

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master

Spécialité : Biochimie de la nutrition

THÈME

**LES TUMEURS OSSEUSES
ETUDE THEORIQUE**

**Présentée Par : GUERAICH Amine
: SAYAD Zakaria**

Membres de jury :

**Président : EL HACENE MOKRANI MCB. Université F.M
Constantine 1**

**Directeur de thèse : SAMY.KABOUCHE MCB. Université F.M
Constantine 1**

**Examineur : LINDA. CHAKMAK MCB. Université S.B
Constantine 3**

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2019/2020

REMERCIEMENTS

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

Nos remerciements les plus sincères vont à Monsieur KABOUCHE SAMY pour leurs conseils précieux et leurs suivis qui nos ont prodigués durant tout notre travail.

Mes vifs remerciements vont aux membres de jury pour avoir accepté de juger notre présent travail.

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

DEDICACES

Tout d'abord, nous remercions Dieu pour tout

*Nous dédions cet humble travail à nos chers parents les sources
d'amour, de vitalité et de don qui nous soutiennent depuis l'enfance,
Afin de fournir tous les moyens d'étudier avec diligence.*

*Nous vous remercions d'être toujours à nos côtés pour le soutien,
l'amour et la protection, et pour tout ce que vous nous avez donné. À
nos chers frères et sœurs, à nos meilleurs amis à toutes nos familles, à
tous nos amis*

Surtout mon cher ami Farid pour son soutien continu à moi

GUERAICH Amine / SAYAD Zakaria

RESUME

Les tumeurs osseuses primitives sont rares et peuvent être divisées en deux groupes.

Les tumeurs osseuses malignes primitives représentent moins de 1 % des cancers. Elles se développent surtout chez l'enfant et l'adolescent ainsi que chez l'adulte jeune.

Après 50 ans, il convient d'évoquer en premier lieu une métastase.

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

Comme devant toute tumeur osseuse, il importe prioritairement, de connaître la nature histologique de façon à entreprendre un traitement adapté.

Cette nature histologique ne peut être connue qu'après biopsie osseuse dans un certain nombre de cas.

Les mots clé

L'os, tumeur osseuse, l'ostéosarcome

SUMMARY

Primary bone tumors are rare and can be divided into two groups.

Primary malignant bone tumors represent less than 1% of cancers. They develop mainly in children and adolescents as well as in young adults.

After 50 years old, the first thing to think about is metastasis.

Benign bone tumors are more common and can be seen at any age although they are most commonly found in children, adolescents and young adults.

As with any bone tumor, it is first and foremost important to know the nature histological in order to undertake an appropriate treatment.

This histological nature does not can be known only after bone biopsy in a number of cases.

Key words

Bone, bone tumor, osteosarcoma

الملخص

أورام العظام الأولية نادرة ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين. تمثل أورام العظام الخبيثة الأولية أقل من 1٪ من السرطانات. تنطور بشكل رئيسي عند الأطفال والمراهقين وكذلك لدى الشباب. بعد 50 عامًا ، أول شيء يجب التفكير فيه هو ورم خبيث. تعتبر أورام العظام الحميدة أكثر شيوعًا ويمكن رؤيتها في أي عمر على الرغم من أنها توجد بشكل شائع عند الأطفال والمراهقين والشباب. كما هو الحال مع أي ورم عظمي ، من المهم أولاً وقبل كل شيء معرفة الطبيعة النسيجية لإجراء العلاج المناسب. هذه الطبيعة النسيجية لا يمكن معرفته إلا بعد خزعة العظام في عدد من الحالات.

الكلمات الدالة

العظام ، ورم العظام ، وساركوما العظام

الكلمات المفتاحية

العظام، سرطان العظام، الساركوما العظمية .

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction..... 2

Chapitre 1 : Le tissu osseux

1-Le tissu osseux..... 5

2-Rôle du tissu osseux..... 5

3-Structure Macroscopique..... 5

 3-1 Organisation structurale..... 5

 3-2 Organisation architecturale..... 6

4- Structure Microscopique 7

5- Le remodelage osseux..... 10

Chapitre 2 : Les tumeurs osseuses

1- Les tumeurs osseuses..... 15

2-Définition..... 15

3- Epidémiologie..... 15

4- Classification des tumeurs osseuses..... 16

 4-1 Tumeurs osseuses primitives bénignes..... 16

 4-2 Tumeurs osseuses primitives malignes..... 19

5- Les deux principaux TOP..... 22

 5-1 L'ostéosarcome..... 22

 5-1-1 Description..... 22

5-1-2 Epidémiologie.....	22
5-1-3 Localisation.....	22
5-1-4 Classification.....	23
5-1-5 Biogénèse des ostéosarcomes.....	24
5-1-6 Diagnostic.....	25
5-1-7 Traitement.....	25
5-2 Le Sarcome d'Ewing.....	34
5-2-1 Description.....	34
5-2-2 Physiopathologie.....	34
5-2-3 Localisation.....	34
5-2-4 Biologie tumorale du sarcome d'Ewing.....	35
5-2-5 Diagnostic.....	37
5-2-6 Traitement.....	37

Conclusion

Références Bibliographiques

Liste des figures

Figure.1 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).....	p7
Figure. 2 : La structure de l'os.....	p9
Figure. 3 : Les différentes phases du remodelage osseux.....	p12
Figure.4 : L'implication de la triade RANK/ RANKL/ OPG dans la différenciation des ostéoclastes.....	p13
Figure. 5 : Localisation de trois principaux de TOP.....	p20
Figure. 6 : Différentes parties d'un os long et localisations préférentielles des tumeurs osseuses.....	p22
Figure. 7 : Coupes histologiques des ostéosarcomes conventionnelles (x10)..	p23
Figure. 8 : Mécanisme d'action de Methotraxate.....	p28
Figure. 9 : Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Huvos et Rosen.....	p32
Figure. 10 : Sarcome d'Ewing de la métaphysaire du tibia supérieur chez une fille de 15 ans.....	p35
Figure. 11 : Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur chez un garçon de 9 ans.....	p35
Figure. 12 : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1.....	p36

Liste des tableaux

Tableau. 1 : Protocole thérapeutique selon l'âge de patient.....	p26
Tableau. 2 : Effets des différentes molécules du système immunitaire...	p32
Tableau. 3 : Différentes translocations, gène de fusion correspondants et leurs fréquences.....	p37

Liste des abréviations

5-CH₃-THF : 5méthyl tétrahydrofolate

5,10-CH₂-THR : 5,10méthylene tétrahydrofolate

10-CHO-THF : 10-formyl-tétrahydrofolate

AICAR : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ; ribonucleotide

BMP-6: BoneMorphogenic Protein-6

BSAP: Phosphate alcaline spécifique

BSP: Siloprotéine osseuse.

CD99: Cluster of differentiation 99c

CLT4: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4

DHFR : dihydrofolate réductase

DMP-1: Dentin matrix protein 1

dTMP :deoxythymidinemonophosphate

DPD: Désoxypyridoline

DTP : distal tingling on percussion

ETS: E 26 transformation-specific

Euro Ewing: European Ewing Tumor working Initiative o National Groups

EWS: Ewing Sarcoma

FAICAR: formyl AICAR

FLI 1: Friend Leukemia Virus Integration 1

FGFs: Fibroblast growth factor

FPGS: folypolyglutamate synthase

ICTP: C-télopeptide du collagène de Type 1

miRNA: micro RNA

MMP-9: Matrix Métallo protéinase

OS :Ostéosarcome

RFCI: reduced folate carrier 1

Introduction

INTRODUCTION

Les affections tumorales constituent une cause importante de consultation en médecine et en chirurgie. Elles constituent la deuxième cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires [22].

Les tumeurs osseuses occupent une place importante parmi ces affections qu'il s'agisse des tumeurs bénignes, malignes primitives et ou secondaires (métastases osseuses). Pratiquement toutes les tumeurs de l'organisme ont un retentissement sur le squelette. L'os est le troisième site de prédilection des tumeurs après le foie et les poumons [73].

Les cancers du sein, du rein, des poumons, de la prostate et du corps de la thyroïde représentent plus de 80% des cancers métastasant à l'os [18].

Les tumeurs malignes primitives sont peu courantes et représentent environ 11% de l'ensemble des tumeurs et on note une variabilité de leur incidence selon l'âge [74].

Ces affections posent des problèmes diagnostiques dus : - à leur rareté - à leur étiologie - aux remaniements permanents dans leur tissu osseux caractérisés par la succession des phases ostéoclastiques et ostéoblastiques [38].

- aux circonstances de découverte de certaines tumeurs, cas des tumeurs révélées par des fractures pathologiques. Leur sémiologie n'est pas explicite. L'imagerie représente un examen capital dans la démarche diagnostique mais non confirmative. La biopsie est l'étape fondamentale de la démarche diagnostique et la confirmation diagnostique repose essentiellement sur l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse [66].

Leur prise en charge relève d'une équipe pluridisciplinaire constituée de clinicien, de radiologue, de biologiste et d'anatomopathologiste. Ces tumeurs surtout malignes posent des problèmes orthopédiques et leur létalité est élevée. Malgré tous ces problèmes sus cités ces affections ne bénéficient pas d'une grande attention de nos chercheurs scientifiques et au Mali peu d'études ont été consacrées

à cette affection Ce mémoire décrit la morphologie de l'os et les classifications des différents types de tissu osseux.

Il rappelle la composition de la matrice osseuse extracellulaire organique et minérale, souligne le caractère hautement dynamique du tissu osseux et détaille la morphologie cellulaire et le métabolisme des acteurs principaux des mécanismes de synthèse/résorption: les cellules ostéoprogénitrices, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes. Il retrace ensuite l'histogenèse du tissu osseux et développe les différents types d'ossification: membranaire, périostique, endochondrale et haversienne, le tissu osseux est un organe à part entière où l'on peut voir se développer des tumeurs.

Pour la plupart des tumeurs osseuses, la cause est inconnue. Une tumeur vient remplacer du tissu sain par du tissu anormal, tumoral.

Nous avons travaillé, nous a donné la motivation, pour en effectuer des recherches et d'essayer de réunir des connaissances reconnues ; mais dispersées, en matière d'ostéosarcome qui est un types des tumeurs osseuses primitives.

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

Chapitre 1

Le tissu osseux

1- Le tissu osseux

Le tissu osseux est hautement spécialisé, il est constitué d'une fraction minérale et une fraction organique. La rigidité et l'élasticité sont les propriétés du tissu osseux car elles lui permettent d'exercer des fonctions métaboliques pour réguler l'homéostasie phosphocalcique (Julie TALBOT, 2012), des fonctions hématopoïétiques responsables de la formation des cellules sanguines, des fonctions immunologiques (David MONDERER, 2013 Julie TALBOT, 2012), et des fonctions mécaniques assurées par la rigidité du tissu osseux qui lui confère le soutien et la protection des organes internes (Aude SEGALINY, 2014 Julie TALBOT, 2012).

2- Rôle du tissu osseux

Le tissu osseux de par sa structure et ses fonctions joue un rôle :

- **Protecteur**: le système nerveux central est protégé par la boîte crânienne et les vertèbres.
- **Métabolique** : maintien de l'équilibre phosphocalcique. Notre squelette renferme 99% du calcium et 90% du phosphore de l'organisme, qui joue un rôle biologique prépondérant dans la vie cellulaire, la transmission nerveuse et la coagulation sanguine.
- **Hématopoïétique** : la moelle osseuse contient les cellules hématopoïétiques, au sein de l'os spongieux, et c'est le lieu de fabrication des cellules sanguines.
- **Biomécanique** : l'os est à la fois solide et résistant mais aussi, dans une certaine mesure, élastique. Ces propriétés mécaniques lui permettent de supporter les effets de la pesanteur, de résister aux contraintes mécaniques externes, ainsi qu'aux forces des contractions musculaires.

3- Structure macroscopique

3-1 Organisation structurale

- **Structure primaire**
 - *Os tissé ou fibreux*

Il est caractérisé par une trame collagénique peu ordonnée et irrégulièrement minéralisée. Les fibres de collagène y sont de calibre inégal et les ostéocytes volumineux et nombreux. Il est synthétisé rapidement et il est mécaniquement peu résistant. C'est le seul type de tissu osseux qui se forme de *novo* sans matrice préalable.

Il est caractéristique de l'os fœtal mais on peut l'observer dans des situations pathologiques: cas de fracture, ossifications ectopiques, tumeurs ostéogéniques. Au fur et à mesure de la maturation des pièces osseuses, l'os fibreux sera remplacé par de l'os lamellaire.

- ***Os lamellaire***

Il est constitué de lamelles, de 3 à 7 microns d'épaisseur, parallèles entre elles. Cet os lamellaire renferme des ostéocytes ovoïdes, réguliers, dont le grand axe est le plus souvent parallèle aux lamelles.

- **Structure secondaire**

Le tissu osseux est constitué de la juxtaposition d'unités de base appelées "ostéons" centrées sur des vaisseaux sanguins associés à des fibres nerveuses (os haversien) dont la forme dépend du type d'os auxquels elles appartiennent: os cortical ou spongieux. La limite externe est constituée par la ligne cémentante un peu plus dense en lumière polarisée. Entre les ostéons, le tissu osseux est appelé os interstitiel qui, chez l'adulte, est le fruit du remodelage d'ostéons anciens.

3-2 Organisation architecturale

- ***Os cortical (ou compact)***

Il représente environ 80% du squelette et constitue la paroi externe de toute pièce osseuse ainsi que la diaphyse des os longs (**Figure 1**). Ses ostéons sont cylindriques (200 à 300 μm de diamètre) et centrés par un canal de Havers plus ou moins ouvert (50 μm de diamètre en moyenne) dont l'orientation est grossièrement parallèle à l'axe de la diaphyse. Ils sont reliés par des canaux transversaux de Volkmann.

La résistance de l'os cortical dépend de plusieurs paramètres: extrinsèques (direction et vitesse d'application des contraintes exercées) ou intrinsèques (géométrie de la pièce osseuse et propriétés de la matrice minéralisée).

- **Os trabéculaire (ou spongieux)**

Il ne représente que 20% du squelette adulte (**Figure 1**). Il est constitué de travées en forme de plaques ou de colonnes reliées entre elles et entourées par du tissu adipeux et hématopoïétique richement vascularisé. Les travées forment ainsi un réseau tridimensionnel dont l'orientation est ajustée par les sollicitations mécaniques. L'unité de base est cette fois à un héli-ostéon en forme de croissant ouvert sur la moelle.

Il représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, avec un renouvellement plus rapide que celui de l'os cortical, jouant ainsi un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique. Il participe d'autre part à la résistance aux contraintes mécaniques, notamment en compression, des épiphyses et des métaphyses des os longs et des corps vertébraux qu'il compose principalement.

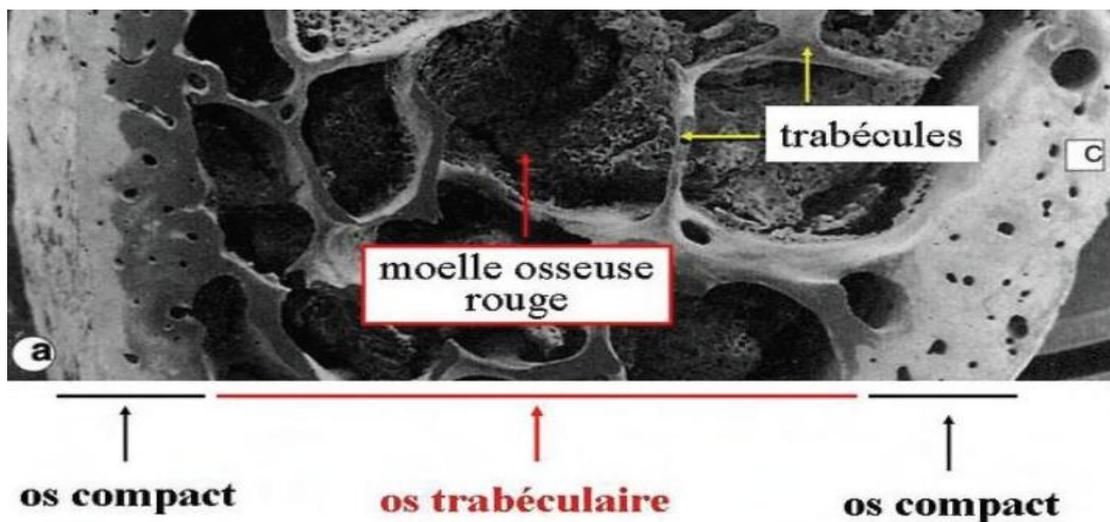


Figure 1 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux). (D'après ; Thomas T et al, 2008)

4- Structure microscopique

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé composé d'une substance organique minéralisée. Il comprend une matrice osseuse, constituée d'une fraction organique et d'une fraction minérale, qui confère à l'os sa dureté et sa résistance, ainsi que des cellules osseuses des lignées ostéoblastiques et ostéoclastiques.

➤ **La matrice osseuse**

C'est l'ostéoblaste qui synthétise la matrice osseuse et régule sa minéralisation. La fraction organique de cette matrice est composée de collagène de type I auquel est liée la fraction minérale constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium.

➤ **Les fibres de collagène**

Le collagène représente 90% de la matrice organique. C'est une glycoprotéine fibreuse, rigide, formant une triple hélice (2 chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$) d'une longueur de 3000 Å et de 50 Å de diamètre, riche en proline et hydroxyproline. Le déploiement des fibres de collagène dans l'espace extracellulaire s'accompagne d'un arrangement spatial spécifique et du clivage des peptides d'extension au niveau des extrémités amino et carboxy-terminales, ainsi que de la formation de pontages. Les fibres collagéniques ainsi formées sont associées à des protéines non collagéniques secrétées par les ostéoblastes ainsi qu'à des protéines plasmatiques et des facteurs de croissance. Cette matrice nouvellement formée, appelée tissu ostéoïde, est minéralisée dans un second temps.

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 connecter à la diaphyse grâce à des régions coniques : les métaphyses (Figure 2).

En effet, l'os cortical (l'os compact) et l'os spongieux (l'os trabéculaire) sont les composants des pièces osseuses. La face externe de l'os est constituée d'une enveloppe très vascularisée ; 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 disposées 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 (Thomas T et al 2008).

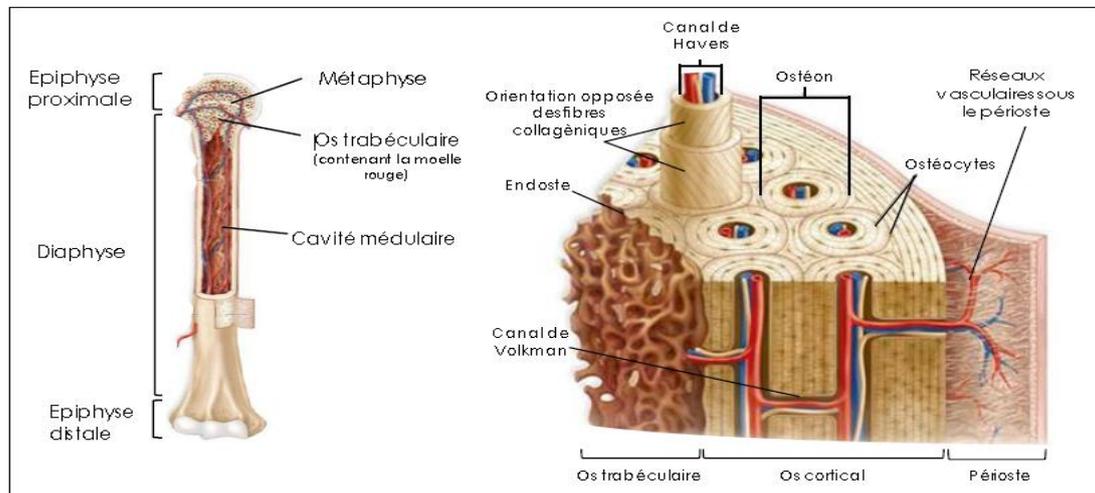


Figure 2 : La structure de l'os. D'après (Raven, Johnson, Mason et al, 2012).

➤ Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules ostéoformatrices qui se disposent en monocouche cellulaire sur la surface osseuse formant par conséquent des ostéoblastes différenciés. Ils sont limités par une membrane plasmique. Cette partie est adjacente à l'os et elle joue un rôle d'étendre entre les fibrilles de collagène de l'ostéoïde. Le pôle opposé de la cellule possède peu d'extensions. Ces adhésions permettent le contact entre ostéoblastes et ostéocytes environnants.

La principale fonction des ostéoblastes est la synthèse de la structure ostéoïde. En plus, les ostéoblastes peuvent participer à la régulation du remodelage osseux.

D'autre part, les ostéoblastes activent la résorption osseuse via l'induction de la différenciation des cellules progénitrices hématopoïétiques en ostéoclastes. Mais, le rôle majeur des ostéoblastes est le contrôle de la balance entre ostéoformation et ostéorésorption.

➤ **Les ostéocytes**

La **matrix Métalloprotéinase (MMP)** de type 2 et de la **Dentin Matrix Protein-1 (DMP)** sont les responsables de la transformation des ostéoblastes en ostéocytes. Cette transformation est caractérisée par la diminution progressive de certains marqueurs ostéoblastiques tels que collagène de type 1.

En revanche, les ostéocytes régulent la formation osseuse par la sécrétion de Sclérostine et ils contrôlent négativement l'activité de la différenciation des ostéoblastes.

➤ **Les ostéoclastes**

Ils dérivent de précurseurs hématopoïétique mononucléés de type monocytaire. La prolifération des ostéoclastes est stimulée par **Macrophage-colonystimulating factor M-CSF** ou elle donne des progéniteurs, ostéoclastiques puis par une deuxième stimulation du M-CSF et **Receptoractivator of nuclear factor NF_κB ligand (RANKL)** se différencient en ostéoclastes multinucléés, enfin, ils deviennent des ostéoclastes matures par la stimulation de RANKL (Audrey LAMORA, 2015).

5-Le remodelage osseux

Afin de maintenir un équilibre entre la résorption de l'os ancien et la formation d'une nouvelle matrice osseuse, le remodelage osseux est un processus nécessaire pour le maintenir tous les fonctions mécaniques, l'homéostasie phosphocalcique et l'adaptation aux contraintes mécaniques. Ce processus est stimulé par des microfractures (Guillaume Anthony ODRI, 2014), hormonal (Molly Brunner, 2016).

- **La phase d'activation :**

La fine couche de la matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes est dégradée sous l'influence de différents stimuli mécaniques, hormonaux et nerveux (Julie TALBOT, 2012).

Les différents facteurs (vitamine D₃, **parathormone PTH...**) activent les ostéoblastes quiescents et les **précurseurs ostéoclastiques OCP_s**, se différencient en ostéoclastes sous l'action des cytokines (RANKL, MCSF, Interleukine IL-34, IL-6...) (Aude SEGALINY, 2014)

Le complexe RANK-RANKL, se lie à la matrice permet la formation des podosomes qui peuvent se lier à l'ostéopontine, à la vitronectine et à la sialoprotéine osseuse de la matrice extracellulaire, formant une bordure en brosse ,(Guillaume Anthony ODRI, 2014).

- **La phase de résorption :**

Les enzymes de lysosome cytoplasmique ,(la cathepsine K, TRAD, MMP et des gélatinases) dégradent la matrice protéique en créant une lacune (lacune de Howship).

La concentration en Ca^{2+} augmente, ce qui conduit à une augmentation de l'activité de la **Matrix Metallo-Proteinase 9** (MMP9). Les ostéoclastes perdent l'adhésion et meurent par apoptose, les ostéoblastes se différencient en ostéoclastes matures par la production de différents cytokines (IL-6, M-SCF et RANKL)

Le rôle de RANKL est la stimulation de l'ostéoclastogénèse en agissant sur RANK (Julie TALBOT, 2012).

- **La phase d'inversion :**

La phase d'inversion est caractérisée par l'élimination des débris matriciels qui restent au fond de la lacune de résorption. La libération des facteurs pro-ostéoblastiques de la matrice **BoneMorphogeneticprotein BMP-6, Fibroblastgrowth factor FGFs, Transforminggrowth factor TGF-β...** permettent la formation ostéoblastes. Alors que, les ostéoblastes secrètent (BMP-6, sphingosine-1- phosphate...) afin de permettre l'activation de la formation osseuse (Aude SEGALINY, 2014 Audrey LAMORA, 2015).

Le TGF-β diminue la résorption par les ostéoclastes et inhibe,la production de RANKL par les ostéoblastes. Les ostéoclastes se détachent de la surface osseuse et meurent par apoptose (Julie TALBOT, 2012).

- **La phase de formation :**

Dans cette phase, une nouvelle matrice collagénique, est synthétisée grâce à la prolifération des cellules ostéogénitrices qui tapisse au fond de la lacune de Howship (Aude SEGALINY, 2014 Berengere GOBIN, 2013).

Ainsi, le calcium et le phosphate soluble se transforment en cristaux solide de phosphate calcique ce qui permet une minéralisation de l'os. Cette minéralisation est régulée par les ostéoblastes.

Les protéines promotrices DMP- 1, la sialoprotéine osseuse, la phosphatase alcaline et la phosphoprotéine kinase augmentent la concentration locale en phosphates ; la phosphatase alcaline osseuse hydrolyse les esters phosphoriques qui inhibent la minéralisation (Guillaume-Anthony ODRI, 2014).

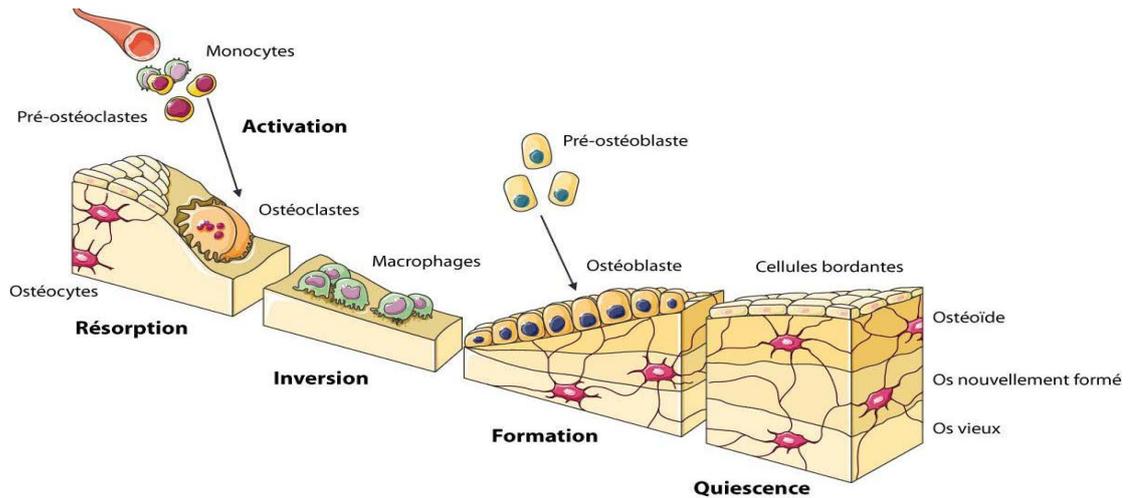


Figure 3 : Les différentes phases du remodelage osseux

D'après (Molly Brunner, 2016)

- **La phase de quiescence :**

Certains ostéoblastes peuvent se convertir, en cellules bordantes qui demeurent quiescentes jusqu'à une prochaine activation des ostéoclastes ou elles meurent par apoptose (Julie TALBOT, 2012 Guillaume Anthony ODRI, 2014).

➤ **L'implication de la triade RANK/ RANKL/OPG dans le remodelage osseux**

La balance de résorption/ formation dépend, de RANKL et d'**ostéoprotégérine(OPG)**. Le rôle de l'OPG est l'inhibition de la formation du complexe RANK-RANKL, et la diminution, des activités des ostéoclastes en entraînant leur apoptose (Aude SEGALINY, 2014 Audrey LAMORA, 2015).

Le bon déroulement du remodelage osseux est régulé par des facteurs tel que (RunX2, PTH, IL-1, IL-6, TNF- α ...) en agissant sur la triade RANK/ RANKL/ OPG (Audrey LAMORA, 2015).

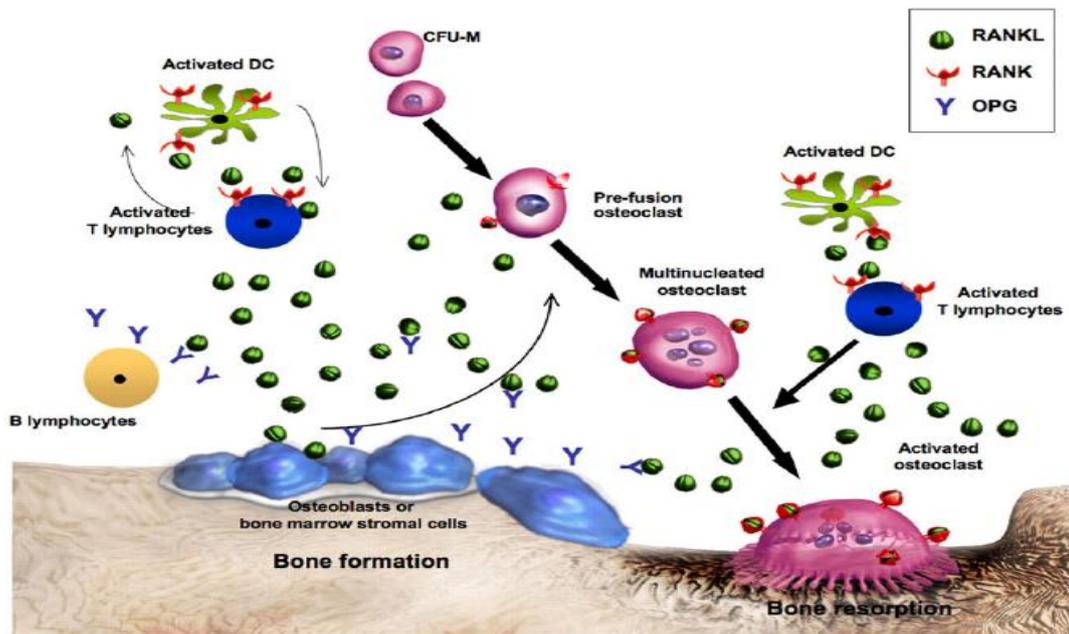


Figure 4 : L'implication de la triade RANK/ RANKL/ OPG dans la différenciation des ostéoclastes.

D'après (Guillaume-Anthony ODRI, 2014).

Chapitre 2

Les tumeurs osseuses

1- Les tumeurs osseuses

Le cancer se développe à partir des cellules qui échappent aux mécanismes normaux de prolifération ; par l'angiogénèse, les cellules cancéreuses envahissent d'autre tissu.

La dérégulation de l'apoptose, de la différenciation et de la prolifération sont les facteurs responsables de la prolifération tumorale. Ainsi, l'environnement favorise la croissance tumorale via l'expression de protéases extracellulaires, de facteurs de croissance et de facteurs angiogéniques(David MONDERER, 2013).

2-Définition

Les tumeurs osseuses produisent des composants qui entrent dans la constitution habituelle d'un os. Donc, les tumeurs osseuses peuvent produire du tissu osseux, du tissu cartilagineux, du tissu conjonctif, de la moelle osseuse, des vaisseaux, de la graisse, du muscle et du tissu nerveux.

3-Epidémiologie

Les tumeurs osseuses sont rares et constituent 6 à 10% des tumeurs de l'enfant. Aux Etats-Unis, le nombre annuel de nouveaux patients touchés par ces tumeurs est estimé à 8,7 par an et par million d'habitants de moins de 20 ans (Guillaume-Anthony ODRI, 2014). Globalement, ces tumeurs sont plus fréquentes chez l'adolescent autour de l'âge de 15 ans, par comparaison aux enfants plus jeunes. La fréquence des tumeurs osseuses diminue chez les jeunes adultes puis augmente à nouveau autour de l'âge de 65 ans. Le nombre annuel de nouveaux patients (par million d'habitants de moins de 20 ans) touchés par différents types de tumeurs osseuses est, en moyenne, de 4,8 pour l'ostéosarcome, 2,9 pour la tumeur d'Ewing et de 0,5 pour le chondrosarcome. Le nombre annuel de nouveaux patients par million d'habitants est un peu plus élevé chez le garçon : 9,6 alors qu'il n'est que de 8,2 chez la fille. Les tumeurs d'Ewing se rencontrent quasi exclusivement chez les sujets de peau blanche et y sont 9 fois plus fréquents par comparaison aux sujets de peau noire.

4- Classification des tumeurs osseuses

4-1 Tumeurs osseuses primitives bénignes

➤ Tumeur produisant du tissu osseux

- L'ostéome ostéoïde :

L'ostéome ostéoïde est une tumeur osseuse bénigne relativement fréquente. Elle peut siéger n'importe où, en région épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire sur les os courts, plats ou longs. Elle s'accompagne très souvent d'une réaction d'hyperostose au voisinage de la zone tumorale. La douleur est classiquement au premier plan. Elle est souvent intense et elle est classiquement calmée par l'aspirine. Radiographiquement, au sein d'une zone osseuse hyper-dense (zone d'hyperostose), on observe une toute petite plage ostéolytique qui représente l'image classique dite « en nidus ». Cette image permet d'affirmer le diagnostic avec une grande certitude. La scintigraphie est très hyper-fixante sur cette lésion et représente un argument diagnostique de poids. L'examen TDM, en montrant l'image du nidus confirmera le diagnostic. Il n'est donc pas nécessaire de réaliser, ici, une biopsie à visée diagnostique lorsqu'on est face à ces arguments (90 % des cas). Le traitement consiste à pratiquer une résection pure et simple de la zone tumorale comportant le nidus.

➤ Tumeur produisant du cartilage

-Le chondrome :

Le chondrome est une tumeur cartilagineuse bénigne. Il en existe plusieurs variétés. La plus classique est représentée par le chondrome périphérique. Cette lésion siège en général au niveau de la main intéressant les doigts cubitaux et préférentiellement les phalanges. Radiologiquement, l'image est ostéolytique et sa nature cartilagineuse peut être affirmée lorsque la radiographie révèle l'existence d'un semis de fines calcifications dans la zone ostéolytique. L'image est suffisamment caractéristique pour ne pas pousser à la biopsie à visée diagnostique. Dans cette localisation, le geste consiste à réaliser une biopsie exérèse. Cela signifie que dans un seul et même temps, on fait le diagnostic et on traite la lésion.

Il existe des chondromes situés à la racine des membres. Le diagnostic ici est plus difficile à faire et repose habituellement sur la biopsie chirurgicale.

- L'exostose ostéogénique ou ostéochondrome :

C'est une tumeur périphérique étendue à la surface de l'os et bien souvent bourgeonnante. La lésion se révèle habituellement par une tumeur ; puisqu'elle siège préférentiellement dans la région du genou. Elle est généralement unique. Son aspect bourgeonnant et extérieur à l'os permet le diagnostic sans qu'il soit nécessaire de recourir à une biopsie chirurgicale. Son traitement est radical (exérèse totale) dès qu'elle se met à faire souffrir.

- Le chondroblastome :

Il s'agit d'une tumeur ostéolytique généralement arrondie et bien limitée, dont le siège est exclusivement épiphysaire. Une biopsie chirurgicale est nécessaire pour en faire le diagnostic

Le chondrosarcome est caractérisé par l'existence d'une zone d'ostéolyse située au niveau de l'épiphyse humérale supérieure.

➤ **Tumeur produisant du tissu conjonctif**

- Le fibrome non ossifiant :

Il s'agit d'une tumeur fibreuse dénuée de composants minéraux. Elle se présente sous forme de zone ostéolytique à contours polycycliques siégeant en région métaphysaire ou diaphysaire avec un aspect assez typique, mais non formel non ossifiant

Dans ce cas-là, le diagnostic est assez facile à faire compte tenu de l'image radiologique. Une biopsie chirurgicale à visée diagnostic n'est pas toujours nécessaire. La lésion s'appelle fibrome non ossifiant lorsqu'elle a plus de 2,5 cm de diamètre et elle s'appelle « cortical defect » ou lacune corticale bénigne lorsqu'elle a moins de 2,5 cm de diamètre. Lorsque les fibromes non ossifiant sont disséminés, il s'agit habituellement d'une dysplasie fibreuse des os. Cette maladie touche habituellement tout le squelette.

➤ **Tumeur produisant des cellules histiocytares**

-Le granulome éosinophile :

Le granulome éosinophile est une tumeur d'origine histiocytaire et dont le siège peut être ubiquitaire au niveau osseux. La tumeur se manifeste le plus souvent sous forme ostéolytique au niveau des os plats, courts ou longs.

La clinique n'a aucune spécificité et généralement les examens complémentaires ne sont d'aucune aide pour le diagnostic histologique qui repose ici sur la biopsie chirurgicale. La lésion s'observe le plus souvent chez l'enfant et guérit après résection complète. Il n'est pas rare d'observer des localisations multiples qui peuvent être décelées par l'examen scintigraphique.

-L'histiocytose X :

C'est une maladie où les tumeurs histiocytares fusent au niveau de la peau, des poumons, des os et du tissu nerveux.

➤ **Tumeur produisant des cellules géantes**

Ce type de tumeur produit des cellules géantes qui s'apparentent à des ostéoclastes. Ces tumeurs sont généralement agressives. Leur allure radiologique est ostéolytique et leur siège est exclusivement épiphysaire. Le diagnostic repose sur la biopsie chirurgicale. Le traitement consiste à proposer une résection tumorale complète mais ne met pas à l'abri des risques de récurrence.

➤ **Les dystrophies osseuses et dystrophies pseudo-tumorales**

Il s'agit de lésions dystrophiques, pseudo-tumorales que l'on observe fréquemment chez les enfants et les adolescents.

-Kyste osseux solitaire :

Il s'agit d'une lésion soufflante kystique (contenant un liquide clair ou séro-sanguinant). Cette lésion a probablement comme origine une dystrophie de croissance née du cartilage conjugal des os longs. On rencontre souvent cette formation kystique

au niveau de l'extrémité supérieure du fémur ou plus fréquemment à l'extrémité supérieure de l'humérus. Cette lésion est souvent reconnue à l'occasion d'une fracture. Sa tendance première n'est pas à la guérison mais plutôt à l'évolution et il est souvent nécessaire d'entreprendre un traitement curatif par curetage et comblement par des greffons spongieux ou cortico-spongieux. Lorsque le kyste est fracturé, le traitement orthopédique amène habituellement à la consolidation dans des délais normaux. Même après traitement chirurgical, la récurrence est possible. En cas de doute, l'examen TDM confirme la nature liquidienne de la lésion. Il n'est pas besoin de proposer une biopsie chirurgicale pour affirmer le diagnostic.

-Le kyste anévrismal :

Il s'agit d'une dystrophie, là aussi, kystique ou pseudo-kystique dont l'évolution initialement lytique se fait vers une organisation fibreuse plus ou moins calcifiée. La biopsie est nécessaire pour pouvoir affirmer le diagnostic.

-L'ostéite chronique :

Il est indispensable de se rappeler que les ostéites chroniques miment à s'y méprendre les tumeurs osseuses primitives bénignes et/ou malignes. Devant une lésion qui ne fait pas sa preuve diagnostique d'emblée, il est fondamental de rechercher non seulement une lésion tumorale mais aussi une lésion de nature infectieuse. C'est la raison pour laquelle, l'examen bactériologique doit faire partie de l'examen systématique effectué au même titre que l'examen anatomo-pathologique lors d'une biopsie chirurgicale.

Il existe d'autres lésions histologiques à l'origine de tumeurs bénignes mais elles sont beaucoup plus rares :

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

4-2 Tumeurs osseuses primitives malignes

➤ Tumeur produisant du tissu osseux

-Ostéosarcome :

Il peut prendre de très nombreuses allures histologiques : ostéosarcome ostéoblastique, chondroblastique, fibroblastique à petites cellules ou à cellules géantes. Il existe également des ostéosarcomes très différenciés et des ostéosarcomes télangiectasiques. Le diagnostic repose sur la biopsie chirurgicale.

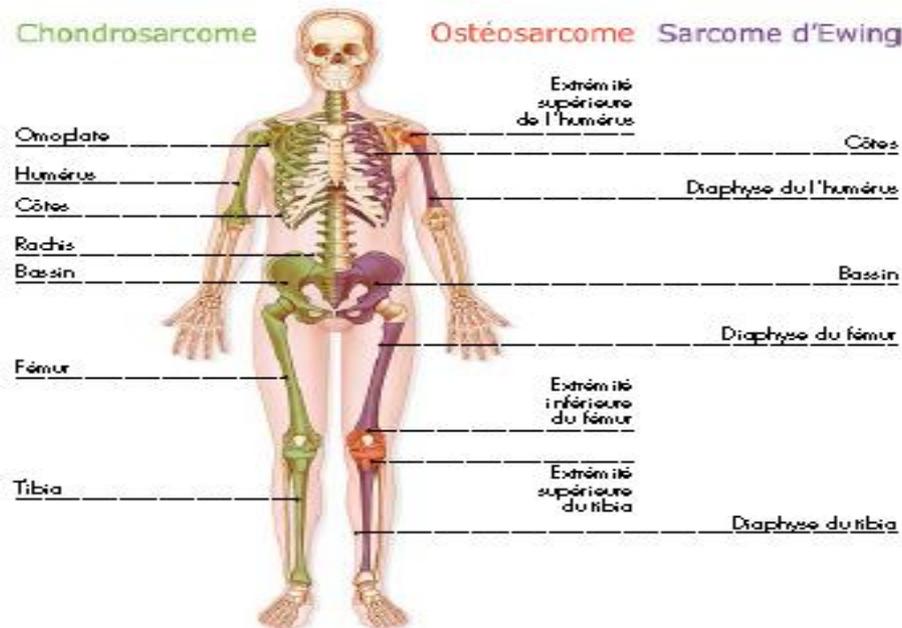


Figure 5 : Localisation de trois principaux de TOP

D'après(Fondation ARC, 2016)

➤ Tumeurs produisant du tissu cartilagineux

- Chondrosarcome :

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

➤ **Tumeurs fabriquant du tissu conjonctif**

- Fibroblastome :

C'est une tumeur maligne dont le diagnostic doit être affirmé après biopsie chirurgicale. Les fibrosarcomes sont généralement peu sensibles à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie.

➤ **Tumeur fabriquant de la moelle osseuse**

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

➤ **Tumeur fabriquant des cellules géantes**

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

➤ **Autres lésions malignes primitives**

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

-à partir des vaisseaux : l'angiosarcome

-à partir de la graisse : le liposarcome

-à partir des muscles : le léiomyosarcome ou le rhabdomyosarcome

-à partir de la notochodre : le chordome

-à partir de plusieurs tissus : le mésoenchynome malin

➤ **Tumeurs à malignité locale**

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

-avec du tissu osseux l'ostéoblastome agressif,

-avec du tissu osseux conjonctif : le fibrome desmoïde,

-avec les vaisseaux : l'hémangio-endothéliome et l'hémangio-péricytome,

-à partir des cellules géantes à malignité locale,

-à partir d'éléments pluri-tissulaires : le mésoenchynome fibro cartilagineux (Thomas T et al, 2008).

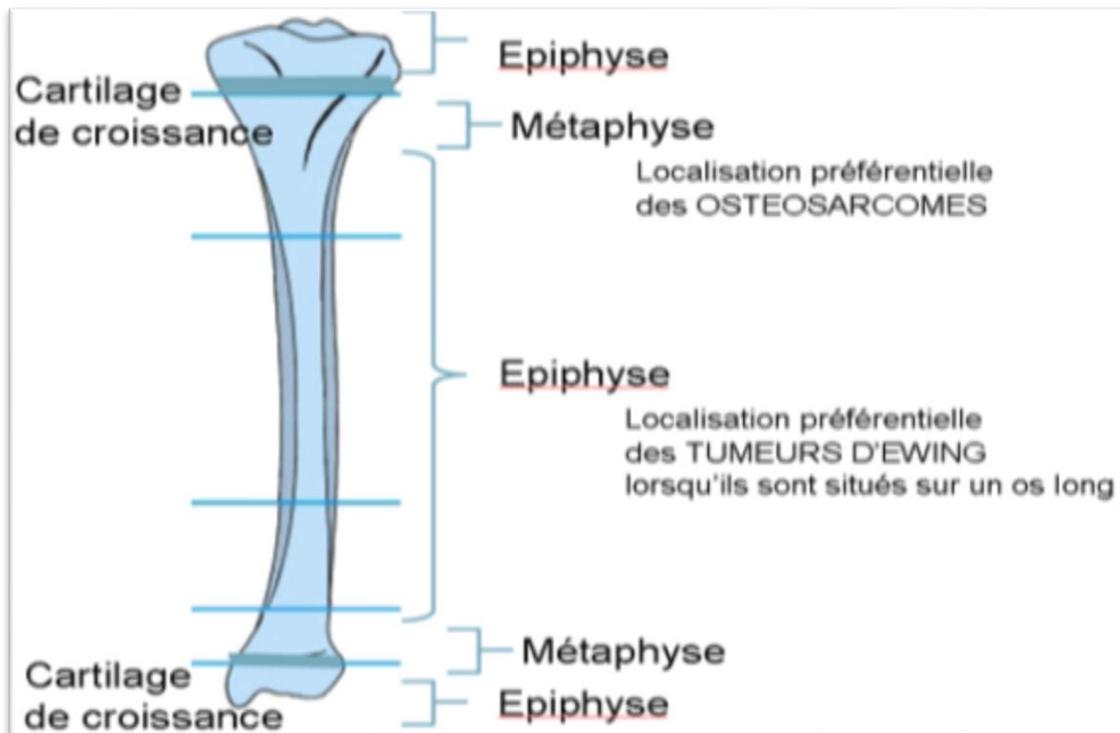


Figure 6: Différentes parties d'un os long et localisations préférentielles des tumeurs osseuses (D'après ; Thomas T et al, 2008)

5- Les deux principaux TOP

5-1 L'ostéosarcome

5-1-1 Description

L'ostéosarcome est la TOP la plus fréquente, il est caractérisé par une lésion ostéolytique et ostéochondensante.

Ainsi, l'ostéosarcome est caractérisé par un déséquilibre entre l'ostéof ormation et l'ostéorésorption, ce qui favorise la sécrétion de cytokines stimulants les ostéoclastes conduisant à la résorption osseuse.

5-1-2 Epidémiologie

L'ostéosarcome est plus fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes, il est rare avant l'âge de 5 ans. Cette pathologie représente une large prédominance masculine. En France, environ 150 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

5-1-3 Localisation

L'ostéosarcome se développe au niveau des métaphyses des os longs près des épiphyses, et avec un taux élevé près du genou, à l'extrémité inférieure du

fémur et l'extrémité supérieure du tibia comme, ils peuvent se développer au niveau de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Par ailleurs, les ostéosarcomes de mandibule ou du maxillaire sont rares, et ils se caractérisent par un risque de récurrence locale supérieur aux ostéosarcomes des autres localisations avec un risque de métastase moindre (Claire ILLA, V 2016).

5-1-4 Classification

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

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

On distingue dans cette classe : Ostéosarcome conventionnel ostéoblastique ;

Ostéosarcome conventionnel chondroblastique ;

Ostéosarcome conventionnel fibroblastique.

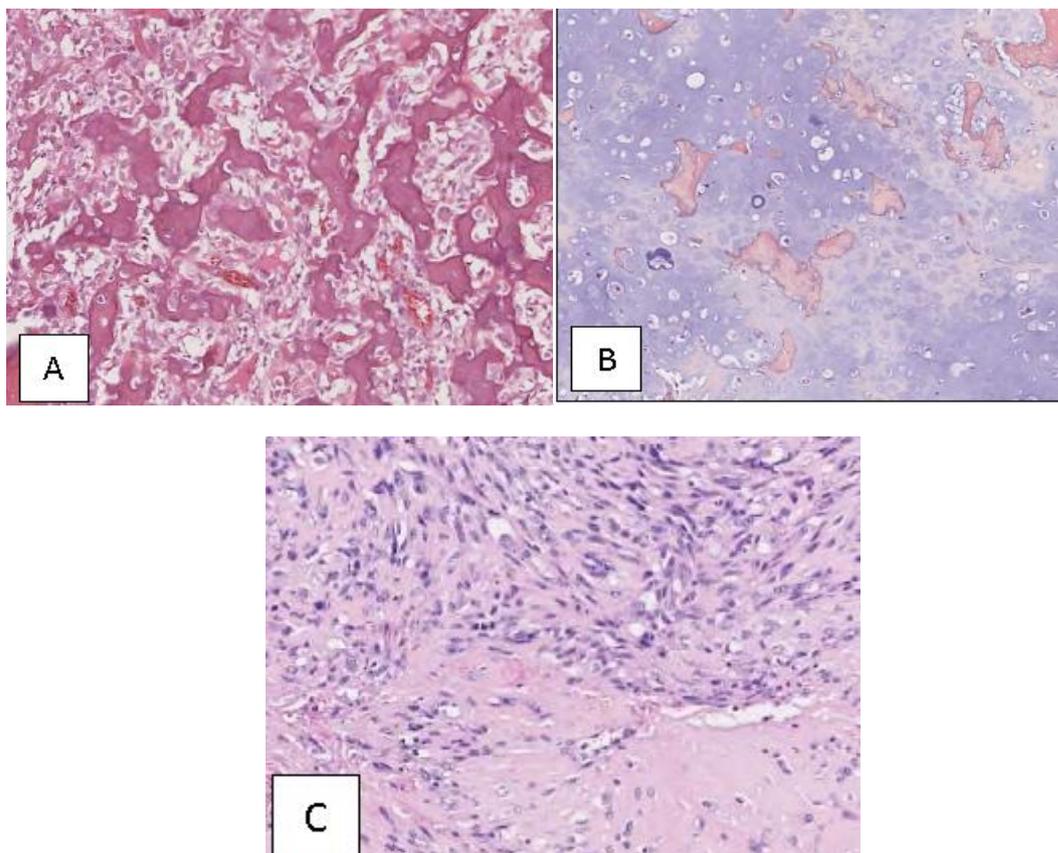


Figure 7 : Coupes histologiques des ostéosarcomes conventionnelles (x10)

A-ostéosarcome ostéoblastique **B**-ostéosarcome ostéoblastique **C**-ostéosarcome fibroblastique. D'après (Claire ILLA, V 2016)

- Ostéosarcome télangiectasique : sa fréquence est 4%
 - Ostéosarcome à petite cellules : il est de haut grade mais sa fréquence égale à 1,5%
- Ostéosarcome secondaire : se regroupe en ostéosarcome parastéal et ostéosarcome périosté. (Claire ILLA, V 2016).

5-1-5 La biogenèse des ostéosarcomes

Jusqu'à maintenant, l'étiologie des ostéosarcomes est mal connue. Le risque de l'ostéosarcome augmente avec l'exposition à des radiations et à la radiothérapie. (Daniel Pissaloux, 2014).

D'après des études les facteurs de risques sont : la taille supérieure à la moyenne et le poids élevé dès la naissance qui dépasse 4,045 Kg.

D'autre part, beaucoup de maladie favorisent le développement d'un ostéosarcome tel que la maladie de Paget, cette dernière provoque une augmentation du remodelage osseux.

Ainsi, les mutations des gènes sont les facteurs responsables de l'apparition de l'ostéosarcome comme la mutation du gène sequestosome 1.

La mutation germinale du gène TP53 sur le chromosome 17 p 13, ce risque augmente avec l'âge dans le syndrome de Li Fraumeni. (Daniel Pissaloux, 2014 Claire ILLA-V, 2016). Les mutations du gène RB1 sur le chromosome 13 q 14 avec un risque de développer un ostéosarcome secondaire.

Le risque encore augmente dans les syndromes rares de transmission autosomique récessive, il s'agit des mutations des gènes des hélicases de la famille RecQ. Dans le syndrome de Rothmund-Thomson provoqué par mutation du gène RECQL4 en 8q24.

Des mutations du gène WRN codant la RECQL2 dans le syndrome de werner sont responsables de vieillissement prématuré et le développement des ostéosarcomes, ainsi que dans le syndrome de Bloom qui est caractérisé par mutation de BLM.

En revanche, le syndrome RAPADILINO a un risque accru dans le développement de l'ostéosarcome, il est caractérisé par une mutation du gène RECQL4.

Par ailleurs, des délétions d'hétérozygote de la région 3q13, ou des amplifications ou gains des régions 6p12-21 et 8q sont aussi des anomalies à un risque dans le développement de l'ostéosarcome ; cela est dû à un mécanisme de chromothripsis¹, ce dernier se caractérise par une fragmentation des chromosomes d'une partie ou de la totalité du chromosome suivie d'un réassemblage aberrant. (Claire ILLA- V, 2016).

La délétion de **Transcriptional targets of N-MYC (TWIST)** ou l'inactivation de P16 (Aude Segaliny, 2014).

5-1-6 Diagnostic

Les douleurs font les premiers signes utilisées dans le diagnostic des ostéosarcomes (PICARD Laure, 2014), elles sont dû à des fractures pathologiques (Aude SEGALINY, 2014 Berengere GOBIN, 2013).

Le diagnostic histologique révèle la présence de substance ostéoïde qui est synthétisée par les cellules tumorales, cela correspond à une matrice osseuse non minéralisée. Les coupes histologiques montrent l'apparition des éosinophiles qui sont amorphes et denses, ils forment un réseau grêle (en dentelle) et ils sont associés à des cellules tumorales (Claire ILLA- V, 2016).

5-1-7 Traitement

Le traitement de l'ostéosarcome repose sur trois étapes essentielles : La chimiothérapie néoadjuvante qui dure 3 mois, puis chimiothérapie et résection de la tumeur osseuse en deuxième étape, et en dernière étape la chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois. (David MONDERER, 2013 Audrey LAMORA, 2015).

➤ La chimiothérapie

Actuellement, il existe deux protocoles de chimiothérapie néo adjuvante.

Ce traitement dépend de l'âge de patient (Tableau 1)

¹Chromothripsis (du grec « chromo » pour chromosome et « thripsis » signifie éclatement en morceaux)

Tableau 1 : Protocole thérapeutique selon l'âge de patient

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

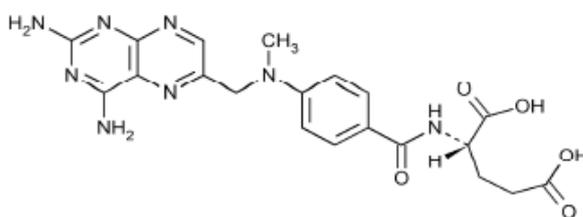
- **La chimiothérapie néo adjuvante**

La chimiothérapie néo adjuvante a pour but de régresser la tumeur, favoriser la chirurgie conservatrice et traiter la micrométastatique précoce. (Berengere GOBIN, 2013 David MONDERER, 2014).

Parmi les médicaments néo adjuvants utilisés :

- **Methotrexate anti-métabolite :**

- **Nom chimique :** acide N [4([(2,4- diaminoptéridin-6-yl) méthyl] méthylamino] benzoyl]- L- glutamique.
- **Masse Moléculaire :** 454,45 g/mol.
- **Formule chimique :** C₂₀ H₂₂ N₆ O₅.
- **Formule développée :**



- **Pharmacocinétique :**

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

- **Distribution :** Le methotraxate rentre en concurrence avec des folates réduits pour ce qui est du transport actif à travers les membranes.
- **Métabolisme :** Le methotraxate subit un métabolisme hépatique et intracellulaire, il est transformé en polyglutamate qui peut être converti en methotrexate grâce à l'enzyme hydrolase.

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

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

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

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

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

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

- **Mode d'action :** Methotraxate inhibe la dihydrofolate réductase, c'est une enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. La tétrahydrofolate se régénère par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate réductase afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate soit maintenu, ce qui permet la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines. L'inhibition de la dihydrofolate réductase par les antagonistes des folates mène à une déficience du pool cellulaire de thymidylate et de purines et une baisse de la synthèse d'acide nucléique. Il exerce une action contre les cellules à multiplication rapide (M.C. de Wyeth. Méthotrexate, 2011) .

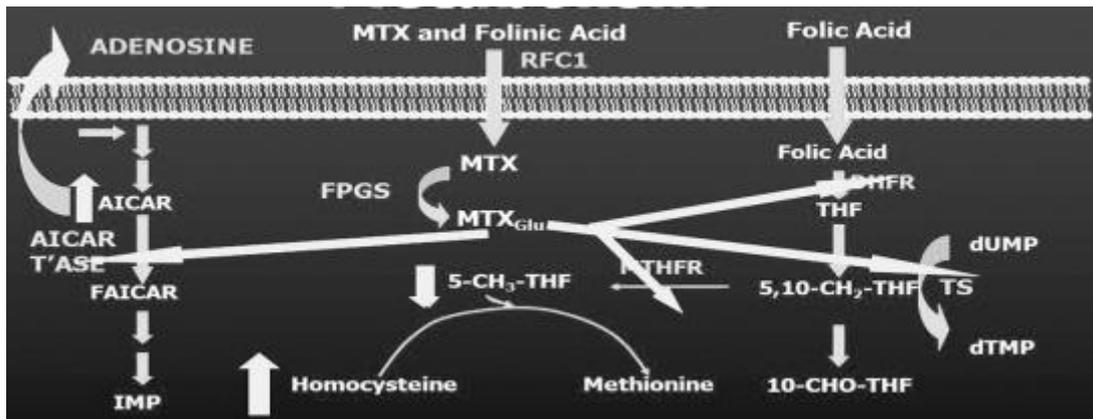


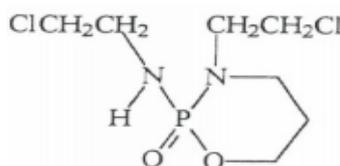
Figure 8 : Mécanisme d'action de Methotrexate. D'après (Henghe Tian, M.D, 2007)

5-CH₃-THF : 5méthyl tétrahydrofolate ; **5,10-CH₂-THR** : 5,10 méthylentétrahydrofolate ; **10-CHO-THF** : 10-formyl-tétrahydrofolate ; **AICAR** : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ; ribonucleotide ; **DHFR** : dihydrofolate réductase ; **dTMP** : deoxythymidinemonophosphate ; **dUMP** : deoxyutotinemonophosphate ; **FAICAR** : formyl AICAR ; **FPGS** : folypolyglutamatesynthase ; **IMP** : Inosinemonophosphate ; **MTHFR** : méthylentétrahydrofolate réductase ; **MTX** : Méthotrexate ; **MTX_{Glu}** : Méthotrexate polyglutamate ; **RFC1** : reducedfolate carrier 1 ; **T'ASE** : Tranformylase ; **THF** : Tétrahydrofolate ; **TS** : Thymidylatesynthase.

Methotrexate est l'analogue structural de l'acide folique, il bloque la synthèse des purines et pyrimidiques par l'inhibition de la DHFR ce qui diminue le taux de THF, cette inhibition atteint la méthylation ADN/protéine/lipide, l'inhibition de la TS interfère avec l'ADN synthétisé, et empêche par la suite AICAR tranformylase, ce qui aboutit à l'inhibition de la synthèse des *novo* purines.

- Ifosfamide agent alkylant:

- **Nom chimique:** 3-(2-chloroéthyl)-2-[(2-chloroéthyl) amino]tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-oxide
- **Formule moléculaire :** C₇ H₁₅ Cl₂ N₂ O₂ P
- **Masse moléculaire :** 261,09g/mol.
- **Structure développée :**



▪ **Pharmacocinétique :**

-**Administration :** L'administration du médicament est intraveineuse.

-**Distribution :** Le volume de distribution des métabolites de l'ifosfamide s'approche du volume plasmatique, ceci est dû à la forte liaison aux protéines plasmatiques.

- **Elimination :** La moitié de la dose est sous forme inchangée dans les urines, alors que 20 à 36 % était sous forme de métabolites. Les principaux métabolites sont : deux dérivés monodéchloroéthylés et du carboxyifosfamide. La présence de ces métabolites dans les urines est expliquée par la saturation du processus responsable du métabolite ifosfamide.

-**La demi-vie :** La demi vie dépend de la dose. A des doses faibles la $t_{1/2}$ = 4 à 7 h.

A des doses supérieures de 3,8 à 5,0 g/m² la concentration du médicament biphasique diminue sous forme inchangée.

-**Mode d'action :** Ifosfamide est activé par les enzymes d'oxydation au niveau du foie et le reticulum endoplasmique lisse. L'activation est déclenchée par l'hydroxylation du carbone 4 sur le noyau, l'ouverture du noyau provoque la formation de l'aldo-ifosfamide, le tautomère de l'hydroxy-4- ifosfamide. (MONOGRAPHIE DE PRODUIT, 2015). La formation de alkylants extrêmement réactifs vont produire des liaisons covalentes entre brin d'ADN ce qui a pour effet d'entraver les processus de réplication et de transcription.

Le cisplatine est un organoplatine. Il est hydraté et il agit comme des alkylants en créant des ponts intra et intercaténaux entre les groupements phosphates et les guanines.

Le cisplatine est un des produits anticancéreux les plus émétisants. Il a un taux de fixation de plus de 90 % ce qui le rend plus toxique. En plus, il est fortement néphrotoxique, neurotoxique et ototoxique. Pour cela, l'utilisation de l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (*setron*) diminue la toxicité ou par l'utilisation de l'antagoniste du récepteur NK1 de substance P avec association d'un *setronet* un glucocorticoïde. La néphrotoxicité du cisplatine est réduite par une diurèse forcée générée par l'hyperhydratation (Pharmacologie DCEM3, 2012).

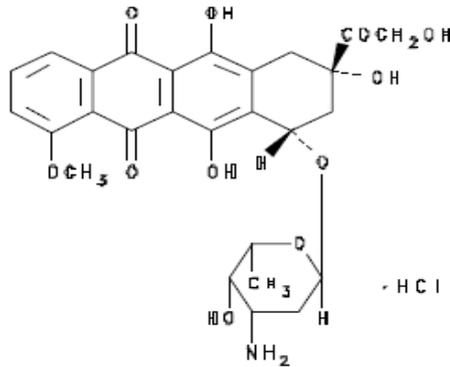
- **Doxorubicine :**

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

▪ **Formule moléculaire :** C₂₇H₂₉NO₁₁HCl

▪ **Masse moléculaire :** 579,98 g/mol

Formule développée :



▪ **Pharmacocinétique :**

- **Administration :** L'administration de la doxorubicine se fait par voie intraveineuse.

- **Distribution :** Elle est largement distribuée dans les tissus.

- **Métabolisme :** Elle est métabolisée dans le foie et convertis en adriamycinol et plusieurs dérivés aglycones.

- **Excrétion :** La moitié de la dose de doxorubicine est excrétée dans la bile sous forme inchangée alors que 30% de dose est sous forme conjuguée. (Monographie de produit, 2014)

- **Demi vie :** La demi vie de la doxorubicine est de 8 à 25 minutes, de 1h30 à 10h et de 24h à 48h. L'existence de la deuxième phase de demi-vie est due au métabolisme du médicament au niveau du foie en doxorubicinol, et la troisième phase serait attribuable au relâchement du médicament des sites de liaison dans les tissus. (Cathrine Lauzon, 2008)

- **Mécanisme d'action :** La doxorubicine est un antyrarycline qui a un large spectre d'action, elle possède des mécanismes antinéoplasiques pour induire la mort des cellules cancéreuses.

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

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

Le troisième mécanisme est la production d'un stress oxydatif. La doxorubicine possède une structure quinone qui peut être oxydée par différentes enzymes afin de former une semiquinone radicalaire. La molécule oxydée réagit avec une molécule d'oxygène pour générer des superoxydes et du peroxyde d'oxygène. Le stress oxydatif causé provoque des dommages à l'ADN, aux membranes cellulaires et la peroxydation des lipides et induit l'apoptose (Suzanne Gascon. 2015).

➤ **Chirurgie**

Après une chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie est la deuxième étape. C'est une exérèse large avec une marge minimale de 2 mm (Claire ILLA, V 2016).

En revanche, la chimiothérapie combinée à la chirurgie (Roxane Therrien et al, 2013) afin de réduire la masse tumorale (David MONDERER, 2013 Daniel Pissaloux, 2014) et facilité la résection (Daniel Pissaloux, 2014) car la chirurgie seule non combinée à la chimiothérapie favorise le développement du cancer du poumon (Roxane Therrien, 2013).

➤ **Examen anatomopathologique**

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

Mauvais répondeur :

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

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

Bon répondeur :

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

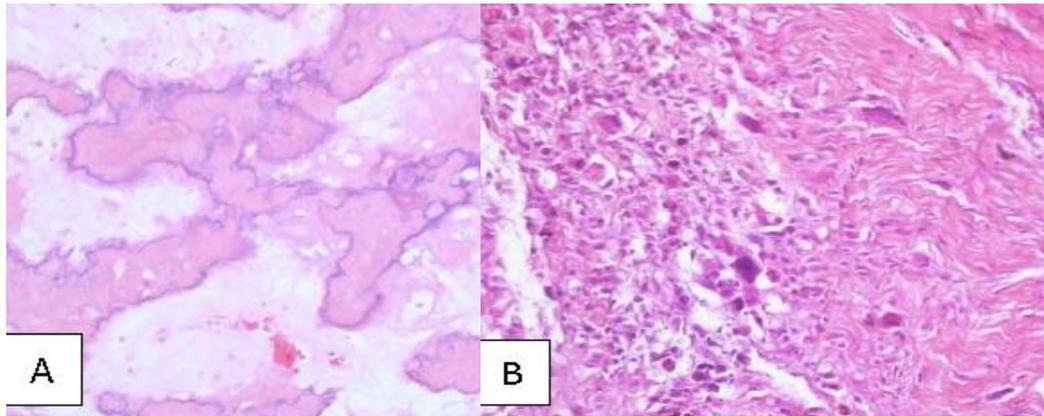


Figure9 : Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Huvos et Rosen

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

B : Mauvais répondeurs : persistance de cellules tumorales viables

(D'après Claire ILLA, V 2016).

➤ **D'autres approches thérapeutiques**

Les nouvelles approches thérapeutiques visent à cibler le système immunitaire. Ce type de thérapie à montrer des résultats prometteurs dans le traitement des ostéosarcomes. Le tableau suivant résume les différents types des molécules du système immunitaire et leurs effets. (Audrey LAMORA, 2015 Claire ILLA, V 2016).

Tableau 2 : Effets des différentes molécules du système immunitaire. (Audrey LAMORA, 2015 Claire ILLA, V 2016).

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

➤ **Rôle des bisphosphonates ou anticorps anti- RANKL**

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

Cependant, les bisphosphonates ou anticorps RANKL ont une efficacité dans le contrôle de la prolifération des cellules tumorales et le développement des métastases (Claire ILLA, V 2016). En plus les bisphosphonates inhibent la croissance de certaines tumeurs en induisant l'apoptose et en inhibant l'angiogénèse par l'inhibition de **vasculorendothelialgrowth factor (VEGF)** A et le récepteur VEGF. (Berengere GOBIN, 2013)

➤ **Rôle de l'Halofuginone**

Halofuginone est une molécule qui a une capacité anti-tumorale et anti-métastatique dans l'ostéosarcome car elle cible le cercle vicieux par inhibition de la voie de signalisation du TGF- β comme elle a la capacité d'induire l'apoptose de la caspase 3 et elle inhibe l'ostéolyse tumorale et l'angiogénèse (Audrey LAMORA, 2015)

➤ **Les micros RNA**

La dégradation des voies de régulation post transcriptionnelles de l'expression génique favorise les mi RNA (suppresseurs des tumeurs) car ils ont perdus leurs activités et ils participent à la croissance tumorale (David MONDERER, 2013).

Dans l'ostéosarcome, une stratégie thérapeutique a été développée, il s'agit d'une production des anti-RNA qui inhibent les oncomirs surexprimés (Daniel PISSALOUX, 2014).

5-2 Le sarcome d'Ewing

5-2-1- Description

Le sarcome d'Ewing est une tumeur primitive maligne (Julie TALBOT, 2012 ; Guillaume-Anthony ODRI, 2014) de l'enfant et l'adolescent (Mascard JM Guinerbretière, 2001). Il est très rare en période néonatale (MD VIGNON-PENNAMEN, 2012).

Ce type de sarcome est prédominant chez les garçons (M. MARTINI et al, 2016) et il touche rarement les populations afro-américaines et asiatiques (Julie TALBOT, 2012) il représente environ 1,8 %, et 96% chez les sujets d'origine européenne.

5-2-2 Physiopathologie

Le sarcome d'Ewing est caractérisé par des amas denses de petites cellules rondes uniformes en nappes, sous structure tissulaire reconnaissable.

En 1921, Ewing a attribué au tumeur osseuse primitive sensible à la radiothérapie : endothéliom diffus ou myélome endothélial.

Pendant une longue durée, le sarcome d'Ewing a été considéré un sarcome réticulo endothélial, et pour certains, le sarcome d'Ewing a été considéré qu'il provenait du mésenchyme indifférencié.

Tric-Carel et Aurias ont décrit la translocation 11-22, et à partir de là, le sarcome d'Ewing est établi qu'il était d'origine neuroectodermique, comme **tumeur neuroectodermique périphérique (PNET)** (Mascard JM Guinerbretière, 2001).

5-2-3 Localisation

Le sarcome d'Ewing est localisé dans la zone diaphysaire des os longs, il atteint la zone métaphysaire et particulièrement diaphysométaphysaire (Mascard JM Guinerbretière, 2001 ; PICARD Laure, 2014) comme il atteint la zone épiphysaire exceptionnellement avant la fermeture du cartilage de croissance (Mascard JM Guinerbretière, 2001). Il est plus fréquent au niveau du pelvis de la cage thoracique, le fémur, le tibia et l'humérus (Roxane Therrien et al, 2013).



Figure 10 : Sarcome d'Ewing de la métaphysaire du tibia supérieur chez une fille de 15 ans.

A. Aspect condensant **B.** Aspect en imagerie par résonance magnétique.

D'après (Mascard JM Guinerbretière, 2001).

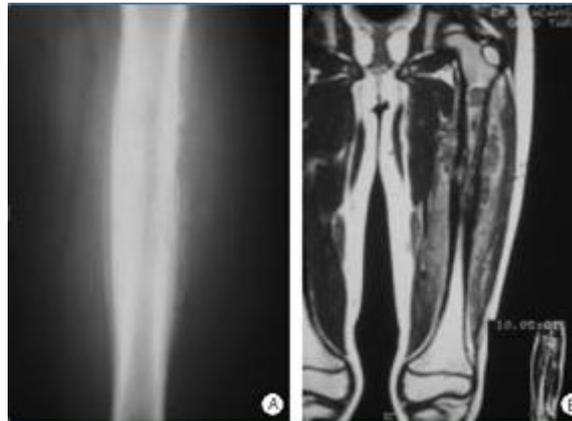


Figure 11 : Sarcome d'Ewing de la diaphyse du fémur chez un garçon de 9 ans.

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

D'après (Mascard JM Guinerbretière, 2001).

5-2-4 Biologie tumorale du sarcome d'Ewing

Dans le sarcome d'Ewing, le gène **EwingSarcoma (EWS)** situé sur le chromosome 22 fusionne en amant d'un oncogène **FriendLeukemia Virus Integration 1 (FLI-1)** situé sur le chromosome 11 (Roxane Therrien, 2013).

Le gène EWS code pour une protéine qui possède dans sa région N-terminale des répétitions en tandem d'une séquence dégénérée, faiblement homologue à une séquence répétée en tandem, et dans la partie C-terminal elle présente des ARN polymérase II eucaryotes. La partie C-terminale de EWS présente une

région ayant une forte analogie avec la structure consensus RNA *binding domain* connue pour interagir avec l'ARN et ADN simple brin.

Le gène sur le chromosome 11 présente une très forte homologie avec le gène Fli-1 murin, facteur de transcription appartenant à la famille **E26 Transformation Specific(ETS)**. Le produit de ce gène a un site de fixation à l'ADN grâce à la partie C-terminale (medecine/science, 1992).

L'oncoprotéine EWS-FLI se fixe sur des séquences d'ADN présentant des répétitions du motif GGAA puis elle peut interagir avec des protéines du splicéosome. D'autre part, cette oncoprotéine peut contribuer à la modulation d'épissage alternatif (Olivier SAULNLER, 2015)

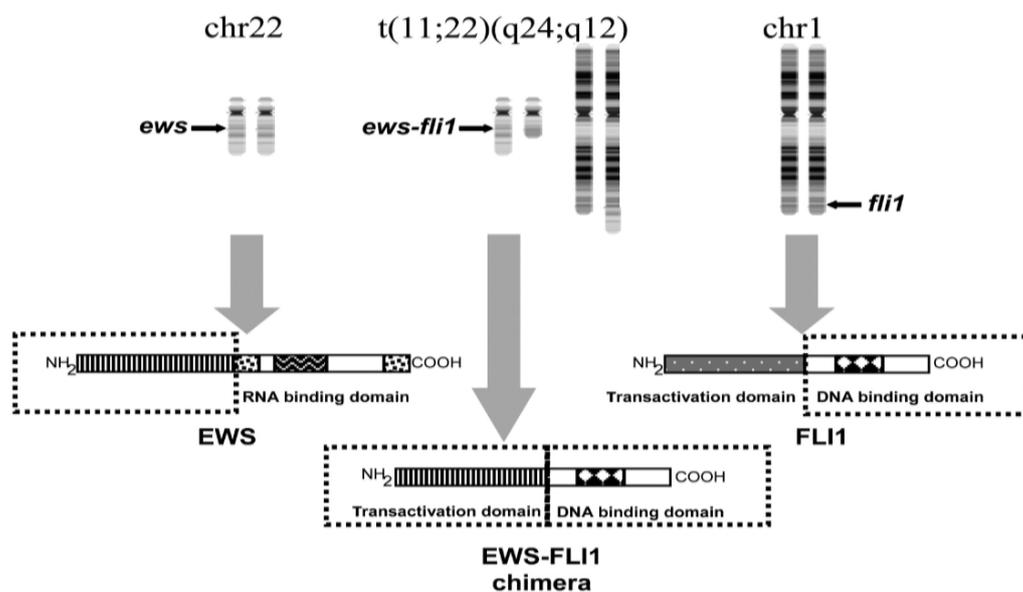


Figure 12 : La synthèse de la protéine chimérique EWS-FLI-1

D'après (Severine Clavier, 2016)

EWS- Fli-1 se caractérise par une suractivité qui dérégule les voies de différenciation, la prolifération et la survie cellulaire comme il peut favoriser l'hyper-expression de certains gènes cibles **Méthionine AdenosylTransferase II Beta (MAT2B)** qui développe par la suite le sarcome d'Ewing (Olivier SAULNLER, 2015)

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

Tableau 3 : Différentes translocations, gène de fusion correspondants et leurs fréquences

D'après (Mascard JM Guinerbretière, 2001).

Translocation	Gène de fusion	Fréquence (%)
t(11;22)(q24,q12)	EWS-FM1	85
t(21;22)(q24,q12)	EWS-ERG	10
t(7;22)(q22,q12)	EWS-ETV1	rare
t(17;22)(q12,q12)	EWS-ETAF	rare
t(2;22)(q33,q12)	EWS-WT1	rare

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

5-2-5 Diagnostic

Les coupes histologiques montrent la présence de petites cellules rondes avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. D'autre part, CD₉₉ (associé aux cellules lymphoïdes) et CD₅₇ (issus d'une différenciation neuro-ectodermique) sont exprimés sur les cellules du sarcome d'Ewing (Julie TALBOT, 2012)

Le CD₉₉ est un marqueur du sarcome d'Ewing et est un indicateur de l'hyper-expression du micro RNA (Magali HERNANDEZ, 2013).

5-2-6 Traitement

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

La chimiothérapie néoadjuvante repose sur l'utilisation de cinq agents (Vincristine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide). Puis, la résection chirurgicale de la tumeur locale associée à la radiothérapie et enfin, une chimiothérapie adjuvante associé ou non à la radiothérapie dans le but de diminuer et limiter l'évolution de la tumeur (Julie TALBOT, 2012).

➤ La radiothérapie

La radiothérapie est post opératoire, elle est utilisée afin de diminuer la récurrence (PICARD Laure, 2014)

-Nouvelles approches thérapeutiques :

- **Inhibiteurs EWS-Fli1 :**

La protéine chimérique EWS-FLI1 est inhibée par oligonucléotides anti-sens de l'ARN interférence (Julie TALBOT, 2012)

Des expériences *in vivo* ont montré la régression du sarcome d'Ewing par l'utilisation des RNA Helicase A qui interagissent avec EWS-Fli1 (Magali HERNANDEZ, 2013).

- **Inhibiteur de la voie IGF-1 :**

La protéine **InsulinLikeGrowthBindingProtein 3 (IGFBP3)** se lie aux IGF-1 et 2 et inhibe leur expression dans l'invasion et le développement des métastases (Julie TALBOT, 2012).

- **CD99 :**

CD99 a la capacité d'induire l'apoptose et l'inhibition de la différenciation neuronale des cellules du sarcome d'Ewing.

- **Inhibition de la voie mammalintarget of rapamycine (mTOR) :**

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

- **Acide Zolédonique :**

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

L'acide Zolédonique montre des propriétés anti-tumorales sur les cellules du sarcome d'Ewing, les cellules accumulent en phase S et le mécanisme indépendant des caspases favorise l'apoptose (Magali HERNANDEZ, 2013). .

- **Euro Ewing 2012 :**

Après le protocole Ewing Euro 99 qui compare les différentes chimiothérapies utilisées dans le traitement du sarcome d'Ewing, les groupes opérateurs européens ont mis le protocole Euro Ewing 2012 qui a débuté en Décembre 2013 et doit se poursuivre jusqu'en 2025 (Valentine Mirman, 2012). Il repose sur l'association de la chimiothérapie et l'acide Zolénique afin de limiter les effets secondaires de la chimiothérapie (Euro Ewing 2012, 2014).

➤ **Radiothérapie pour le sarcome des tissus mous**

En radiothérapie, on a recours à des rayons ou à des particules de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. On l'administre souvent pour traiter le sarcome des tissus mous. Votre équipe de soins prendra en considération vos propres besoins pour choisir le type de radiothérapie, la dose à administrer, la façon de faire et l'horaire à suivre. Vous pourriez aussi recevoir d'autres traitements (Euro Ewing 2012, 2014).

- Avant la chirurgie

Dans le cas d'une grosse tumeur ou d'une tumeur difficile à enlever, on peut administrer une radiothérapie avant la chirurgie, avec ou sans chimiothérapie. C'est la radiothérapie néoadjuvante, ou préopératoire. Une radiothérapie administrée avant la chirurgie peut détruire toutes les cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur principale et qui se trouvent dans un tissu voisin. Cela signifie qu'on enlève moins de tissu normal autour de la tumeur lors de la chirurgie et que la fonction et l'apparence sont moins affectées. Cela signifie parfois que la tumeur est plus facile à enlever. Cela réduit aussi le risque de réapparition, ou récurrence, de la tumeur après le traitement. La taille de certains types de sarcomes sera également réduite. On parle alors de régression du sarcome (Magali HERNANDEZ, 2013).

- Après la chirurgie

On peut administrer une radiothérapie après la chirurgie, avec ou sans chimiothérapie, pour détruire les cellules cancéreuses qui restent et réduire le risque de réapparition, ou récurrence, du cancer. C'est la radiothérapie adjuvante (Euro Ewing 2012, 2014).

➤ **Traitement principal**

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

Quand on administre une radiothérapie comme traitement principal, cela signifie habituellement que le cancer ne peut pas être guéri. La radiation peut contrôler la tumeur pendant un certain temps. Elle peut aussi soulager la douleur ou maîtriser d'autres symptômes d'un sarcome des tissus mous avancé. On parle alors de radiothérapie palliative (Magali HERNANDEZ, 2013).

Conclusion

Conclusion

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

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

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

Références bibliographiques

Références Bibliographiques :

-Arndt CA, Crist WM. 1999. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med.*341(5) ; 342-52.

-Anract P, Biau D, Babinet A, et al .2005. Principes du traitement chirurgical des tumeurs osseuses malignes. *Refl Med Oncol.* 9(2) ; 10-16

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

-AndonA, Vassal G, Oberlin O, Hartmann O.2004. Les tumeurs osseuses. Institut Gustave-Roussy.

-Bajpai J, Gamanagatti S, Sharma M.C, Kumar R, et al .2010. Noninvasive Imaging

-Surrogate of Angiogenesis in Osteosarcoma. *Pediatric Blood.*54 ; 526–531.

-Berard PM, Chotel F. 2006.Ostéosarcomes de l'enfant. *OncoPed.:* 8(6) : 545-550.

-Baillet P. 2003.Cancérologie -Service de radiothérapie.

-Banks W.J.1993. Supportive Tissues –Bone. MosbyYearBookInc: Baltimore : 107-126

-Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S et al. 2002. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol. 20(3);776-90.

-Blay JY, Philip T, Brunat-Mentigny M, et al. (1999) Standards, Options and Recommendations (SOR) for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. Groupe de travail SOR. Bull Cancer 86; 159-76

-Chavassieux P, Meunier P. .2003. Histologie et cytologie de l'os normal. Appareil locomoteur.15; 3-4.

-Chenu C, Delmas P D .1994. Tissu osseux-régulation locale du remodelage osseux. Physiologie de l'os EMC. appareil locomoteur. 24; 3-4

-Clézardin P. Physiopathologie des métastases osseuses. 2014. Oncologie.17(3): 69-74

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

-Claude L, Rousmans S, Carrie C et al. 2005. Standards and options for the use of radiation therapy in the management of patient with osteosarcoma. Bull Cancer.;92(10); 891-906.

-Desandes E, Clavel J, Berger C et al. 2004. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. Pediatr Blood Cancer.; 43(7); 749-757.

-Delmas A. 1985. Anatomie humaine, Descriptive topographique et fonctionnelle. Ed Masson Paris.

-Delepine N. 2005. Ostéosarcome. Epidémiologie, classifications actuelles, traitements.

-Debiais F. 2015. Clinical and Epidemiological Data for Bone Metastases. Oncologie .17 ; 63-68

-Delepine N. 2005. Ostéosarcome. Epidémiologie, classifications actuelles, traitements.

-Forbes G. S., McLeod R. A. Hattery R .1977. Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma. American journal of Roentgenology. 129 (1);61–66.

-Fayette J, Blay JY.2006. La chimiothérapie adjuvante des ostéosarcomes. Bull Cancer. 93 (3); 257-261.

-Glowacki J, Rey C, Glimcher MJ, Cox KA, Lian J.1991. A role for osteocalcin in osteoclast differentiation. J Cell Biochem.45 (3); 292-302.

-Goldwasser F .2007. Epidemiologie des cancers osseux. In: Cancers osseux. Ed P Anract. JL Libbey eurotext;30;1-12.

-Goldwasser F. 2007. Epidemiologie des cancers osseux. In: Cancers osseux. Ed P Anract. JL Libbey eurotext;10 ; 1-12.

-Goldwasser F, Zadegan F, Hannouche D.2007. Tumeurs osseuses primitives. In: Traité de thérapeutique rhumatologique. Flammarion Médecine-Sciences. Chap 33; pp. 267-91.

-Gentet JC, Bouvier C, Pillon P, Jouve JL, Lautreite C, Coze C et al. 2002. Ostéosarcomes. Med Ther Ped.; 3 (5); 169-173.

-Heinen G. 2003, Le tissu osseux. In heinen E. Histologie humaine - Association Royale des Etudiants de médecine 2; 63-94.

-Hoerni B, Brugère J, Chauvergne J et al .2001. Les cancers de a de z. Ed Frison-Roche .6; 404-409

-Heymann D, Lepreux S. 2008. Histologie-bases fondamentale. Omniscience.

-Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrafi MD et al .1986. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. J Biol Chem. 261(27); 12665-1274.

-Heymann D, Lepreux S. 2008. Histologie-bases fondamentale. Omniscience.

-Kominsky SL, Abdelmagid SM, Doucet M, et al.2008. Macrophage inflammatory protein: a novel osteoclast-stimulating factor secreted by renal carcinomabone metastasis. *Cancer Res* 68 ; 1261-6

-Lafage-Proust MH. 2010. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperpara-thyroidism in CKD patients? *Kidney Int.* 77; 390-392

-Leverger G, TouzetP. 1994. Traitement de tumeurs osseuses malignes de l'enfant:ostéosarcomes et sarcome d'Ewing. *Bull Cancer Radiother.* 81(4); 402-408.

-MosnierJ.-F, lavergane A .2005. Généralités surles tumeurs. *Campus d'anatomie pathologie.*7; 10 -27

-Michel L. 2006. *Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine.* Ed de Boeck.

-Ndour O, Alumeti D, Fall M et al .2013. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU Aristide le Dantec de Dakar: à propos de 16 cas. *The Pan AfricanMedical Journal.*;14;104-114

-Mascard E, 2002.Chirurgieorthopédique des tumeursosseuses. *Med Therap Pediatr.*5 (3); 174-178.

-Pouillart P, Tomeno B (2005) Historique du traitement des sarcomes osseux. In: *Sarcomes osseux.* Coord F Goldwasser *Refl Med Oncol* 9(2);6-9

- Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J. 1993. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer*. 53(3); 371-6.
- Philip T, Frappaz D. 1993. Cancers de l'enfant. *Rev Prat*. 1993; 43(17) ; 2173-2175.
- Philip T, Blay JY, Brunat-mentigny M et al. 1999. Standards, options et recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'ostéosarcome. *Bull Cancer*. ; 86(2); 159-76.
- Ray-Coquard I, Blay J-Y. 2006. Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes. Cours 154
- Ruoslahti E. 1991. Integrins. *J Clin Invest*. 87(1) ; 1-5.
- Rubin P, Brasacchio R, Katz A .2006. Solitary metastases: illusion versus reality.
- Semin Radiat Oncol 16; 120-130
- Sylvie T et al. 2007. Le tissu osseux; Anatomie et physiologie ..2ème Ed. Elsevier Masson. 8: 301
- Swaminathan R. 2001. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*. 313(1-2); 95-105.
- Schajowicz F. World Health Organization. 1993. Histological typing of bone tumours. Berlin : Springer-Verlag, 2nd Ed.,

- Tortora D, 2010, Principes d'anatomie et de physiologie,eddeboeck

- Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al. 2002 . Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. ClinOrthopRelat Res 397; 248-58

- Wright S, Young AW, Hellowell DJ. 1993. Sequential Cotard and Capgrasdelusions.Br J Clin Psychol. 32 (3); 345-349.

- Wright S, Young AW, Hellowell DJ.1993. Sequential Cotard and Capgrasdelusions.Br J Clin Psychol. 32 (3); 345-349.

- Widhe B, Widhe T. 2000. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. J Bone Joint SurgAm.82(5) ; 667-74.

- Young D.R., Kobluk C.N. 1995.Disease of Bone. In: The horse: disease and clinical management .Saunders: Philadelphia.24; 737-790.

Université Constantine 1	
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie	Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire
MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION	
MASTERE	BIOCHIMIE DE LA NUTRITION
THÈME :LES TUMEURS OSSEUSES ETUDE THEORIQUE	
Présenté par : GUERAICH Amine et SAYAD Zakaria	
<p><u>Résumé</u> Les tumeurs osseuses primitives sont rares et peuvent être divisées en deux groupes. Les tumeurs osseuses malignes primitives représentent moins de 1 % des cancers. Elles se développent surtout chez l'enfant et l'adolescent ainsi que chez l'adulte jeune. Après 50 ans, il convient d'évoquer en premier lieu une métastase. Les tumeurs osseuses bénignes sont plus fréquentes et peuvent s'observer à tout âge même si on les rencontre avec prédilection chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Comme devant toute tumeur osseuse, il importe prioritairement, de connaître la nature histologique de façon à entreprendre un traitement adapté. Cette nature histologique ne peut être connue qu'après biopsie osseuse dans un certain nombre de cas. Les mots clé L'os, tumeur osseuse, l'ostéosarcome</p>	
Année Universitaire : 2019/2020	