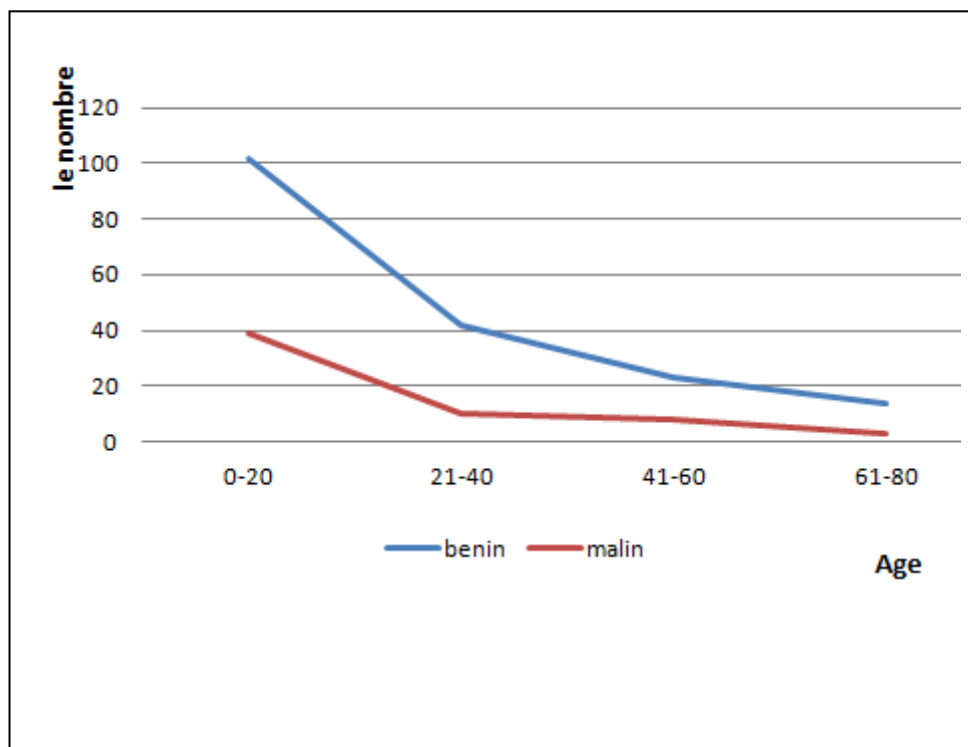


Figure 13 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'âge et la nature de la tumeur.

La tumeur osseuse présente une dominance chez les sujets âgés de moins de 20 ans, elle diminue chez les sujets adultes. D'autre part, la tumeur bénigne est plus fréquente que la tumeur maligne.

4- Variation de la tumeur osseuse selon la profession :

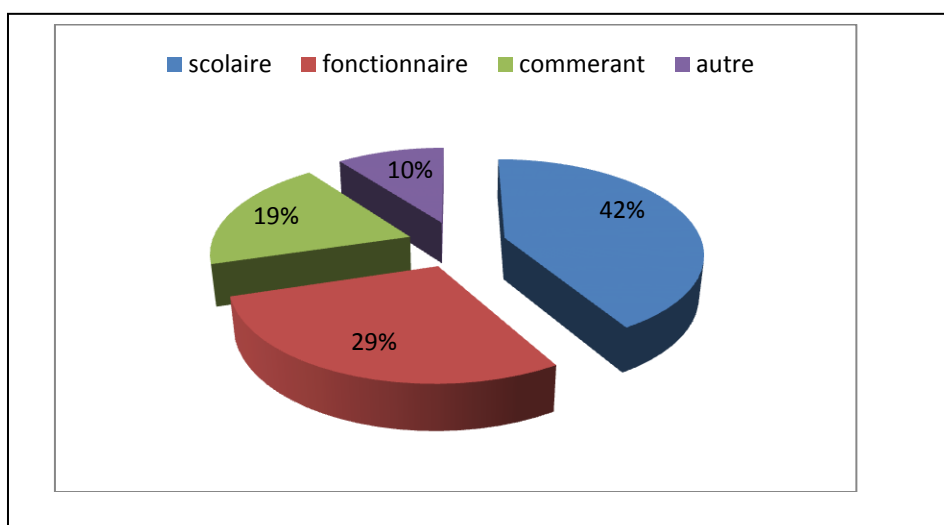


Figure 14 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la profession.

La figure 14 montre que la tumeur osseuse est plus présente chez les scolarisés (49%) puis chez les fonctionnaires d'un taux de 29%. Elle est un peu fréquente chez les commerçants.

5- Variation de tumeur osseuse selon les symptômes :

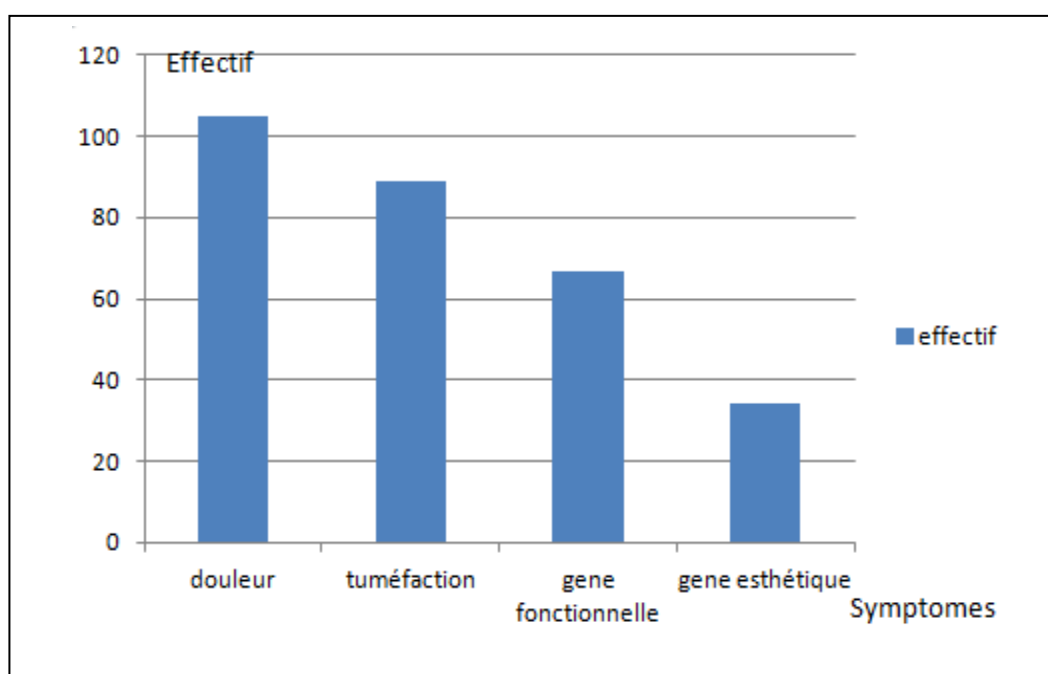


Figure 15 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le motif de consultation.

La douleur est le motif de consultation le plus fréquent dans le diagnostic de la tumeur osseuse. Les autres symptômes : tuméfaction et gêne fonctionnelle sont aussi des motifs de consultations mais moins fréquent que le motif de consultation douleur. Le gène esthétique présente un taux faible par rapport aux autres motifs de consultation.

6- Variation de la tumeur osseuse selon la localisation de la tumeur :

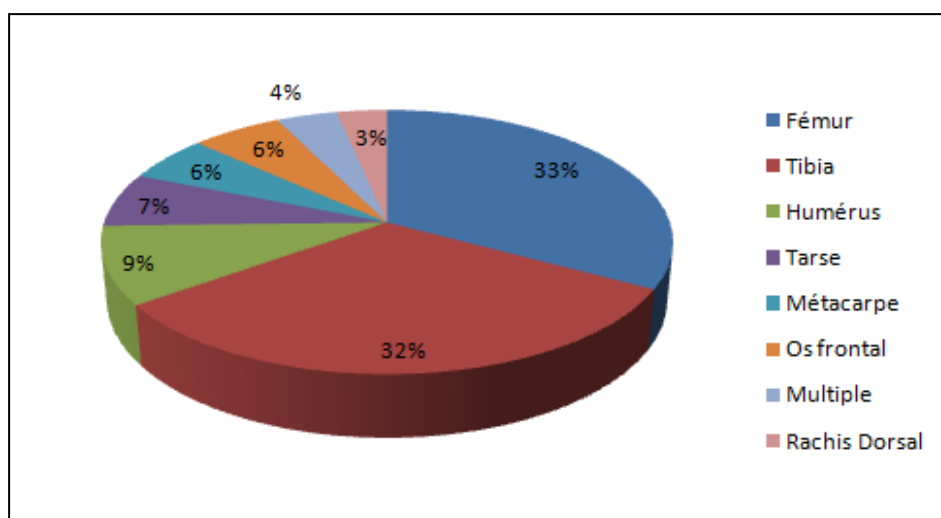


Figure 16 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le siège de la tumeur.

Le fémur et le tibia sont les plus touchés par la tumeur osseuse, ils représentent en moyenne 32,5% par rapport au siège de la tumeur. Par contre, humérus, tarse, métacarpe, os frontal, rachis dorsal sont moins touchés par la tumeur osseuse, leurs fréquence est entre 3% à 9%.

7- Variation de la tumeur osseuse selon le mode de début :

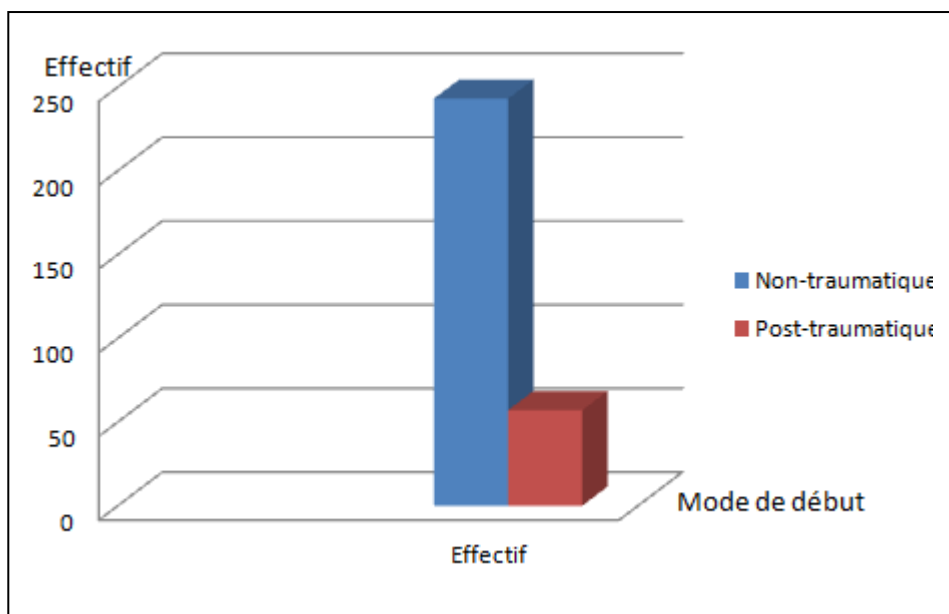


Figure 17 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon le mode de début.

La figure 17 montre que le mode de début non-traumatique est plus élevé que le mode de début post traumatique dans la tumeur osseuse.

8- Variation de la tumeur osseuse selon le type radiologique :

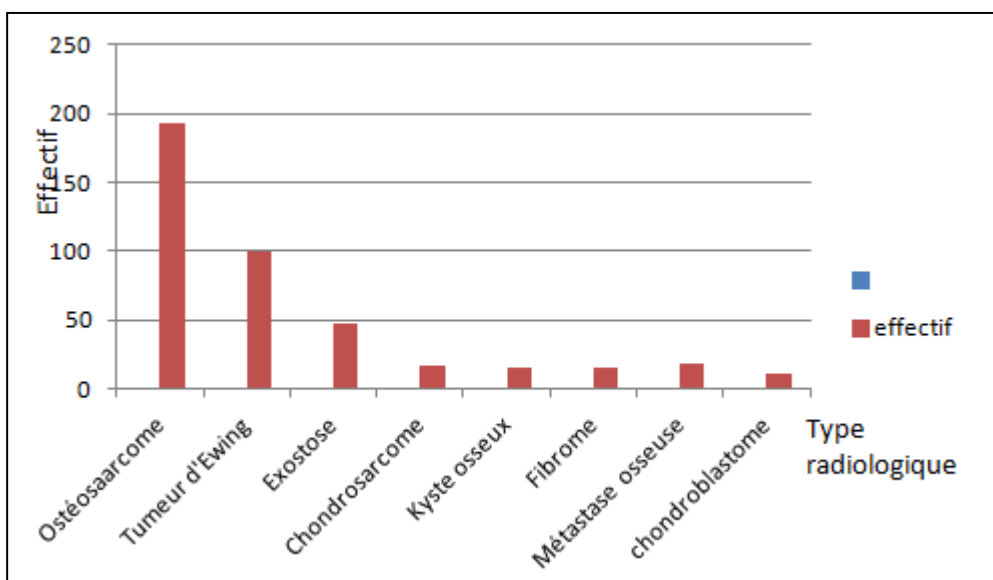
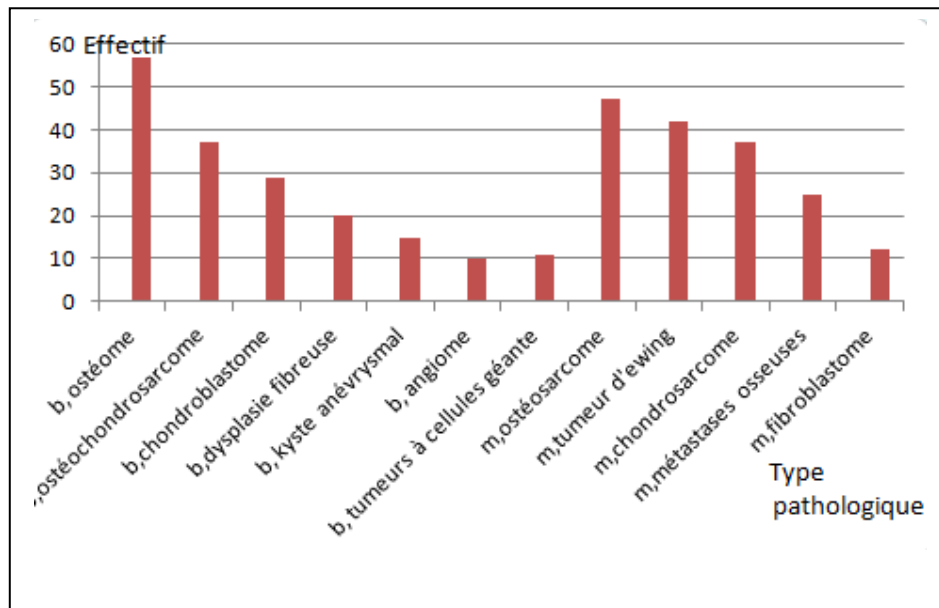


Figure 18 : Répartition des patients présentant une tumeur selon le type radiologique.

Dans la figure 18, l'ostéosarcome présente l'effectif le plus élevé puis le sarcome d'Ewing. Par ailleurs, exostose, chondrosarcome, kyste osseux, fibrome et chondroblastome sont peu fréquents.

9- Variation de la tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologique :



B : bénin m : malin

Figure 19 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les résultats anatomo-pathologiques.

Selon la figure 19, l'ostéome bénin, la tumeur d'Ewing maligne 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 la tumeur d'Ewing et l'ostéosarcome.

10- Variation de la tumeur osseuse selon les analyses biologiques

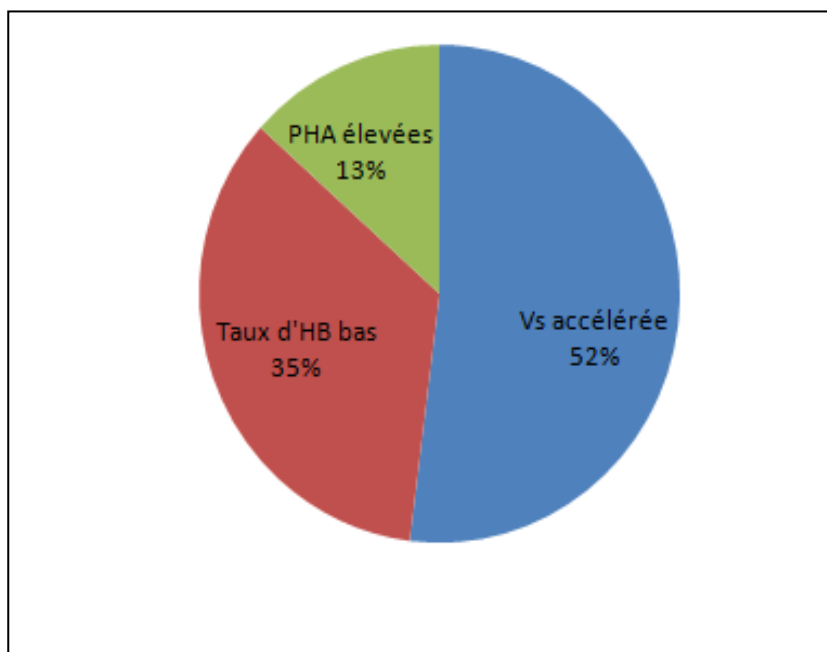


Figure 20 : Répartition des patients présentant de la tumeur osseuse selon les résultats de la biologie.

D'après la figure, les patients présentant une vitesse de sédimentation accélérée sont les plus touchés par la tumeur osseuse. Les sujets présentant un taux d'hémoglobine bas sont moins touchés par la tumeur osseuse. Alors que les patients ont un PHA élevé, ils sont peu touchés par la tumeur osseuse.

11- Variation de la tumeur osseuse selon la thérapie :

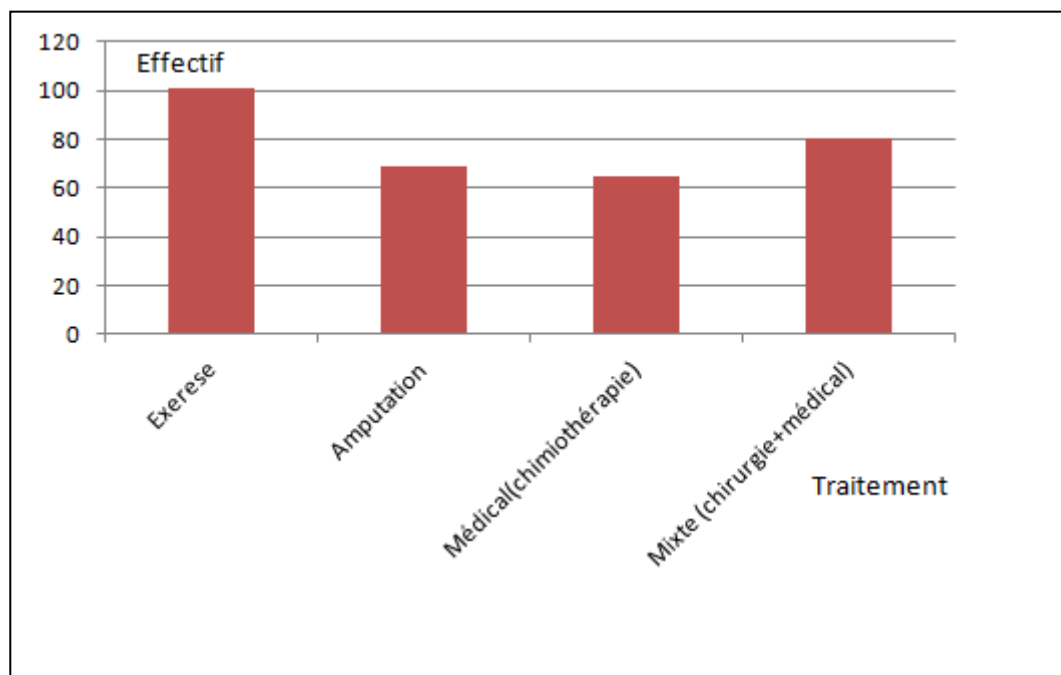


Figure 21 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon la thérapie.

L'exérèse est la thérapie la plus utilisée dans le traitement des tumeurs osseuses, le traitement mixte constitué de la chirurgie et le traitement médical est aussi plus utilisé que l'amputation.

Par ailleurs, la chimiothérapie est un aussi traitement utilisé dans la thérapie des tumeurs osseuses.

12-Variation de la tumeur osseuse selon les complications post-opératoire :

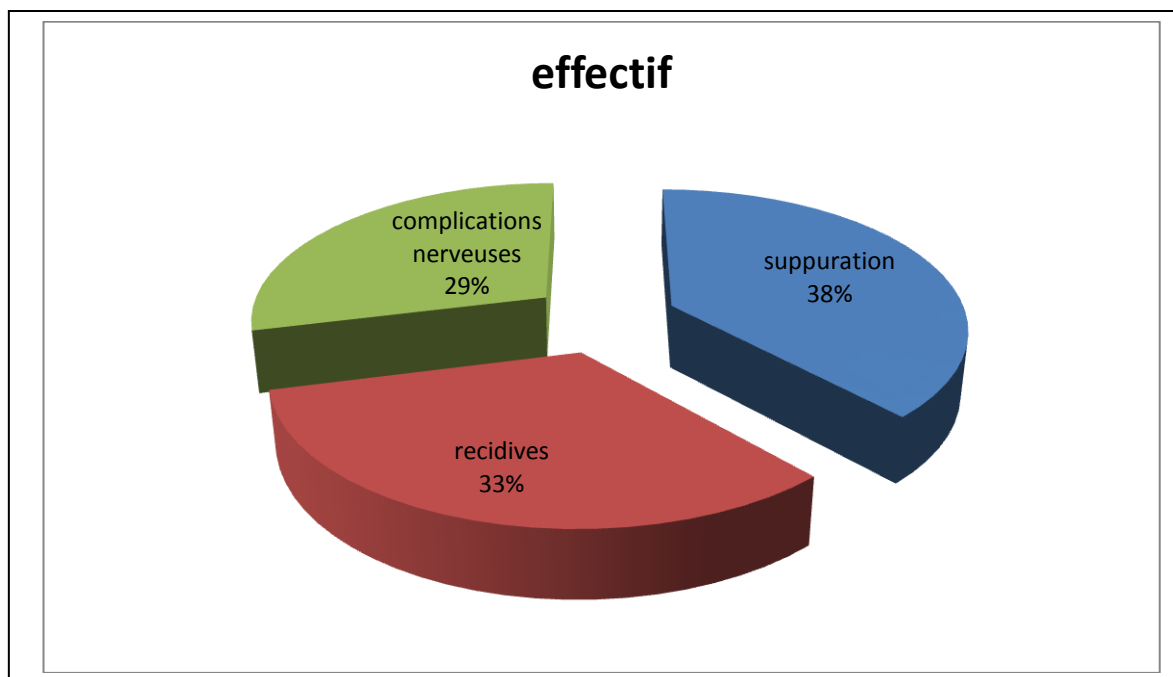


Figure 22 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon les complications post- opératoire.

La figure 22 montre que la suppuration est la complication post- opératoire la plus élevée (38%), suivi des récidives (33%), et les des complications nerveuses¹ présentent un taux élevé de la tumeur osseuse (29%) mais il reste inférieur par rapport aux suppurations et récidives.

¹ **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.

13-Variation de la tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique :

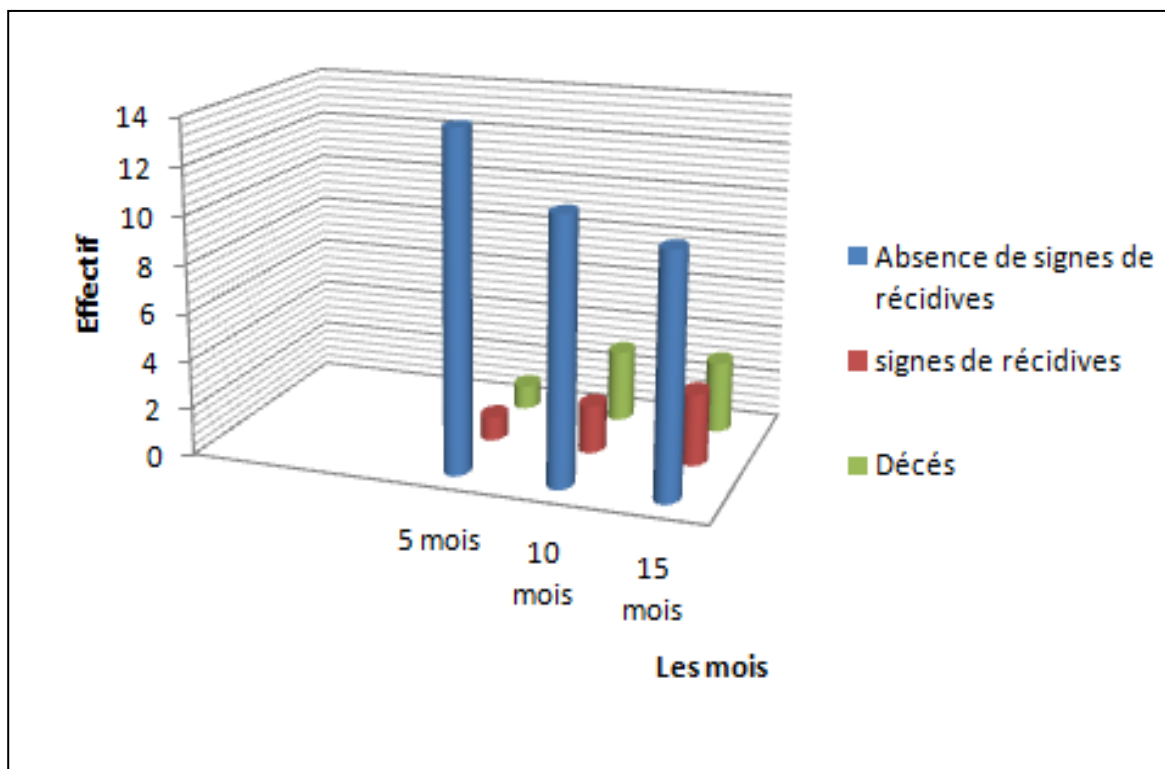


Figure 23 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon l'évolution post-thérapeutique.

Selon la figure 23, après 5 mois du traitement post-thérapeutique 14 patients au total de 16 patients ne représentent aucun signe de récurrences : un seul patient présente les signes de récurrence avec un décès d'un patient. Après 10 mois d'un traitement post-thérapeutique, sur 16 patients, 11 patients ne présentent aucun signe de récurrence, seul 2 patients présentent ces signes et 3 patients décèdent.

Après 15 mois, sur 16 patients, 10 personnes ne représentent aucun signe de récurrence, ce taux de récurrence est présent chez 3 patients dont 3 patients décèdent.

14- Variation de la tumeur osseuse selon les métastases osseuses :

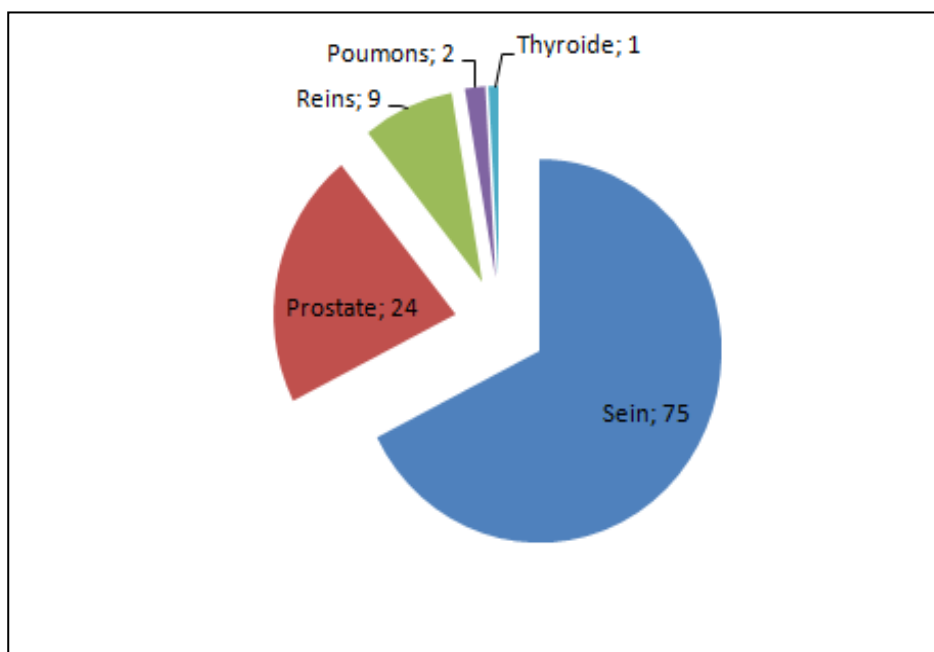


Figure 24 : Répartition des patients présentant une tumeur osseuse selon métastases osseuses.

Les femmes qui souffrent d'un cancer du sein ont une métastase osseuse. Puis, les hommes qui ont un cancer de prostate présentent aussi une métastase osseuse mais elle est moins fréquente que celle présente chez les femmes.

Les gens qui ont un cancer des reins, des poumons et de la thyroïde n'ont pas un taux élevé de métastase osseuse.

3-Discussions :

➤ Aspects épidémiologiques :

Les tumeurs osseuses malignes forment des entités fortes. L'ostéosarcome est la tumeur la plus fréquente des tumeurs malignes primitives.

L'ostéosarcome survient chez les enfants entre 8 et 15 ans. La prédominance masculine est élevée³³.

Dans notre étude, les tumeurs osseuses touchent les enfants entre 0 et 20 ans dont la moyenne est de 10 ans, avec une prédominance masculine. Les scolarisés présentent 49% par rapport aux autres patients. Cela explique la fréquence et le pic d'âge des enfants et les jeunes adultes touchés par la tumeur osseuse.

La localisation préférentielle des ostéosarcomes est le genou 87,5%, des cas avec au premier plan extrémité inférieure du fémur 81,25%³³.

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%.

Le sarcome d'Ewing la deuxième tumeur osseuse la plus répandue chez les enfants et les jeunes adultes est une malignité agressive avec un fort potentiel de métastases³⁴.

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

➤ Aspects diagnostiques :

Les patients sont adressés vers la structure hospitalière de référence devant la douleur, ce motif de consultation est identique à celle des travaux de Magali HERNANDEZ²⁰ en 2013.

Dans les travaux d'Oumar Ndour et al en 2013, le motif de consultation est l'augmentation importante de volume de tuméfaction³³.

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

Les modes de découverte et les motifs de consultation sont nombreux. Par ailleurs, la présentation clinique des tumeurs osseuses n'est pas spécifique. La douleur, l'enflure et l'inconfort général sont les symptômes les plus courants³³.

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

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

Et selon les travaux de Neerav Shukla et al en 2013, les défis liés à l'identification et à la validation des biomarqueurs cliniquement pertinents dans les sarcomes d'Ewing soulèvent un obstacle important à l'individualisation de la thérapie dans tout cancer rare³⁵.

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

Dans notre étude, des résultats biologiques montrent que la vitesse de sédimentation accélérée est plus élevée chez les patients présentant une tumeur osseuse. Ainsi, le taux d'hémoglobine bas qui est due à la perturbation de la fonction hématopoïétique du tissu osseux.

En revanche, les patients non traumatisés sont les plus touchés par les tumeurs osseuses par rapport aux 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 osseuse³⁷.

La grande majorité des tumeurs se métastase vers l'os. Dans le cancer du sein, l'os est souvent le premier site de métastase à distance avec environ la moitié des patientes présentant des métastases osseuses comme lieu de première rechute. Dans le cancer du sein ou de la prostate, la maladie osseuse métastatique est présente dans la grande majorité des patients. 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 fréquentes³⁸.

Les travaux de Claire-Sophie DEVIGNES affirment que les os pourraient affecter le cancer du sein³⁹.

Dans notre étude, les femmes souffrant d'un cancer du sein sont les plus présentant des métastases osseuses. Cette maladie osseuse métastatique est moins fréquente chez les patients qui ont un cancer du poumon, du rein ou de la thyroïde.

➤ **Aspects thérapeutiques :**

L'amputation était l'option thérapeutique principale et standard pour les patients atteints de l'ostéosarcome³⁴.

Dans les travaux de Magali HERNANDEZ en 2013, l'exérèse reste le seul traitement efficace.

Dans notre étude, les patients ont subi des traitements différents, la majorité des patients présentant des tumeurs osseuses sont traités par une exérèse, d'autres ont subi une amputation ou 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.

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

Plusieurs complications sont causées par l'amputation : la nécrose de la plaie, l'infection chez les enfants³⁴. Ainsi que, le taux de survie diminue avec l'évolution post thérapeutique.

Notre étude montre que les suppurations sont les plus fréquentes dans les complications post- opératoires. Les récurrences et les complications nerveuses sont aussi présentes.

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.

4-Conclusion :

Le tissu osseux assure plusieurs fonctions grâce à ses propriétés de rigidité et d'élasticité. Il se renouvelle continuellement par le processus du remodelage osseux. Ce dernier correspond à un équilibre entre la résorption et la formation.

Le remodelage osseux est nécessaire pour le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et l'adaptation aux contraintes mécaniques.

Tout un déséquilibre dans cette balance engendre des pathologies.

Les tumeurs osseuses sont des pathologies graves qui permettent le développement des tumeurs rares. Elles touchent les enfants et les jeunes adultes avec une prédominance masculine. Il existe plusieurs types des tumeurs malignes primitives, l'**Ostéosarcome** est le plus fréquent dans cette tumeur rare. En outre, le **sarcome d'Ewing** fait le deuxième type de cette pathologie rare.

Les caractéristiques cliniques sont également importantes pour faciliter le diagnostic et pour compléter la mise en scène du cancer des os. Dans ce cas là les biomarqueurs osseux sont important dans le diagnostic des tumeurs osseuses.

L'exérèse et l'amputation sont les traitements les plus utilisés, ainsi que la chimiothérapie. Cependant, beaucoup de signes secondaires apparaissent après le traitement post- opératoire et qui font perdre la survie des malades.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques :

1. Aude SEGALINY. Biologie de l'interleukine- 34 et rôle dans la pathologie de l'ostéosarcome. Faculté Médecine et pharmacie. Ecole doctorale de Biologie – Santé. Université de NANTES.2014. p 57 -77.
2. Julie TALBOT. Rôle de la connexion 43 dans l'ostéogénèse et dans le développement tumoral dans des sarcomes d'Ewing. Biologie cellulaire et moléculaire. Biologie-Médecine- Santé. Université de NANTES.2012. p1-69.
3. David MONDERER. Potentiel Thérapeutique de la différenciation mésenchymateuse dans les chondrosarcomes et les ostéosarcomes. Ecole doctorale Biologie Santé. Ecoles polytechnique de l'université de NANTES. 2013. p 33-35.
4. Raven, Johnson, Mason et al. Chapitre 47 : L'appareil locomoteur. Biologie. 2^{ème} édition 2012. P 965.
5. Audrey LAMORA. Evaluation du potentiel anti-tumoral des inhibiteurs de la voie de signalisation du TGF- β dans l'ostéosarcome. Ecole Doctorale Biologie-Santé. Faculté de médecine et pharmacie. Université de NANTES. 2015. P 1-88.
6. Guillaume-Anthony ODRI. Acide Zoledronique Nouvel agent thérapeutique dans le sarcome d'Ewing. Ecole Doctorale Biologie Santé. Biologie- Médecine-Santé-Cancérologie. Université de NANTES. 2014. P5-85.
7. Berengere GOBIN. Approches thérapeutiques des ostéosarcomes par ciblage des activités kinases. Ecole Doctorale Biologie- Santé. Faculté de Médecine Biologie cellulaire et moléculaire.2013. p 1-33.
8. Molly Brunner. L'intégrine β 1 et de son régulateur ICAP-1 α dans l'ostéogénèse rôle dans la prolifération, la différenciation et la fonction ostéoblastique. Université Grenoble Alpes.HAL 2016. P 39-41.
9. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les sarcomes osseux.2016.p 11.
10. Daniel Pissaloux. Profils d'expression des micro ARN dans les sarcomes : des données brutes aux applications cliniques. Ecole

- Doctorale Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire. Université Claude Bernard-Lyon 1. 2014. P 30-53.
11. Roxane Therrien, Jean François Delisle, Gabrielle Ferland et al. Le cancer chez l'enfant. Pharmacothérapie. Canada.2013. p 198-199.
 12. PICARD Laure. Résultats de reconstructions de l'extrémité supérieure de l'humérus après exeresse tumorale maligne chez l'enfant. Faculté Médecine de Creteil. Université Paris 12 Val-De- Marne. 2014. P 8-24.
 13. Assemat Pauline, Anne Gomez-Brouchet, Jérôme Sales de Gauzy et al. Etude des propriétés mécaniques des tissus biologiques à partir de coupes histologiques : applications aux tumeurs osseuses de l'enfant et de l'adolescent. CNRS.2016-2017. P 1-2.
 14. ASCO. Sarcome d'Ewing à haut risque de rechute : une grande étude internationale établit un nouveau standard de traitement. France 2016. P 1- 2.
 15. MD VIGNON-PENNAMEN. Tumeurs malignes de l'enfant : urgences et pièges diagnostiques. Paris.2012. P12.
 16. M. MARTINI, A. MANSCOUR, M-BOUAZIZ. Sarcome d'Ewing de l'orbite. A propos d'un cas et revue de littérature. Service de neurologie, CHU Annaba. Algérie. Poster N° 1. 2016. P5.
 17. Emilie ANGOT. Evolution de la RT-DL-PCR multiplexe pour la mise en évidence de transcripts de fusion dans les sarcomes. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen.2014. p 41.
 18. Olivier SAULNLER. Modulation de l'épissage alternatif par la protéine de fusion EWS- FLI-1 dans le sarcome d'Ewing. Université Paris DiDeROT. Paris 7. 2015. P 1-16.
 19. Severine Clavier. Effet Moléculaire du peptide vecteur (R/W)9 sur le phénotype de cellules modèles du sarcome d'Ewing : Etude protéomique. HAL. 2016. P 35-37.
 20. Magali HERNANDEZ. Le sarcome d'Ewing chez l'enfant : Présentation d'un cas clinique localisé à la Mandibule. Faculté d'oncologie. Université de Lorraine. 2013. P 1-118.
 21. Inserm. Stopper le cercle vicieux de la progression tumorale chez les enfants atteints d'un cancer osseux. Paris. 2014. P 1-2.

22. Gustave Roussy. Save the date. Cancer CAMPUS. GRAND PARIS. 2016. P12-13.
23. Euro Ewing 2012. Résumé du protocole. Version N° 2 . 2014. P 2-11.
24. Association des enseignants de biochimie et biologie moléculaire des facultés de pharmacie. Biochimie médicale Marqueurs actuels et perspectives. 2^e édition Lavoisier. Paris. 2011. P 401-421.
25. Valentine Mirman. L'ostéoporose : état des lieux, perspective et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. HAL. 2012. P 42-45.
26. Camille RAMIREZ. Diagnostic et pronostic des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques en hémodialyse : Apport de marqueurs cliniques et biologiques. Faculté Médecine. Paris.2012. p 27-33.
27. KAPLON Hélène. Rationnel de la conception de la première biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose : le dénosumab. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille 2. Université de Lille 2. 2014. P 41-42.
28. Marie-Sophie DUTERTRE SEQUEUAL. Etude transversale du métabolisme minéral et osseux d'une population de patients hémodialysés. Faculté de Médecine. Université de NANTES. France.2012. p 13-16.
29. Dr Lukas Bestmann. Ostéoporose : diagnostic et surveillance du traitement à l'aide de marqueurs. Information scientifique. Unilabs. 2011.
30. INESSS. Dosage du propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP). Quebec. 2016.
31. Biomnis.Phosphatase alcaline osseuse. 2013.
32. Perquson B, Gryle D, Hsu W. Chronic recurrent multifocol ostéomyelitis in 13 year old female athlete. J Can chirop Assoc. 2013. p1.
33. Oumar Ndour, Desire Munyali Alumeti, Mbaye Fall et al. Epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of osteosarcoma of the child at Aristide Le Dantec teaching Hospital in Dakar about 16 cases. The Pan African Medical Journal. 2013.

34. Kosei Ando, Marie-Françoise Heymann, Verena Stresing et al. Current Therapeutic Strategies and Novel approaches in Osteosarcoma. MDPI. 2013.
35. Neerav Shukla, Joshua D.Schiffman. Domon Reed et al. Biomarkers in Ewing Sarcoma: The promise and Challenge of Personalized Medicine. A Report from the Children's. Oncology Group. 2013.
36. Francesco R. Evolu, Luciano Castarella, Vito Pavone et al. Biomarqueurs des ostéosarcomes, chondrosarcomes et sarcome d'Ewing.2017.
37. Timothy N. Trotter, Yang Yang. Matricellular proteins as regulators of cancer metastasis to bone. Author manuscript.2016.
38. R.Rizzoli, J-J Body, M-L Brandi et al. Cancer-associated Bone disease.2013.
39. Claire Sophie DEVIGNES. Contrôle micro-environnemental des métastases osseuses du cancer du sein. Journées Jeunes Chercheurs en Cancérologie. FONDATION ARC pour La recherche su le CANCER. 2016. P26.
40. François QUENET. La recherche au plus près du génome. Cancer de l'enfant. Les promesses de la recherche. GRAND ANGLE. 2015. P27

ANNEXES

Annexe:**➤ Facteurs psychologiques du cancer :**

Michel Odoul. Dis-moi où tu as mal, je te dirai pourquoi. Albin Michel.
2009. p142-223.

Le cancer est la destruction de la programmation intérieure d'équilibre et l'expression particulière de la première zone touchée. Il traduit souvent des remords, des blessures ou la personne ne veut pas cicatriser et qui sont souvent associées à un sentiment de culpabilité. Il s'agit d'un constat inconscient d'échec face à sa vie ou ses choix de vie.

Les maux du fémur sont dûs à des mémoires ou les blessures inconscientes profondes d'un individu remonte à la surface et qu'il refuse d'accepter vont se manifester par une fracture du fémur, lorsque le souvenir, la mémoire qui apparaît à la surface est trop forte ou bouleverse la structure osseuse des croyances personnelles.

La douleur ou le traumatisme se situe dans le fémur cela signifie que la tension est liée à la structure profonde, aux croyances et aux valeurs inconscients de la personne.

Steven G. DusBois. MD, Robert Goldsby, MD, Mark Segal, PhD.
Evaluation of Polymorphisms in EWSR1 and Risk of Ewing Sarcoma:
A Report from the Childhood Cancer Survivor Study.HHS Public
Access. Author manuscript. 2012.

L'équipe de Steven G et al en 2011 ont inclus un objectif pour décrire les différences dans les EWSR1 entre les populations blanches et les afro-américaines. Ils ont observé des différences dans l'intron 6 d'EWSR1 entre les populations blanches et africaines avec un allèle contenant moins de séquences répétitives observées seulement dans les populations africaines. En plus, la majorité des loci évalués à travers EWSR1 démontrent un degré élevé de variation entre les populations blanches et afro-américaines.

Il n'est pas clair si ces variantes reflètent simplement les différences raciales attendues ou si ces variantes sont associées à un risque plus faible du sarcome d'Ewing.

Une propriété émergente des chimères EWS/ ETS est la capacité à moduler directement l'expression des gènes et l'environnement local de la chromatine via un microsatellite de tétranucléotide GGAA.

Andrew S, Brohl. David A. Solomon, Wendy Chang et al. The Genomic Landscape of The Ewing Sarcoma Family of Tumors Reveals Recurrent STAG2 Mutation. PLOS Genetics. 2014.

Les microsatellites GGAA ont permis d'identifier de nouveaux gènes cibles et sont devenus des outils moléculaires important dans la recherche sur le sarcome d'Ewing.

Ces microsatellites GGAA sont également hautement polymorphes dans les populations humaines. Le polymorphisme de microsatellites GGAA observés dans les populations humaines modulent l'expression des gènes médiés par EWS/FL1 et peuvent influencer la susceptibilité à la maladie⁴⁴.

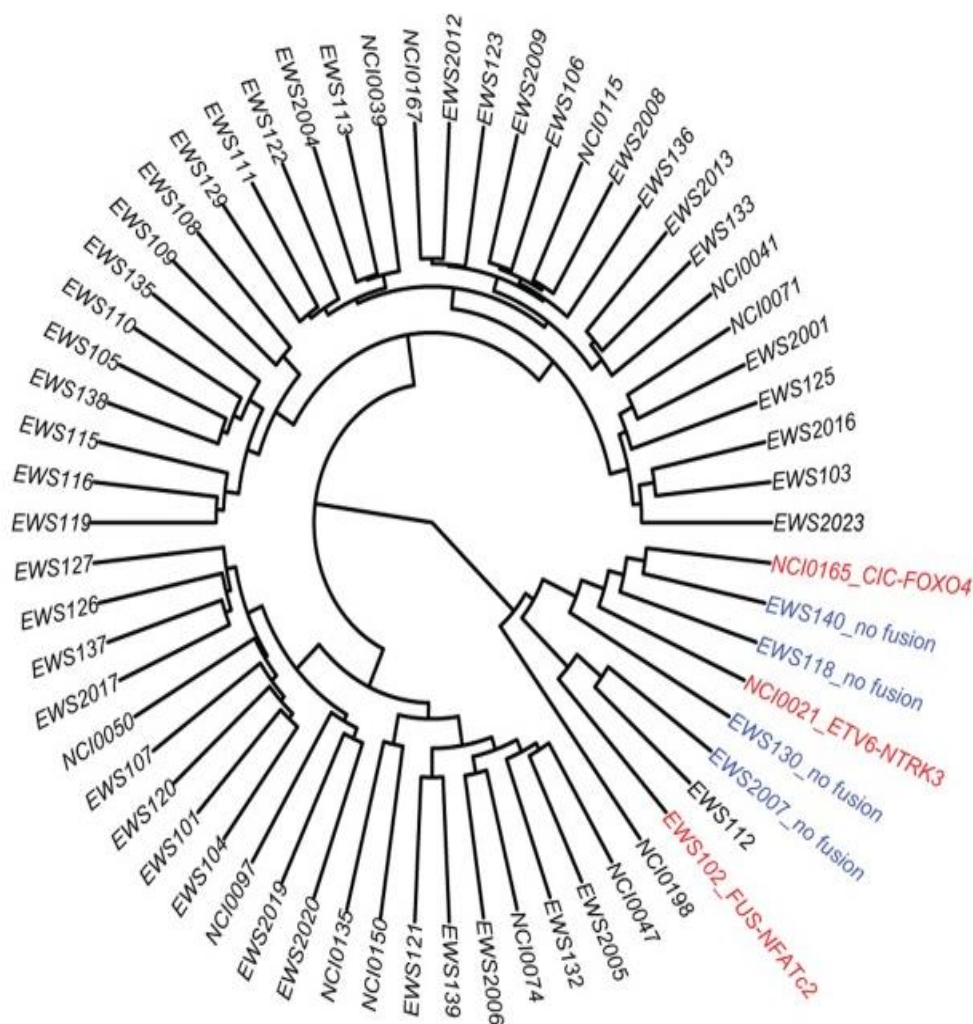


Figure 26 : Profil moléculaire des tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing à l'aide de données de séquençage d'ARN⁴⁴.

Le regroupement hiérarchique basé sur le profil express de l'ARN montre que les échantillons de fusion négative (bleu) et de fusion alternée (rouge) pour séparer la majorité des EFT EWSR1 fusion positive.

Résumé :

Le but de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a colligé 320 dossiers pris en charge au service de centre hôpitalo- 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. Tous les patients avaient bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a confirmé la tumeur osseuse.

Pour la majeure partie de nos patients (49%) sont des scolarisés. L'âge moyen était de 10 ans. Une prédominance masculine. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont les tumeurs osseuses les plus fréquents. Le principal motif de consultation était la douleur et la tuméfaction. La localisation la plus fréquente était fémur et tibia. L'exérèse retrouvait dans (100 cas).

Le bilan d'extension a retrouvé des métastases. Le traitement thérapeutique cause des complications multiples ce qui augmente le décès chez les patients présentant des tumeurs osseuses.

Mots clés : Ostéosarcome -Sarcome d'Ewing- Tumeur osseuse- diagnostic-

Abstract:

The aim of this study was to describe the epidemiological and therapeutic aspects of bone tumors. This was retrospective study that collected 320 cases in the service of academic hospital Ibn Badis Constantine.

The parameters studies were age, sex, socio-professional level, reasons of consultation, radiological, biological and therapeutic indications. All patients had a pathologic examination wich confirmed the bone tumor for the majority of our patients (49%) are schooled. The average age was 10 years.

A male predominance Osteosarcoma and Ewing sarcoma are the most frequent bone tumors. The main reason for consultation was pain and swelling. The most frequent localization was femur and tibia. The resection found in (100 cases).

The metastasis was diagnosed with extension. The therapeutic treatment causes multiple complications which increases death in patients wich bone tumors.

Key Words: Osteosarcoma –Ewing sarcoma- bone tumors- diagnostic

ملخص

الغرض من هذه الدراسة هو وصف الجوانب الوبائية التشخيصية و العلاجية لمرض سرطان العظام اعتمدت على المعلومات المأخوذة من ملفات المرضى بمصلحة جراحة العظام بالمؤسسة الاستشفائية الجامعية لمدينة قسنطينة.

الخصائص التي اخذت بعين الاعتبار هي المستوى الاجتماعي المهني عمر و جنس المرضى المظاهر السريرية و النتائج الاشعاعية و الطرق العلاجية و نتائجها علما ان جميع المرضى خضعوا للفحص النسيجي الذي اكد تشخيص مرض سرطان العظام.

اغلبية المرضى حوالي 49 % من الحالات هم تلاميذ متوسط العمر يقدر ب 10 سنين و الاغلبية هم ذكور.

osteosarcome و sarcom Ewing هما اكبر انواع سرطانات العظام. السبب الرئيسي للكشف هو الالم و التورم موقع التورم هو فيمير و تيبيا.

العلاج الاكثر شيوعا هو البتر في اغلب الحالات (100 حالة). التصوير الشعاعي اظهر وجود انتقال للمرض الى اعضاء اخرى من الجسم.

العلاج المقدم يؤدي الى حدوث مضاعفات و اعراض اخرى مما يؤدي الى زيادة في عدد الوفيات من هذا المرض.

الكلمات المفتاحية

osteosarcome – sarcom Ewing – سرطان العظام- تشخيص

Année Universitaire : 2016-2017

Présenté par :
Fadila Slimane Tich Tich

**Mémoire fin de cycle pour l'obtention du diplôme de
MASTER 2 en BIOCHIMIE MOLECULAIRE ET SANTE**

**Etude rétrospective des tumeurs osseuses :
Ostéosarcome et sarcome d'Ewing**

Résumé :

Le but de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a colligé 320 dossiers pris en charge au service de centre hôpitalo- 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. Tous les patients avaient bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a confirmé la tumeur osseuse.

Pour la majeure partie de nos patients (49%) sont des scolarisés. L'âge moyen était de 10 ans. Une prédominance masculine. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont les tumeurs osseuses les plus fréquents. Le principal motif de consultation était la douleur et la tuméfaction. La localisation la plus fréquente était fémur et tibia. L'exérèse retrouvait dans (100 cas).

Le bilan d'extension a retrouvé des métastases. Le traitement thérapeutique cause des complications multiples ce qui augmente le décès chez les patients présentant des tumeurs osseuses.

Mots clés : Ostéosarcome -Sarcome d'Ewing- Tumeur osseuse- diagnostic-

Laboratoire de recherche : CHUC Ibn Badis

Jury d'évaluation :

Président du Jury : Ilhem Semra

MAA Université Constantine

Rapporteur : Samy Kabouche

MAA Université Constantine

Examineur : Mohamed Larbi Rezgoune

MCB Université Constantine

Date de soutenance : 28-06-2017