

ABBREVIATIONS

ATCD	: Antécédent
AJCC	: American joint committee on cancer
CH	: Chordome
CHX	: Chirurgie
CK	: Cytokératine
CS	: Chondrosarcome
CTH	: Chimiothérapie
DC	: Diagnostic
DCD	: Décédé
FDR	: Facteur de risque
FP	: Fracture pathologique
FS	: Fibrosarcome
HFM	: Histiocytofibrome malin
IHC	: Immunohistochimie
IK	: Indice de Karnofsky
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
MO	: Métastase osseuse
MEC	: Matrice extracellulaire
OMS	: Organisation mondiale de la santé

OS	: Ostéosarcome
PDV	: Perdu de vue
PEC	: Prise en charge
PONT	: Pathologie osseuse non tumorale
PNET	: Tumeur neurectodermique primitive
PC	: Pronostic
RB	: Rétinoblastome
RC	: Rémission complète
RH	: Réponse histologique
RL	: Récidive locale
RP	: Rémission partielle
RPo	: Réaction périostée
RT	: Résection tumorale
RTH	: Radiothérapie
SE	: Sarcome d'Ewing
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récurrence
TCGm	: Tumeur à cellule géante maligne
TDM	: Tomodensitométrie

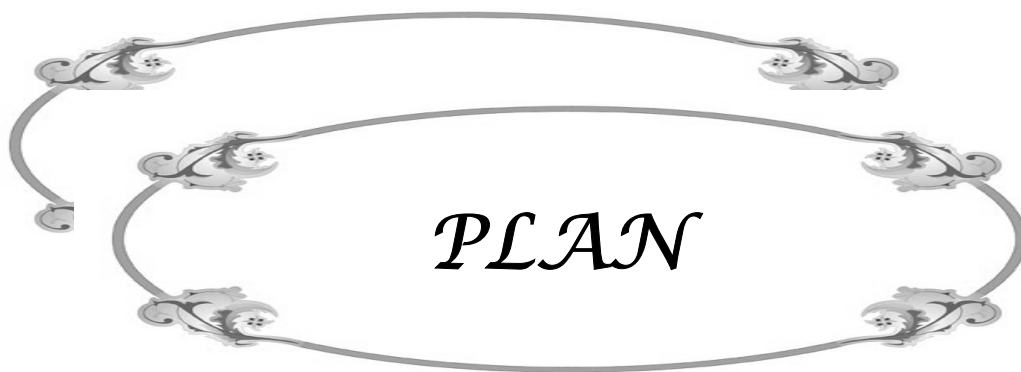
TOB : Tumeur osseuse bénigne

TOMP : Tumeur osseuse maligne primitive

TNM : Tumor, Node, Metastasis

Traitement : Traitement

UICC : Union Internationale Contre le Cancer



INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
RESULTATS.....	10
I. Etude Epidémiologique	11
1. Fréquence.....	11
2. Age.....	13
3. Sexe.....	15
4. Origine géographique.....	15
5. Niveau socioéconomique.....	16
II. Etude clinique.....	17
1. Antécédents des patients.....	17
2. Délai de consultation.....	18
3. Mode de révélation.....	19
3.1. Révélation par une douleur.....	19
3.2. Révélation par une masse.....	20
3.3. Révélation par une impotence fonctionnelle.....	21
3.4. Révélation par une fracture pathologique.....	21
3.5. Signes généraux.....	22
3.6. Métastase.....	22
4. Données de l'examen clinique.....	22
4.1. Sièges.....	22
4.2. Signes inflammatoires.....	25
4.3. Amyotrophie.....	25

4.4. Signes de compression locorégionale.....	25
4.5. Fixité.....	25
4.6. Dimensions cliniques.....	25
4.7. Etat général	26
III. Etude paraclinique.....	26
1. bilan biologique.....	26
2. bilan radiologique.....	26
2.1. Examens réalisés.....	26
2.2. Résultats.....	27
2.2.1. Siège de la tumeur.....	27
2.2.2. Modifications structurales de l'os.....	30
2.2.3. Matrice osseuse tumorale.....	33
2.2.4. Réaction périostée.....	34
2.2.5. Extension tumorale.....	37
2.3. Corrélations anatomo-radiologiques.....	41
IV. Etude anatomopathologique.....	43
1. Matériel d'étude.....	43
1.1. Biopsie.....	43
1.2. Pièce d'amputation.....	44
1.3. Pièce de résection osseuse.....	45
2. Etude macroscopique.....	45
2.1. Poids et dimensions.....	45
2.2. Aspect macroscopique.....	45
3. Etude microscopique	47

3.1. Répartition des tumeurs selon le type anatomopathologique	47
3.2. Grade tumoral.....	59
4. Etude immunohistochimique.....	60
5. Difficultés diagnostiques.....	62
V. Classification TNM et stade tumoral.....	64
1. Bilan paraclinique d'extension.....	64
1.1. Examens réalisés.....	64
1.2. Résultats.....	65
2. Classification TNM.....	65
2.1. La tumeur T.....	65
2.2. Les adénopathies N.....	66
2.3. Les métastases M.....	66
3. Classification en stades.....	67
VI. Traitement.....	68
1. Chirurgie.....	69
2. Chimiothérapie.....	70
2.1. Indications et visées thérapeutiques.....	70
2.2. Molécules utilisées.....	72
2.3. Nombres de cures.....	73
3. Radiothérapie.....	76
4. Stratégie thérapeutique.....	77
4.1. Ostéosarcome.....	77
4.2. Sarcome d'Ewing.....	78
4.3. Chondrosarcome.....	79

4.4. Chordome.....	80
4.5. Tumeur à cellules géantes malignes.....	81
VII. Evolution.....	82
1. Surveillance.....	82
1.1. Objectifs.....	82
1.2. Moyens.....	83
1.3. Résultats thérapeutiques.....	83
1.4. Complications du traitement.....	86
2. Survie et pronostic.....	88
VIII. Récapitulatif.....	90
DISCUSSION.....	97
I. Rappel anatomo- histologique.....	98
1. Anatomie du système squelettique.....	98
2. Histologie du système squelettique.....	100
II. Etude Epidémiologique.....	112
1. Fréquence.....	112
1.1. Situation dans le monde.....	112
1.2. Situation au Maghreb.....	112
2. Répartition selon le type histologique.....	113
3. Répartition selon le sexe.....	114
4. Répartition selon l'âge.....	115
5. Facteurs de risque et de prédisposition.....	116
5.1. Les tumeurs osseuses bénignes.....	116

5.2. La maladie de Paget de l'os.....	117
5.3. L'ostéomyélite chronique.....	117
5.4. Désordres et anomalies génétiques	117
5.5. Irradiation.....	119
5.6. Agents chimiques.....	120
5.7. Autres.....	120
III. Diagnostic.....	120
1. Etude clinique.....	120
1.1. Circonstances de découverte.....	120
1.1.1. Douleur.....	121
1.1.2. Masse tumorale.....	121
1.1.3. Impotence fonctionnelle.....	122
1.1.4. Fracture pathologique.....	122
1.1.5. Syndrome paranéoplasique.....	126
1.2. Délai de diagnostic.....	126
1.3. Présentation clinique.....	127
1.3.1. Siège.....	127
1.3.2. Signes inflammatoires.....	129
1.3.3. Dimensions cliniques.....	129
1.3.4. Amyotrophie et signes de compression locorégionale.....	129
2. Etude paraclinique.....	130
2.1. Apport de la radiologie.....	130
2.1.1. Place de la radiologie conventionnelle.....	130
2.1.2. Place de la tomodensitométrie.....	133

2.1.3. Place de l'imagerie par résonance magnétique.....	135
2.1.4. Place de la scintigraphie osseuse.....	137
2.1.5. Place de la tomographie par émission de positrons.....	138
2.1.6. Applications dans le diagnostic.....	139
2.2. Apport de la biologie.....	142
3. Démarche diagnostique.....	142
4. Etude Anatomopathologique.....	144
4.1. Matériel et méthodes de l'étude.....	144
4.1.1. Biopsie osseuse.....	144
4.1.2. Examen anatomopathologique définitif (standard).....	148
4.2. Classification anatomopathologique des tumeurs osseuses malignes primitives.....	148
4.3. Etude des entités anatomopathologiques.....	149
4.3.1. Ostéosarcome.....	149
4.3.2. Sarcome d'Ewing.....	152
4.3.3. Chondrosarcome.....	153
4.3.4. Chordome	156
4.3.5. Tumeurs à cellules géantes malignes.....	156
4.3.6. Angiosarcomes osseux.....	158
5. Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire.....	159
5.1. Apport de l'immunohistochimie.....	160
5.2. Apport de la biologie moléculaire.....	165
IV. Traitement.....	167
1. Chirurgie.....	167

1.1. Principe du traitement chirurgical.....	167
1.2. Options chirurgicales.....	167
2. Chimiothérapie.....	172
2.1. Place de la chimiothérapie.....	172
2.2. Indications de la chimiothérapie.....	172
3. Radiothérapie.....	176
3.1. Place de la radiothérapie.....	176
3.2. Indications de la radiothérapie.....	176
3.3. Modalités classiques d'irradiation.....	179
3.4. Modalités modernes d'irradiation.....	180
3.5. Les complications de la RTH.....	184
4. Stratégie thérapeutique.....	184
V. Surveillance.....	190
1. Objectif.....	190
2. Modalités.....	190
2.1. Evaluation de la réponse thérapeutique.....	190
2.1.1. Evaluation clinique.....	190
2.1.2. Evaluation paraclinique.....	191
2.1.3. Evaluation histologique.....	193
2.2. Surveillance après traitement.....	193
2.2.1. Clinique.....	193
2.2.2. Paraclinique.....	193
3. Rythme.....	195
VI. Evolution.....	196

1. Récidive.....	196
2. Survie.....	197
VII. Facteurs pronostiques.....	199
1. Facteurs épidémio-cliniques.....	200
1.1. Age.....	200
1.2. Sexe.....	200
1.3. Sièges.....	200
1.4. Taille tumorale.....	200
1.5. Stade.....	201
1.6. Fracture pathologique.....	201
2. Facteurs histopathologiques et moléculaires.....	201
2.1. Sous type histologique.....	201
2.2. Grade tumoral.....	202
3. Facteurs biologiques.....	202
4. Facteurs thérapeutiques.....	203
4.1. Marges d'exérèse.....	203
4.2. Réponse à la chimiothérapie.....	203
VIII. Perspectives et axes de recherche scientifique.....	204
1. Dans le diagnostic.....	204
2. Dans le traitement.....	204
CONCLUSION.....	207
ANNEXES.....	211

RESUMES.....	227
--------------	-----



INTRODUCTION

En 2002, l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit comme tumeur osseuse maligne primitive toute prolifération tumorale maligne prenant naissance au niveau de l'os. Les tumeurs osseuses malignes primitives (TOMP) sont rares. Elles représentent seulement 0,2% de l'ensemble des cancers [1]. Cette rareté relative explique qu'elles soient parfois mal connues. Au sein du vaste ensemble des affections ostéoarticulaires, la pathologie osseuse tumorale maligne forme un groupe très hétérogène comportant une variété de lésions distinctes par leur présentation clinique et radiologique, leur aspect microscopique et leur évolution. Le diagnostic ne peut ainsi se faire sans l'analyse et la confrontation des propriétés et caractéristiques anatomo-cliniques et radiologiques de ces lésions. La classification anatomopathologique la plus adoptée est celle proposée par l'organisation Mondiale de la Santé en 2002. Chaque TOMP est identifiée à partir de son origine histologique. Sa nomenclature réfère ainsi au tissu qui lui donne naissance. Les ostéosarcomes (OS) sont les tumeurs primitives malignes de l'os. Les chondrosarcomes (CS) dérivent du cartilage. Les tissus de la notochorde sont le point de départ des chordomes. Alors que les tissus fibreux donnent naissance aux fibrosarcomes (FS). D'autres tumeurs comme le sarcome d'Ewing (SE) demeurent d'origine inconnue. La pathogénie de la grande majorité des sarcomes osseux est à ce jour incertaine. Des réarrangements et altérations génétiques sont impliqués dans la genèse du sarcome d'Ewing et de l'ostéosarcome [2,3]. La relation avec un antécédent (ATCD) de traumatisme, fréquemment retrouvé, n'est pas encore clairement établie. Certains sarcomes osseux, notamment les ostéosarcomes peuvent être radio-induits. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont les tumeurs les plus courantes. Elles surviennent le plus souvent durant l'enfance et chez l'adulte jeune, alors que le CS se voit particulièrement chez l'adulte d'âge moyen.

Il y a une dizaine d'années, le diagnostic (DC) de TOMP était associé à un pronostic (PC) sombre et fonctionnel et vital devant le nombre dramatique d'amputations et d'évolutions métastatiques. Les avancées réalisées dans la découverte de nouveaux agents et protocoles de chimiothérapie (CHT) néoadjuvante et adjuvante ainsi que le développement des techniques de

chirurgie (CHX) de reconstruction et de radiothérapie (RTH) ont permis de révolutionner la prise en charge (PEC) de ces tumeurs et d'en améliorer considérablement le pronostic, avec la possibilité de conserver de plus en plus le membre atteint, de traiter une maladie métastatique, et d'allonger la survie. La prise en charge de ce cancer ne peut se concevoir en dehors de comités de concertation pluridisciplinaire associant chirurgiens, radiologues, anatomo-pathologistes, oncologues et radiothérapeutes.

Notre étude se fixe comme objectifs de déterminer les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, et évolutives de ce cancer dans notre région. Nous essayons également d'avoir un état des lieux et une première évaluation des modalités thérapeutiques en pratique dans notre contexte dans une optique d'optimisation future de notre prise en charge à tous les niveaux d'intervention et à différents stades de la maladie.

*PATIENTS
ET METHODES*

I. TYPE DE L'ETUDE:

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de sept ans allant du 01 Janvier 2003 au 31 Décembre 2009. Le choix de limiter notre étude au mois de Décembre 2009 se justifie par la nécessité d'avoir un recul suffisant permettant d'évaluer et d'approcher l'évolution à moyen et long terme de ces cancers.

II. MODALITES DE RECRUTEMENT :

Durant cette période, 85 patients présentant une TOMP ont été diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech. Ces patients ont été initialement accueillis, bilantés ou opérés au sein des structures suivantes :

- ◆ Service de traumatologie et d'orthopédie A, CHU Mohammed VI, Marrakech
- ◆ Service de traumatologie et d'orthopédie B, CHU Mohammed VI, Marrakech
- ◆ Service de chirurgie infantile, CHU Mohammed VI, Marrakech
- ◆ Service de neurochirurgie, CHU Mohammed VI, Marrakech
- ◆ Service de rhumatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech
- ◆ Cabinets et cliniques de médecine libérale, Marrakech

Pour l'ensemble de ces patients :

– L'étude anatomopathologique (étude de la biopsie de la tumeur, étude de la pièce de résection chirurgicale) a été réalisée en totalité ou en partie au niveau du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

– La prise en charge et le suivi oncologique propre ont été assurés au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons adopté la classification de l'OMS pour les cancers osseux dans sa dernière édition de l'année 2002. Ses grandes lignes sont décrites dans l'annexe 1. La stadification des tumeurs s'est basée sur la classification TNM de l'American joint comittee on cancer (AJCC), sixième édition, 2002 (Annexe 2 et 3)

III – CRITERES D'INCLUSION :

Notre étude a inclus l'ensemble des patients et patientes présentant une TOMP histologiquement prouvée, sans restriction d'âge.

IV– CRITERES D'EXCLUSION :

Ont été exclus de notre étude les patients présentant :

- Une tumeur osseuse maligne secondaire (métastase osseuse)
- Une tumeur osseuse bénigne
- Une tumeur primitive maligne des parties molles envahissant l'os adjacent
- Un sarcome d'Ewing, un ostéosarcome ou un chondrosarcome extra – osseux
- Une tumeur hématopoïétique à localisation osseuse

V – RECUEIL DES DONNEES :

Nous avons initialement identifiés à partir des données des registres du service d'anatomie pathologique l'ensemble des patients présentant une TOMP. Ces patients ont par la suite été localisés au sein des différents services de transit au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, que ce soit à l'étape diagnostique ou à l'étape de prise en charge thérapeutique

notamment pour le service d'oncologie-radiothérapie .Le tableau I représente la répartition des malades inclus dans notre étude en fonction des services d'origine.

Le recueil des données s'est fait à partir :

- ✓ des comptes rendu de l'étude anatomopathologique de la biopsie osseuse et/ou de la pièce opératoire
- ✓ des dossiers d'hospitalisation des malades au sein des services de diagnostic pour tout complément d'information concernant le volet clinico-radiologique
- ✓ des dossiers de PEC et suivi au sein du service d'oncologie radiothérapie pour les informations concernant le volet thérapeutique et l'évolution de la maladie.

Tableau I : Répartition des malades inclus dans notre étude en fonction des services d'origine

Service diagnostic	Effectif	pourcentage
Traumatologie A et B	59	69,6 %
Secteur libéral	14	16,4 %
Chirurgie infantile	5	5,8 %
Neurochirurgie	4	4,7 %
Rhumatologie	3	3,5 %
Total	85	100 %

Une fiche d'exploitation (annexe 4) a été élaborée afin de nous renseigner sur les caractéristiques cliniques, radiologiques, anatomopathologiques, de prise en charge (PEC) thérapeutique et évolutives de chaque cas de tumeur. Les éléments qui figurent dans cette fiche sont les suivants :

- o L'épidémiologie
- o Les antécédents personnels et familiaux
- o Le motif de consultation
- o L'examen clinique
- o Le bilan biologique
- o Le bilan radiologique
- o L'étude anatomopathologique
- o Le traitement
- o La surveillance

VI – ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies sur les fiches d'exploitation ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS11.5.

L'analyse statistique descriptive et bivariable a été réalisée au service d'épidémiologie de la faculté de médecine de Marrakech sous la direction du Pr M.Amine.

Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes et les écarts-types. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Le recul a été calculé à partir de la date de la première consultation au niveau du service d'oncologie.

VII – ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE :

L'analyse et la synthèse bibliographique s'est essentiellement basée sur l'interrogation de la base de données medline et la consultation de plusieurs sites internet d'evidence based Medicine contenant des recommandations pour la pratique clinique ou des synthèses méthodiques. Cette recherche a été complétée par des références bibliographiques connues de groupes de travail. Les mots clés utilisés étaient :

- ♦ Pour la littérature en anglais :

Primary bone sarcoma, radiology, chemotherapy, radiation therapy, prognosis, outcomes

- ♦ Pour la littérature en français :

Tumeur osseuse, sarcome osseux, radiologie, radiothérapie, chimiothérapie, résultat, pronostic

L'analyse bibliographique s'est également basée en partie sur la consultation des ouvrages et des périodiques traitant de la pathologie osseuse disponibles à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

VIII. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

I-ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1 – Fréquence :

Nous avons colligé 85 patients atteints de TOMP. Le diagnostic a été porté au service d'anatomie pathologique entre Janvier 2003 et Décembre 2009 sur 451 lectures de biopsie osseuse. On peut en déduire une fréquence du cancer primitif osseux de 18,8 % de toute la pathologie osseuse prise en charge au niveau de ce service. Le tableau II illustre la répartition des TOMP au sein de toute la pathologie osseuse recensée au service d'anatomie pathologique durant la même période.

Tableau II: Répartition des TOMP au sein de la pathologie osseuse

Pathologie osseuse	TOMP	TOBP	MO	Pathologie osseuse non tumorale	Total
Effectif	85	61	41	264	451
Pourcentage (%)	18,8	13,5	9,1	58,6	100%

La figure 1 représente la distribution de la pathologie osseuse y compris les TOMP diagnostiquées sur les années concernées par notre étude. La part des TOMP est restée stable avec une moyenne de 12 nouveaux cas/ par an (Tableau III).

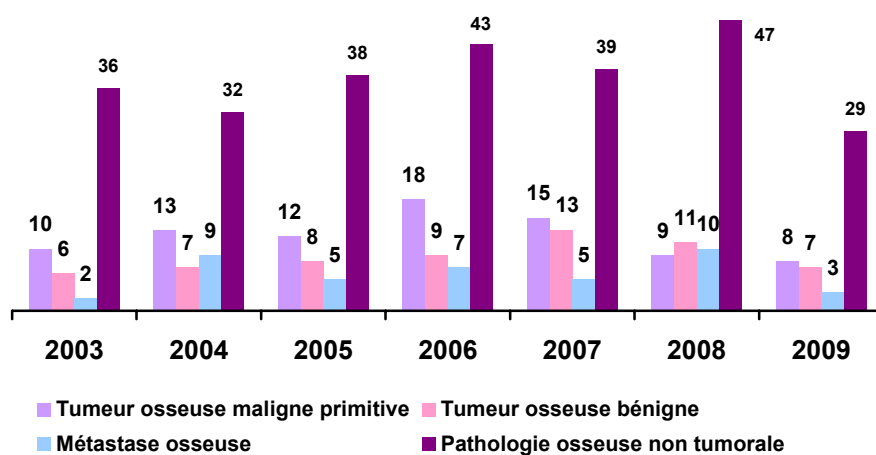


Figure 1 : Distribution de la pathologie osseuse diagnostiquée au service d'anatomie pathologique en fonction des années

Tableau III: Répartition des cas diagnostiqués en fonction des années

Année	Effectif	Pourcentage (%)
2003	10	11,7
2004	13	15,3
2005	12	14,2
2006	18	21,1
2007	15	17,6
2008	9	10,6
2009	8	9,5
Total	85	100

2- Age :

L'âge moyen de nos patients était de 24,14 ans ($\pm 14,41$) avec des extrêmes allant de 8 à 80 ans. Le tableau IV représente la répartition des patients en fonction des différentes tranches d'âge, les TOMP touchaient essentiellement le sujet jeune, presque la moitié de nos patients avaient entre 10 et 20 ans.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	%
≤ 10 ans	4	4,8
$10 < \leq 20$ ans	36	42,4
$20 < \leq 30$ ans	22	25,8
$30 < \leq 40$ ans	8	9,4
$40 < \leq 50$ ans	7	8,2
$50 < \leq 60$ ans	4	4,8
$60 < \leq 70$ ans	2	2,3
$70 < \leq 80$ ans	2	2,3
Total	85	100

La moyenne d'âge chez les femmes était de 20,73 ans avec des extrêmes âges entre 8 et 60 ans.

La moyenne d'âge chez les hommes était de 26,08 ans avec des extrêmes âge entre 8 et 80 ans. La moyenne d'âge en fonction de chaque type anatomopathologique figure dans le tableau V.

Tableau V : Analyse Bivariée du type histologique en fonction de l'âge des patients

Type histologique	Effectif	Moyenne d'âge	Extrêmes âge
OS	35	17,56 ans	8-50 ans
SE	31	20,3 ans	8-49 ans
CS	10	49,5 ans	18-80 ans
CH	5	45,2 ans	10-60 ans
TCGm	3	34,3 ans	22-47 ans
ANG	1	30 ans	-

L'OS était la TOMP la plus fréquente chez les adultes de plus de 20 ans, suivie par le SE et le CS chez le sujet de moins de 20 ans, le SE et l'OS avaient une fréquence sensiblement égale avec une légère supériorité pour le SE (Tableau VI) .

Tableau VI : Répartition des types anatomopathologiques chez le jeune et chez l'adulte de plus de vingt ans

	Effectif total	%	Effectif ≤20 ans	%	Effectif >20 ans	%
TOMP	85	100	40	49,3	45	50,7
OS	35	41,2	19	47,5	16	35,6
SE	31	36,5	20	50	11	24,5
CS	10	11,7	0	0	10	22,2
CH	5	5,9	1	2,5	4	8,8
TCGm	3	3,5	0	0	3	6,7
ANG	1	1,2	0	0	1	2,2

3- Sexe :

Parmi nos 85 patients, 32 étaient de sexe féminin soit 38 % de notre effectif et 53 étaient de sexe masculin soit 62 % de nos malades (figure 2)

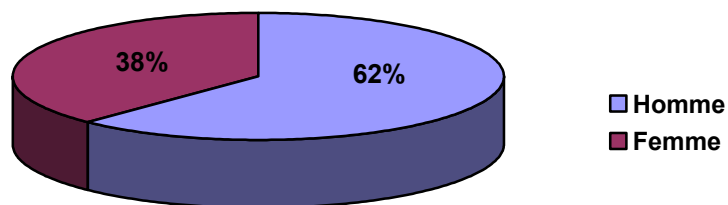


Figure 2: Répartition des patients en fonction du sexe

L'analyse bivariée des TOMP selon le sexe et le type anatomopathologique figure dans le tableau VII.

Tableau VII: Répartition des TOMP en fonction du sexe et du type anatomopathologique

Type histologique	Effectif masculin	Effectif féminin	Sexe ratio H/F
OS	23	12	1,9
SE	14	17	0,8
CS	9	1	8
CH	3	2	1,5
TCGm	3	0	–
ANG	1	0	–
Total	49	30	1,63

4- Origine géographique :

La majorité de nos patients résidait à la province de Marrakech soit 31 patients. Sept patients résidaient à la province de kelâat –Sraghna. Les autres patients venaient de la province



d'Essaouira , et d'autres provinces,notamment de Safi, de Youssoufia,de Taroudant, de Agadir,Benimellal,Ouarzazate,de Guelmim, de Laayoune et deTantan (figure3).

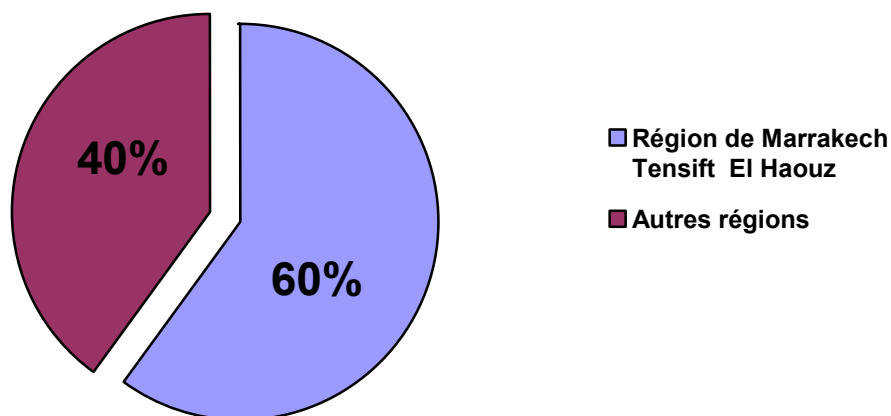


Figure 3: Répartition des patients en fonction de la provenance géographique

5. Niveau socio-économique :

Seuls 15 patients étaient actifs soit 17,7% des malades. Trente sept malades n'avaient pas de profession soit 43,5 % des malades.

Trente trois malades étaient des élèves ou étudiants dont le coût des soins était supporté par leurs familles.

Sur l'ensemble des patients pris en charge seulement neuf avaient une couverture médicale.

La figure 4 illustre la répartition des patients selon l'activité professionnelle.

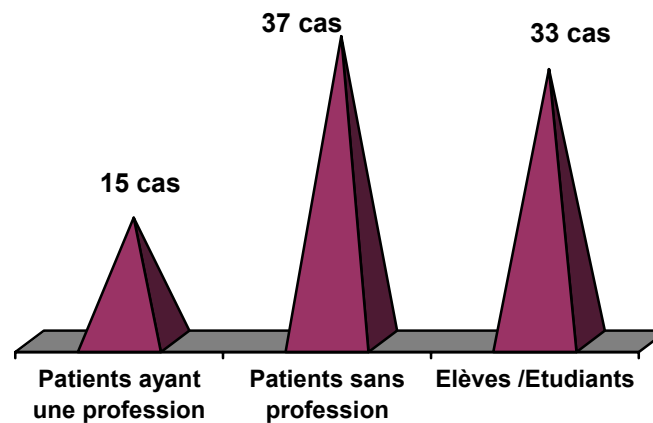


Figure 4: Répartition des malades en fonction de leur profession

II- ETUDE CLINIQUE :

1-Antécédents des patients:

1.1- Antécédents personnels :

Les ATCD de nos patients étaient comme suit :

- ♦ ATCD de traumatisme au niveau du siège de la tumeur retrouvé chez 15 patients (19%), dont 9 ont développé un OS.
- ♦ ATCD de fracture retrouvé chez 2 patients, 1 patient présentait un OS, le deuxième un SE.
- ♦ ATCD de tumeur osseuse primitive bénigne à type de maladie exostotante chez 1 patient de 47 ans qui a présenté un CS secondaire à la transformation maligne d'un enchondrome au niveau du fémur gauche.
- ♦ ATCD de cancer d'autre localisation chez 1 patiente de 28 ans qui a présenté un cancer colique compliquant une maladie de Crohn, et chez qui on a diagnostiqué un OS de l'humérus.

- ♦ Le tabagisme a été rapporté par 9 patients soit 10,6 % des patients.
- ♦ Un patient qui a présenté un OS du fémur, était également suivi pour maladie de Charcot Marie Tooth.
- ♦ Aucun patient ne présentait un ATCD d'irradiation.
- ♦ Aucun patient n'était porteur de matériel d'ostéosynthèse ou de prothèse.
- ♦ La maladie de Paget de l'os ou l'ostéogenèse imparfaite n'ont été retrouvées chez aucun patient.
- ♦ La pathologie osseuse infectieuse à type d'ostéite chronique ou aigue n'a été relevée chez aucun patient.

1.2- Antécédents familiaux :

- ♦ Aucun ATCD de cancer osseux familial n'a été noté dans les dossiers médicaux de nos patients.
- ♦ Un ATCD d'ostéochondromatose familiale a été retrouvé chez un patient qui a présenté un chondrosarcome secondaire.
- ♦ Quatre patients avaient un ATCD de suivi pour cancer chez des ascendants de premier degré :
 - o cancer du sein (2 patients avec OS et TCGm)
 - o cancer du poumon (1 patient avec OS)
 - o cancer de la vésicule biliaire (1 patient avec CH)
- ♦ Aucun ATCD de rétinoblastome dans la famille n'a été retrouvé

2- Délai de consultation :

Le délai de consultation a été précisé pour tous nos patients (figure 5). Le délai de consultation moyen était de 6,03 mois, avec des extrêmes allant de 20 jours à 24 mois.

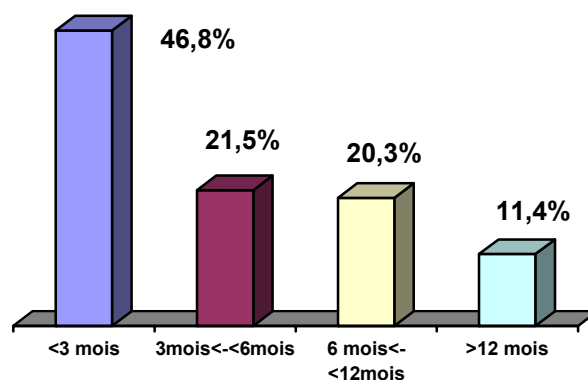


Figure 5: Répartition des patients en fonction du délai de consultation

L'analyse bivariée de la répartition du délai de consultation en fonction du type histologique montre qu'il restait plus au moins similaire pour les trois principales tumeurs recensées : OS, SE, et CS (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition du délai moyen de consultation en fonction du type histologique

Type histologique	Effectif	Délai moyen de consultation	Délais extrêmes de consultation
OS	35	5,36 mois	20 jours–24 mois
SE	31	6,37 mois	1 mois–24 mois
CS	10	6,74 mois	20 jours–24 mois
CH	5	4,6 mois	1 mois – 7mois
TCG m	3	4,5 mois	1,5 mois –8 mois
ANG	1	3 mois	–

3– Mode de révélation :

3.1 – Révélation par une douleur :

La douleur était le maître symptôme. Elle a été retrouvée chez 79 patients, soit 92,9 % des effectifs. Ses caractéristiques étaient les suivantes : (Figure 6)

- o une douleur inflammatoire chez 69 malades
- o une douleur mécanique chez 6 malades
- o une douleur mixte chez 9 malades

Le caractère de la douleur n'a pas été précisé chez 1 patient.

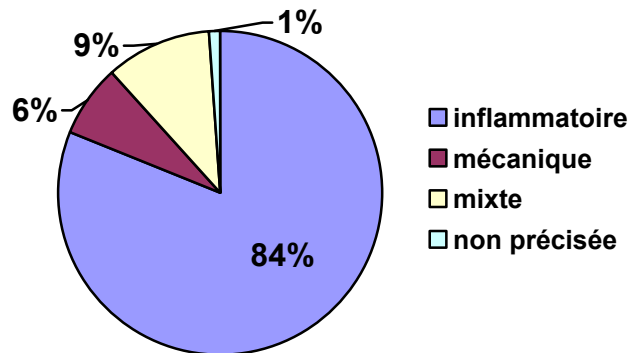


Figure 6: Répartition des patients en fonction du caractère de la douleur

3.2- Révélation par une masse :

Soixante deux patients avaient consulté pour l'apparition d'une masse dure, soit 72,9 % de notre effectif. L'apparition d'une masse constituait le deuxième mode de révélation observé le plus fréquent dans notre série (Figure 7 et 8).



Figure 7 : Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur révélé par une masse du genou chez un patient de 22 ans



Figure 8 : chondrosarcome du sternum révélé par une masse sternale de 15 cm

3.3– Révélation par une impotence fonctionnelle :

Une limitation de la mobilité avait motivé 56 patients à consulter, 22 patients ne rapportaient pas de limitation de la mobilité à l'interrogatoire. Cette donnée n'a pas été précisée pour 7 malades (figure 9).

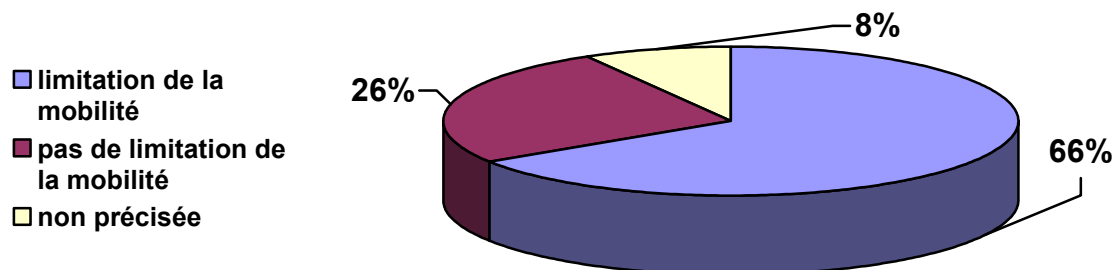


Figure 9: Révélation par une impotence fonctionnelle

3.4– Révélation par une fracture pathologique:

La TOMP était diagnostiquée à l'occasion de la PEC d'une fracture pathologique chez 4 malades, soit 4,7 % de nos patients. Tous ces malades présentaient un OS.

3.5– Signes généraux :

Une fièvre ou des sensations fébriles étaient présentes chez 31 patients soit 36,4% de nos malades.

Un amaigrissement était noté chez 41 patients soit 48,2 % de l'ensemble des consultants.

Le SE vient en tête des TOMP se déclarant par des signes généraux.

3.6– Révélation par une métastase :

Aucune TOMP n'était révélée par une métastase dans notre série.

L'analyse bivariée de la fréquence en pourcentages des différents modes de révélation en fonction du type histologique de la TOMP est représentée dans le tableau IX.

Tableau IX: Fréquence de chaque mode de révélation en fonction du type histologique

	Effectif	% Douleur	% Limitation mobilité	% Masse	% Fracture pathologique	% Fièvre	% Amaigrissement
OS	35	97,1	69,7	79,4	11,8	32,4	54,3
SE	31	96,7	70	70	0	50	61,3
CS	10	80	40	90	0	10	20
CH	5	80	80	20	0	0	40
TCGm	3	100	66,7	100	0	0	66,7
ANG	1	100	0	100	0	0	100

4– Données de l'examen clinique :

4.1– Le siège :

Les TOMP se répartissaient sur l'ensemble du squelette. La majorité se localisait au niveau des os longs (Figure 10).Cependant des affinités entre le type histologique de la TOMP et le siège ont été observées (Tableau X,XI).

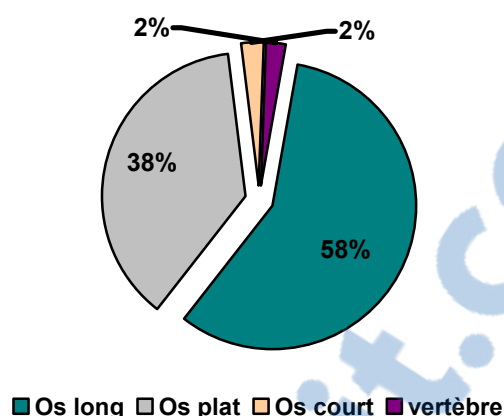


Figure 10: fréquence des différentes localisations des TOMP sur le squelette osseux

♦ **Siège sur les os longs :**

Les TOMP siégeaient sur un os long chez 49 malades soit 58 % des patients de notre série.

Quatre vingt huit pour cent des OS se localisaient sur un os long, 43% au niveau du fémur et 31% au niveau du tibia.

Le tableau X représente la répartition du siège sur les os longs en fonction du type histologique.

Tableau X : Analyse bivariée du siège sur les os longs en fonction du type histologique

	Effectif	Siège sur un os long	Fréquence (%)
OS	35	31	88,6
SE	31	11	35,5
CS	10	3	30
CH	5	0	0
TCGm	3	3	100
ANG	1	1	100

♦ Siège sur les os plats :

Les TOMP siégeaient sur un os plat chez 29 malades (36,7 %). Les CS et les SE étaient les plus retrouvés à ce niveau. L'os iliaque était le plus touché. Le tableau XI illustre la répartition du siège sur les os plats en fonction du type histologique. Concernant les chordomes, 2 tumeurs prenaient naissance au niveau des os de la base du crâne et une tumeur au niveau de l'os iliaque.

Tableau XI : Répartition du siège sur les os plats en fonction du type histologique

	Effectif	Siège sur un os plat	Fréquence (%)
OS	35	3	8,6
SE	31	19	61,3
CS	10	7	70
CH	5	3	60
TCGm	3	0	0
ANG	1	0	0

♦ Siège sur les os courts :

Les TOMP siégeaient sur un os court chez 2 malades soit 2,3 % des patients de notre série. Un malade présentait un OS, le deuxième malade présentait un SE.

♦ Siège sur la vertèbre:

Les TOMP siégeaient sur un os irrégulier chez 2 malades soit 2,3 % des patients de notre série. Le siège était vertébral cervical pour le premier cas et dorsal pour le deuxième cas. Ces deux patients présentaient un CH.

4.2– Les signes inflammatoires :

Les signes inflammatoires étaient relevés à l'inspection chez 29 patients soit 34,1% des patients.

Cette donnée n'a pas été précisée dans l'observation clinique d'1 malade.

4.3– Amyotrophie :

Une amyotrophie était constatée chez 16 patients soit 18,8 % des patients.

4.4– Signes de compression locorégionale :

Des signes de compression locorégionale étaient rapportés chez 36 patients soit 42,3% de notre effectif. Il s'agissait du principal mode de révélation de 4 patients suivis pour CH. Ainsi, nous avons noté deux cas de syndrome de compression médullaire, un cas d'hypertension intracrânienne, et un cas de syndrome du tronc cérébral avec cécité.

4.5– Fixité de la tumeur :

Une masse tumorale était mise en évidence à l'examen clinique chez 70 patients. Le caractère fixe et dur de cette masse a été rapporté dans les 70 observations, soit 82,3% des malades de notre série.

4.6– Dimensions cliniques :

Les dimensions cliniques de la masse tumorale étaient précisées dans 67 observations (78,8%). La largeur moyenne était de 7 cm avec des extrêmes allant de 2 cm à 47 cm. La longueur moyenne était de 9,4 cm avec des extrêmes allant de 2 cm à 28 cm.

4.7– Etat général :

L'Etat général du patient était évalué par l'indice de Karnofsky (IK) détaillé dans l'annexe

5. Il a été jugé :

- o Supérieur ou égal à 80% chez 62% des patients
- o Entre 50% et 80% chez 38% des patients

III. ETUDE PARACLINIQUE :

1– Bilan biologique :

A l'étape diagnostique, des examens biologiques ont été réalisés :

- ♦ Une numération de formule sanguine a été réalisée chez 60 malades (70,6%)
- ♦ Une vitesse de sédimentation a été réalisée chez 29 malades (34,1%)
- ♦ Un dosage de la protéine C réactive (CRP) a été réalisé chez 15 malades (17,7 %)
- ♦ Un dosage des phosphatases alcalines osseuses (PAL) a été réalisé chez 11 malades (12,9%)

Résultats:

- ♦ Un syndrome inflammatoire a été mis en évidence chez 37 patients (43,5%)
16 cas de SE, 14 cas d'OS, 3 cas de TCG, 2 cas de CS, 1 cas de CH et 1 cas d'ANG
- ♦ Les phosphatases alcalines osseuses étaient élevées chez 7 patients (8,3%), 4 cas de SE et 3 cas d'OS.

2– Bilan radiologique :

2-1. Examens réalisés :

- ♦ Des radiographies standards avec au minimum deux incidences (face et profil) étaient réalisées chez 80 patients soit 94,1 % de notre effectif.

♦ Une tomodensitométrie (TDM) était réalisée pour 39 patients, soit 45,8% de notre effectif.

♦ Une imagerie par résonance magnétique (IRM) était réalisée pour 30 patients, soit 35,3% de notre effectif

♦ Une scintigraphie osseuse était réalisée pour 16 patients, soit 18,8 % de nos patients.

♦ Une échographie a été réalisée pour 9 patients, soit 10,6 % de nos effectifs.

L'IRM a été demandée chez 70 patients, 40 patients ne l'ont pas réalisées probablement en raison du coût élevé de cet examen radiologique. La TDM a été demandée en première intention particulièrement pour les tumeurs révélée par une masse pelvienne ou du bassin, ou bien à défaut de l'IRM vu le coût de réalisation inférieur de celle-ci. La scintigraphie osseuse a été demandée chez 27 patients, 16 cas de SE et 9 cas d'OS, afin d'avoir une idée sur l'extension locorégionale osseuse de la tumeur. Elle a été réalisée par 16 patients.

2-2. Résultats :

2.2.1 – Sièges de la tumeur :

♦ Sièges sur le squelette osseux :

La figure 11 illustre la répartition des TOMP sur les différentes pièces osseuses constituant le squelette. Le squelette périphérique concentrait 71,3 % des TOMP alors que 29,7% siégeaient sur le squelette axial.

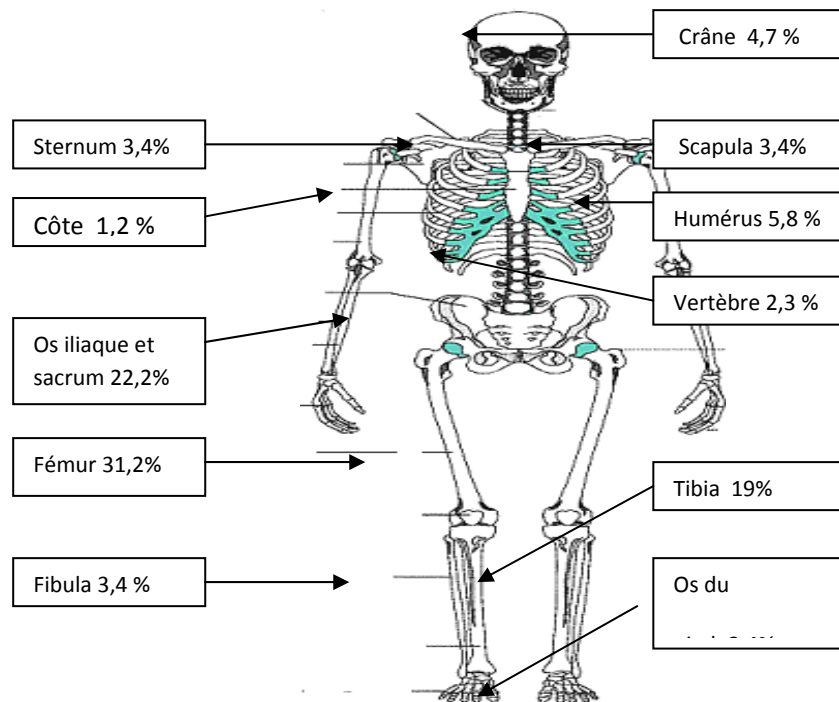


Figure 11: Fréquence des différentes localisations des TOMP sur le squelette

♦ Sièges sur l'os long:

Les TOMP siégeaient sur un os long pour 49 patients (figure 10 et tableau X). La tumeur était épiphysaire dans 3 observations, diaphysaire dans 9 observations, métaphysaire dans 11 observations et épiphyso-métaphysaire dans 26 observations. Le siège épiphysaire concernait 3 cas d'OS. Le siège métaphysaire concernait 7 cas d'OS et 2 cas de SE. Le siège diaphysaire concernait 3 cas d'OS, 5 cas de SE, et le cas d'ANG. Toutes les TCGm recensées étaient de siège métaphyso-épiphysaire (3), ce même siège était observé pour 4 cas de SE, 3 cas de CS, et 16 cas d'OS.

La figure 12 illustre la fréquence des différentes localisations des TOMP sur un os long.

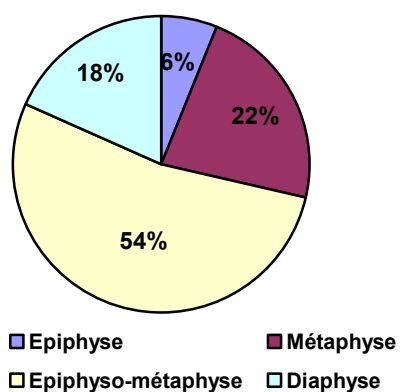


Figure 12: fréquence des différentes localisations des TOMP sur un os long

Le tableau XII représente la répartition de chaque type histologique contenu dans notre série en fonction de son siège épiphysaire,épiphyso-métaphysaire,métaphysaire ou diaphysaire au niveau des os longs.

Tableau XII: Fréquence de chaque type histologique dans chaque segment de l'os long

	Effectif	Siège sur un os long	Epiphyse		Epiphyso-métaphyse		Métaphyse		Diaphyse	
OS	35	31	3	9,6%	16	51,7%	9	29,1%	3	9,6%
SE	31	11	-	-	4	36,3%	2	18,2%	5	45,5%
CS	10	3	-	-	3	100%	-	-	-	-
TCGm	3	3	-	-	3	100%	-	-	-	-
ANG	1	1	-	-	-	-	-	-	1	100%

- ♦ Siège sur l'os plat :

La tumeur siégeait à la périphérie de l'os dans 56 % des cas, elle était centrale dans 44% des cas.

2.2.2. Modifications structurales de l'os :

- ♦ Une oséolyse a été relevée chez 51 patients (60%) (Tableau XII).
- ♦ Une ostéocondensation a été constatée chez 18 patients (21,2%) (Tableau XIII).
- ♦ Des aspects mixtes (association d'une ostéocondensation et d'une oséolyse) ont été constatés chez 14 patients (16,5%).

Nous n'avons pas réussi à préciser cette donnée pour 2 cas d'OS par manque d'informations sur le dossier médical. Le SE et l'OS venaient en tête des tumeurs lytiques, ainsi 48,6% des OS et 58,1 % des SE se manifestaient par des lésions lytiques sur le plan radiologique. Tandis que 70 % des CS étaient lytiques. La distribution des TOMP ostéolytiques dans chaque type histologique figure dans le tableau XIII. La figure 13 illustre l'aspect radiographique d'une oséolyse de l'extrémité inférieure du fémur secondaire à une TCGm.

Tableau XIII : Répartition des tumeurs lytiques en fonction du type histologique

	Effectif en tumeurs lytiques	Fréquence dans le type histologique (%)	Fréquence dans les tumeurs lytiques (%)
OS	17	48,5	33,4
SE	18	58,1	35,4
CS	7	66,7	13,7
CH	5	100	9,8
TCGm	3	100	5,8
ANG	1	100	1,9



Figure 13 : Tumeur à cellules géantes maligne
Radiographies standard du genou droit incidence de face et de profil :
Tumeur ostéolytique métaphyso épiphysaire de l'extrémité inférieure du
fémur avec rupture de la corticale et réaction périostée plurilamellaire

La figure 14 illustre l'aspect radiologique à la TDM d'une ostéolyse de l'extrémité inférieure du fémur secondaire à une TCGm.

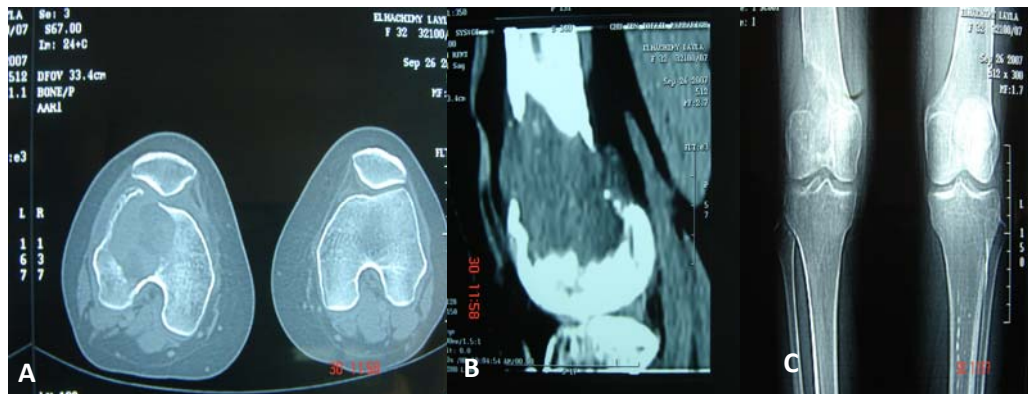


Figure 14 : Tumeur à cellules géantes maligne

TDM du genou : coupes axiales (A), reconstruction sagittale (B) et topogramme Tumeur de densité tissulaire ostéolytique de l'extrémité inférieure du fémur métaphyso épiphysaire avec rupture de la corticale et réaction périostée

lamellaire qui bombe dans les parties molles, au contact du muscle vaste externe

Le tableau XIV illustre la distribution des TOMP ostéocondensantes en fonction du type histologique.

Tableau XIV: Répartition des tumeurs condensante en fonction du type histologique

	Effectif en tumeurs condensantes	Fréquence dans le type histologique (%)	Fréquence dans les tumeurs condensantes (%)
	10	30,3	55,6
SE	7	22,5	38,9
CS	1	10	5,6
CH	0	0	0
TCGm	0	0	0
ANG	0	0	0

La figure 15 est une radiographie standard du bassin de face qui montre l'aspect d'une ostéocondensation de l'aile iliaque gauche secondaire à un OS.

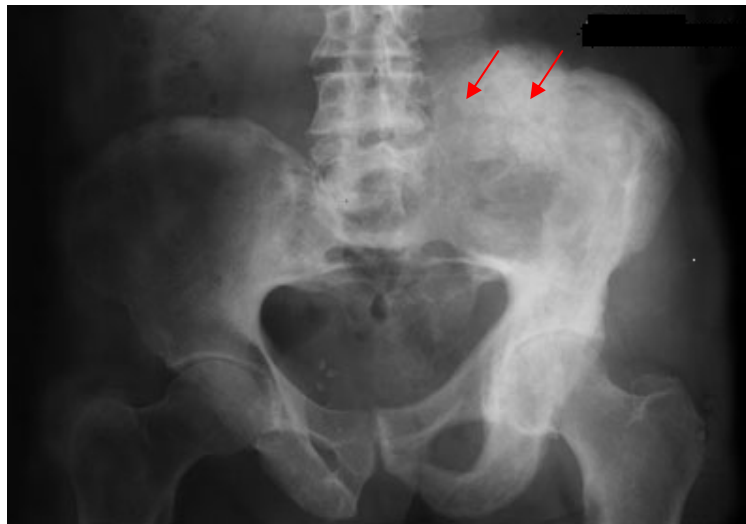


Figure 15: Ostéosarcome de l'os iliaque gauche
Radiographie du bassin incidence de face → Lésion ostéocondensante de l'os iliaque gauche envahissant les parties molles

2.2.3. La matrice osseuse tumorale :

Des calcifications de la tumeur sur les radiographies étaient notées chez 15 patients, soit 17,6 %. Les caractéristiques de la matrice osseuse tumorale en fonction des types histologiques contenus dans notre série sont représentées par le tableau XV.

Tableau XV : Répartition du caractère calcifié de la matrice osseuse en fonction du type histologique

	Effectif en tumeurs calcifiées	Fréquence dans le type histologique (%)	Fréquence dans les tumeurs calcifiées (%)
S	4	11,4	28,6
E	2	6,5	14,3
S	9	90	57,1
H	0	0	0
CGm	0	0	0
NG	0	0	0

La figure 16 montre l'aspect radiologique (images de radiographie conventionnelle et d'IRM d'une matrice cartilagineuse d'un CS du fémur.

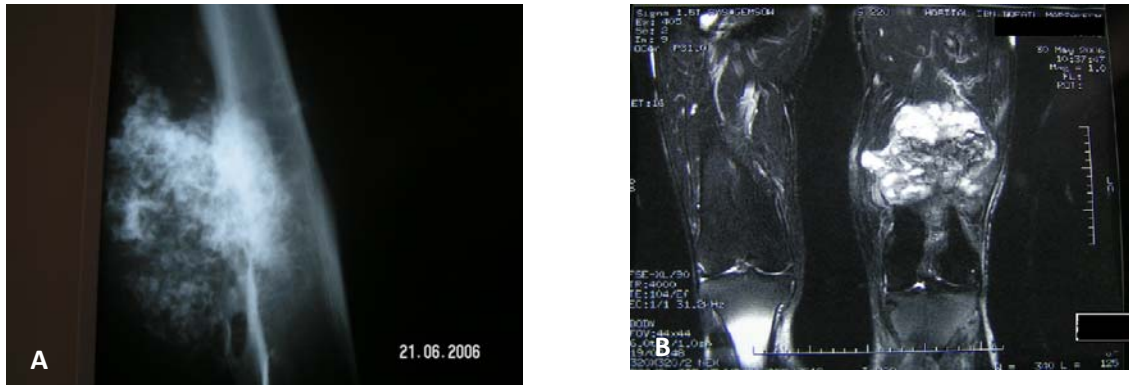


Figure 16 : Chondrosarcome sur ostéochondromatose multiple

- (A) : Radiographie de la cuisse gauche incidence face Lésion mixte ostéolytique et ostéocondensante du tiers inférieur de la diaphyse fémorale avec rupture corticale et envahissement des parties molles, calcifications annulaires et arciformes évoquant une matrice cartilagineuse.
- (B) :IRM de la cuisse coupe frontale SP T2, lésion du tiers inférieur du fémur,hétérogène renfermant des zones en hypersignal T2,envahissement des parties molles sans envahissement articulaire,calcifications annulaires

2.2.4. Réaction périostée :

Une réaction périostée (RPo) était notée dans 40 observations (47,1 %). En tête des TOMP avec RPo, on retrouve les OS,suivis des SE. La figure 9 représente la fréquence de la présence d'une RPo dans chaque type histologique. Elle était de type :

- ◆ Lamellaire : 22 cas (25,8% des TOMP)
- ◆ En feu d'herbe : 12 cas (14,2% des TOMP)
- ◆ En éperon de Codeman : 6 cas (7,1 % des TOMP)

Tableau XVI : Analyse bivariée de la présence d'une RPo en fonction du type histologique

	Effectif	Fréquence (%)
OS	23	57,5
SE	12	30
CS	3	7,5
TCGm	2	5

La fréquence de chaque type de RPo en fonction du type de la TOMP est rapportée dans les tableaux XVII,XVIII,XIX: On note que les RPo en éperon de Codeman et en feu d'herbe étaient caractéristiques des OS.

Tableau XVII: Distribution de la RPo lamellaire en fonction du type de la TOMP

	RPo lamellaire	% dans le type histologique	% dans les tumeurs avec RPo lamellaire
OS	10	28,6	45,5
SE	8	25,8	36,3
CS	2	20	9,1
TCGm	2	66,6	9,1
CH	0	0	0
ANG	0	0	0

Tableau XVIII : Distribution de la RPo en feu d'herbe en fonction du type de la TOMP

	RPo en feu d'herbe	% dans le type histologique	% dans les tumeurs avec RPo en feu d'herbe
OS	8	22,8	66,6
SE	3	9,8	25
CS	1	10	8,4
CH	0	0	0
TCGm	0	0	0
ANG	0	0	0

La figure 17 représente une radiographie standard d'un OS de l'humérus qui s'est manifesté par une lésion ostéocondensante avec une rupture de la corticale, une RPo en feu d'herbe et un envahissement des parties molles (PM)

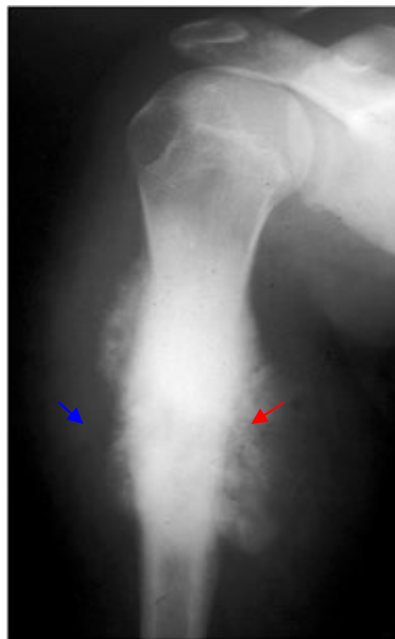


Figure 17 : Ostéosarcome de l'humérus droit
Radiographie standard de face du bras droit prenant l'épaule
Lésion ostéocondensante du tiers supérieur et moyen de la
Diaphyse humérale avec rupture corticale, réaction périostée
En → feu d'herbe et → envahissement des parties molles

Tableau XIX: Distribution de la RPo en éperon de Codeman en fonction du type de la TOMP

	RPo en éperon de Codeman	% dans le type histologique	% dans les tumeurs avec RPo en éperon de Codeman
OS	5	14,3	83,4
SE	1	32,2	16,6

Sur la figure 18, on visualise une RPo en éperon de Codeman au dépend d'un SE du fémur.

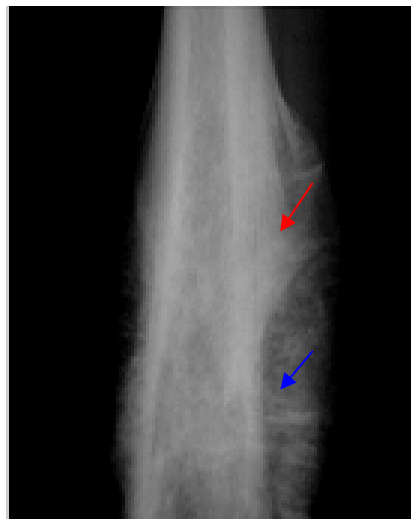


Figure 18 : Sarcome d'Ewing

Radiographie de la cuisse incidence face

Lésion ostéocondensante et lytique de la diaphyse fémorale

Rupture de la corticale, réaction périostée → en éperon de Codeman

Et → réaction périostée en poil de brosse

2.2.5. Extension tumorale:

a-La rupture de la corticale :

La corticale était rompue dans 44 tumeurs (51,7%). La figure 19 illustre la fréquence des TOMP avec rupture corticale de l'os dans chaque type histologique : près de la moitié des OS, des SE, et des CS ainsi que le tiers des TCGm avaient une rupture corticale. C'était le cas aussi de l'ANG .

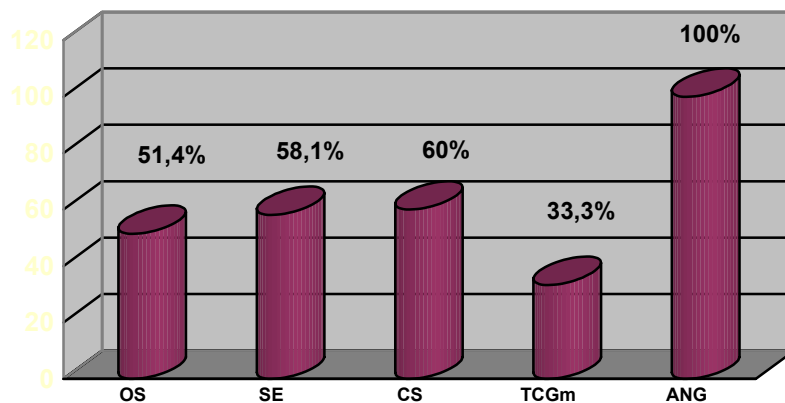


Figure 19 : Analyse bivariée de la rupture corticale en fonction du type histologique

Les figures 20 et 21 représentent l'aspect TDM et IRM de la rupture corticale avec envahissement des PM

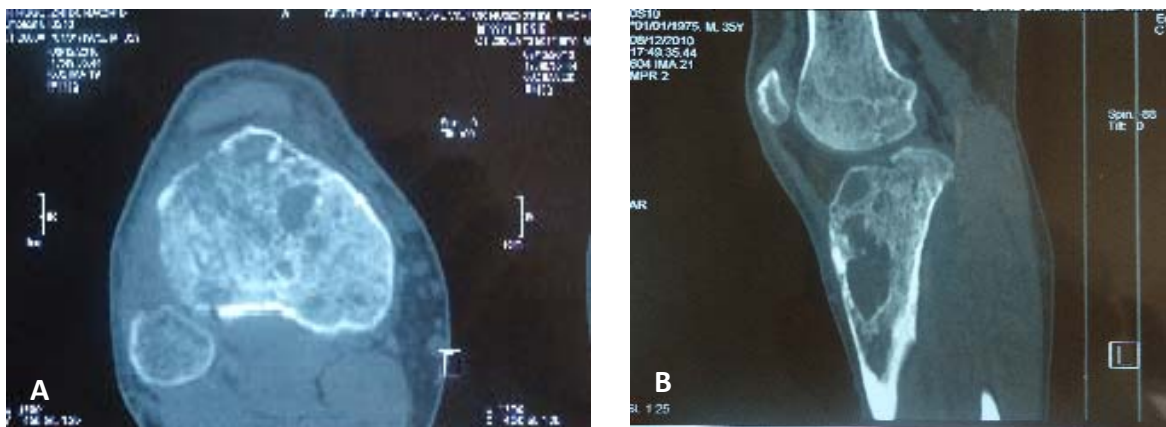


Figure 20 : Ostéosarcome

TDM du genou : A : coupe sagittale , B : reconstruction sagittale Tumeur ostéolytique épiphysométaphysaire de l'extrémité supérieure du tibia avec rupture de la corticale et envahissement des parties molles



Figure 21 : Ostéosarcome

IRM du genou : coupes axiale (A) et sagittale (B) avec contraste, T1. Tumeur ostéolytique en hyposignal T1, qui prend le contraste, de siège épiphyso-métaphysaire de l'extrémité supérieure du tibia qui dépasse le cartilage de conjugaison avec rupture de la corticale et envahissement des parties molles.

b- L'envahissement des parties molles :

Il était constaté dans 52 observations (61,2%). 71% des SE avaient envahi les PM. L'envahissement des PM caractérisait le CH sacré. Nous avons colligé un seul cas d'ANG, ce qui n'est pas représentatif. La figure 22 illustre la distribution des TOMP envahissant les PM en fonction du type histologique.

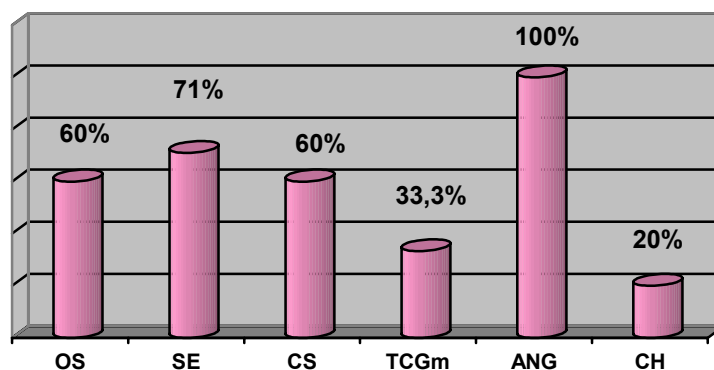


Figure 22 : Analyse bivariable de l'envahissement des PM en fonction du type histologique

L'aspect radiologique de l'envahissement des PM par les TOMP est illustré par les figures 23 et 24.

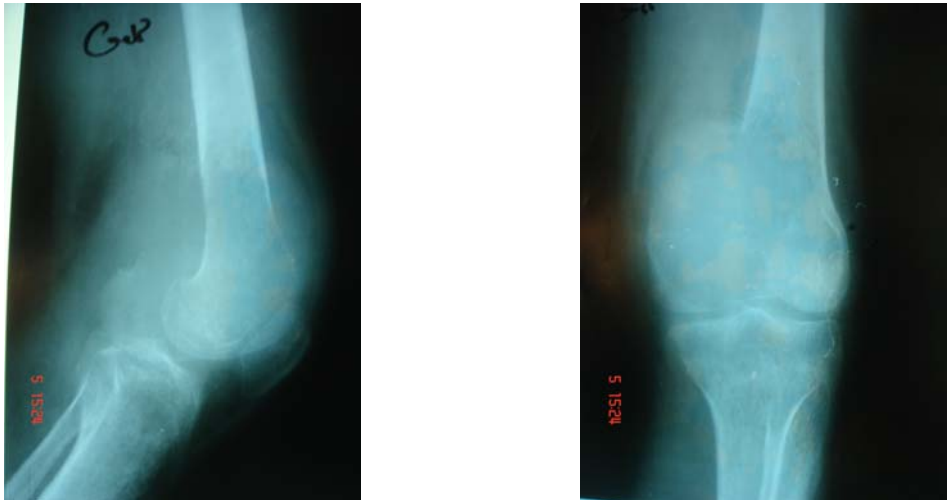


Figure 23 : Chondrosarcome

Radiographies standard du genou incidence de face et de profil : Tumeur ostéolytique métaphyso épiphysaire de l'extrémité inférieure du fémur avec rupture de la corticale et envahissement des parties molles ,ne comportant pas de calcifications

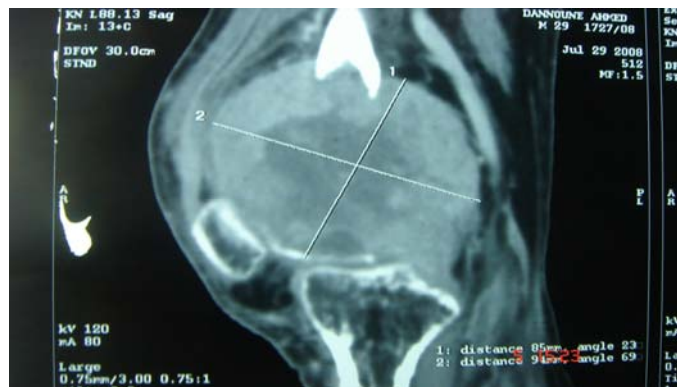


Figure 24 : Chondrosarcome

TDM du genou : coupe sagittale :

Tumeur ostéolytique de l'extrémité inférieure du fémur avec rupture de la corticale et envahissement des parties molles et extension intraarticulaire

2-2-6- La localisation osseuse multiple :

Une localisation osseuse multiple ou métastatique (skip métastase) était notée dans 9 observations (11,4%), 1 cas d'OS, et 8 cas de SE. L'IRM et la scintigraphie osseuse n'étaient réalisées que pour 30 et 16 patients respectivement (pour chaque examen) dans le cadre du bilan d'extension locorégionale. Nous ne pouvons donc pas avoir une idée exacte sur la réalité de cette caractéristique dans notre série.

2.3.- Corrélations anatomoradiologiques:

2.3.1- Corrélations au diagnostic de malignité :

Le DC de TOMP était évoqué à l'étape de l'analyse radiologique et confirmé par l'étude anatomopathologique dans 79 cas soit 92,3 % des observations étudiées. Pour les six cas restants :

♣ Une tuberculose a été évoquée chez une patiente de 17 ans qui présentait à la radiographie thoracique une ostéolyse plus au moins irrégulière sans rupture corticale avec une RP lamellaire fine en regard de l'arc postérieur de la 6ème côte droite .La TDM thoracique a objectivé une masse hyperdense au dépend de l'arc postérieur de la 6ème côte se développant surtout en endothoracique avec un centre hypodense; par ailleurs, il n'existait pas de lésion parenchymateuse ni pleurale . La masse a été biopsiée. L'étude anatomopathologique a révélé un SE.

♣ Une ostéite chronique a été évoquée chez un patient de 24 ans qui rapportait un traumatisme du genou droit avec des douleurs osseuses inflammatoires. Les radiographies standards et la TDM ont mis en évidence une lésion métaphyso-diaphysaire de l'extrémité supérieure du tibia,avec une ostéolyse mitée,des zones d'ostéocondensation et des appositions périostées. L'étude anatomopathologique a révélé un SE.

♣ Un chondrome a été évoqué chez un patient de 51 ans qui présentait une lésion ostéolytique ovalaire métaphyso-épiphysaire de l'humérus gauche mesurant 5,3 cm, avec une coiffe cartilagineuse fine calcifiée, objectivée par la radiographie standard et l'IRM. Les PM adjacentes étaient discrètement épaissies par endroit, une vérification histologique a été suggérée par les radiologues. A l'étude anatomopathologique, il s'agissait d'un CS de grade I.

♣ Un ostéoblastome a été évoqué chez un patient de 43 ans qui présentait à la radiographie standard et à la TDM une lésion ostéolytique métaphyso-épiphysaire,centrale,de 4,8 cm,qui siégeait au niveau de l'extrémité supérieure du tibia. Cette lésion était entourée d'une couronne ostéosclérotique. Il n'existait pas de calcifications, ou d'envahissement des PM. Une résection large a été réalisée. L'étude anatomopathologique a conclu à un OS de grade I de Broders.

♣ Un neurinome a été évoqué chez 2 patients, un patient présentait un processus de la base du crâne au contact du nerf optique en hyposignal en pondération T1 et en hypersignal epondération T2 révélé par un syndrome d'hypertension intracrânienne et une cécité,et un patient présentait un syndrome de compression médullaire cervicale avec à l'IRM un processus lytique qui comblant et élargissant le trou de conjugaison de la vertèbre. Pour ces deux patients,il s'agissait en réalité d'un CH de la base du crâne et d'un CH rachidien.

2.3.2-Corrélations au diagnostic du type histologique :

Le type histologique de la TOMP retrouvé à l'étude anatomopathologique correspondait à celui évoqué à l'étape de l'analyse radiologique pour 38 patients, soit 44,7 % des TOMP que nous avons colligées. Le tableau XX illustre le degré de concordance entre les données et conclusions de la radiologie et le DC anatomopathologique final en fonction du type histologique.

Tableau XX : Concordance entre le diagnostic radiologique et anatomopathologique en fonction du type histologique

	Effectif	Concordance Diagnostique et anatomoradiologique	Fréquence (%)
OS	35	19	54,3
SE	31	9	29
CS	10	9	90
TCG	3	1	33,3
ANG	1	0	0

IV–Etude Anatomopathologique :

1. Matériel d'étude :

1.1 – Biopsie :

Dans le cadre de la démarche diagnostique, tous les patients de notre série ont eu une biopsie osseuse. Il s'agissait :

- ♦ D'une biopsie chirurgicale à ciel ouvert pour 78 patients (Figure 25)
- ♦ D'une biopsie exérèse d'une tumeur compressive (au niveau du rachis et de la base du crâne) pour 4 patients qui présentaient un CH.
- ♦ D'une biopsie au trocart pour 3 patients :
 - _ Deux patients avec un SE du bassin au dépend de l'os iliaque. Pour 1 patient, la biopsie au trocart était écho- guidée.
 - _ Un patient avec une tumeur de la mandibule, le DC d' ANG osseux a été évoqué et retenu à l'étude immunohistochimique.



Figure 25 : biopsie chirurgicale d'un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur

1.2- Pièce d'amputation :

Dix pièces d'amputations étaient parvenues au laboratoire d'anatomie pathologique. Deux amputations du membre supérieur et 8 amputations du membre inférieur. Toutes ces amputations étaient réalisées dans le cadre de la PEC thérapeutique. Les types histologiques se répartissaient comme suit :

- 6 patients suivis pour SE
- 4 patients suivis pour OS

Sur les 10 patients concernés, 8 avaient reçu une CHT néoadjuvante, une évaluation histologique de la réponse thérapeutique au TTT a été faite. Une amputation était réalisée d'emblée pour 2 patients :

- Un SE de la deuxième phalange du gros orteil droit
- Un OS de l'extrémité supérieure du tibia droit, perdu de vue après le DC sur biopsie pendant 3 mois. La tumeur était infectée ulcérée, une amputation de nécessité a été réalisée.

1.3- Pièce de résection osseuse :

Neuf pièces de résection osseuse étaient étudiées au laboratoire d'anatomie pathologique :

- 4 cas d'OS ayant reçu une CHT néoadjuvante
- 3 cas de CS
- 1 cas de TCGm auparavant diagnostiqué sur biopsie osseuse
- 1 cas d'ANG mandibulaire

2- Etude macroscopique:

2.1- Poids et dimensions :

- Matériel de biopsie :

- ♦ Tout le matériel de biopsie osseuse était fragmenté.
- ♦ Le poids moyen du matériel retiré était de 13,67 g avec des extrêmes allant de 5g à 20 g.
- ♦ La dimension moyenne des fragments se situait à 2,5 cm avec des extrêmes entre 0,1 cm et 4 cm.

- Pièce de résection osseuse :

- ♦ Le poids moyen était de 234 g avec des extrêmes entre 75 g et 400 g.

- Pièces d'amputation :

- ♦ Le poids moyen était de 4kg300.

2.2- Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique n'était pas précisé dans la majorité des études anatomopathologiques faites à partir de biopsies osseuses.

- ♦ OS : 3 aspects étaient décrits :

- Aspect blanchâtre homogène avec une consistance dure qui était le plus fréquent

- Aspect grisâtre fibreux siège de remaniement hémorragique pour les OS fibreux
- Aspect lobulé rappelant les tumeurs cartilagineuses pour l'OS chondroblastique
- ♦ SE :
 - Aspect blanchâtre de consistance ferme (4 patients)
 - Aspect brunâtre avec consistance molle friable (3 patients) :
- ♦ CS : Aspect lobulé, blanchâtre, translucide, rappelant le cartilage (Figure 26).



Figure 26 : Chondrosarcome sternal

Aspect macroscopique translucide et blanchâtre.

- ♦ Chordome :
 - Aspect grisâtre, friable pour 2 patients
 - Aspect myxoïde pour 2 patients
 - Aspect blanchâtre hémorragique pour 1 patient
- ♦ TCGm: Aspect charnu avec couleur beige (2 patients), illustré par la figure 27



Figure 27: Tumeur à cellules géantes maligne Aspect macroscopique charnu et jaune chamois

3. Etude microscopique :

3.1.Répartition des tumeurs selon le type anatomopathologique :

♦ Trente cinq OS soit 41,3 % :

La majorité des OS de notre série étaient de type conventionnel ostéoblastique.
Plusieurs sous types étaient retrouvés :

- o Vingt OS ostéoblastiques : dont 2 avec une composante chondroblastique (Figure 28,29)
- o Cinq OS chondroblastiques (Figure 30,31)
- o Cinq OS Fibroblastiques : dont 2 avec une composante chondroblastique et 2 avec une composante ostéoblastique (Figure 32,33,34).
- o Un OS avec une composante à cellules claires (Figure 35)

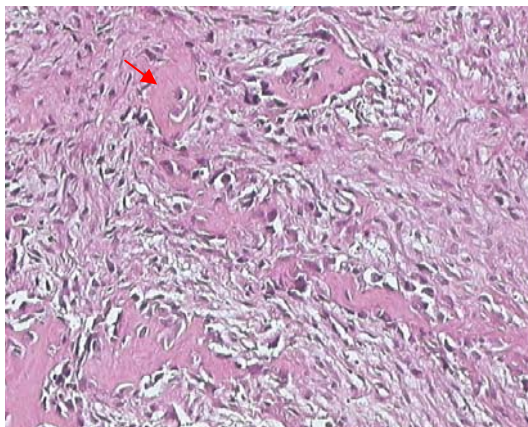


Figure 28: ostéosarcome ostéoblastique.
Prolifération tumorale maligne agencée en nappes et en travées
Avec → substance ostéoïde [HE×4]

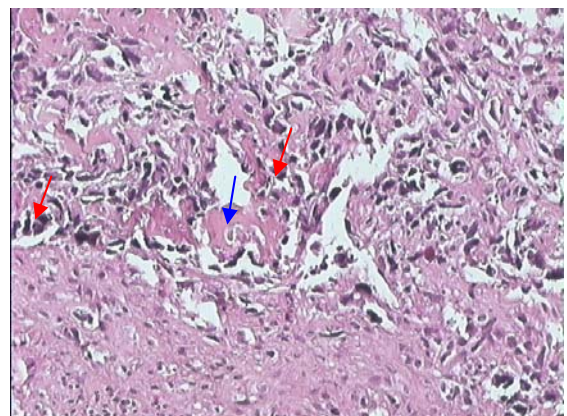


Figure 29: Ostéosarcome ostéoblastique
Atypies cytonucléaires, → mitoses anormales et → substance ostéoïde [HE x100]

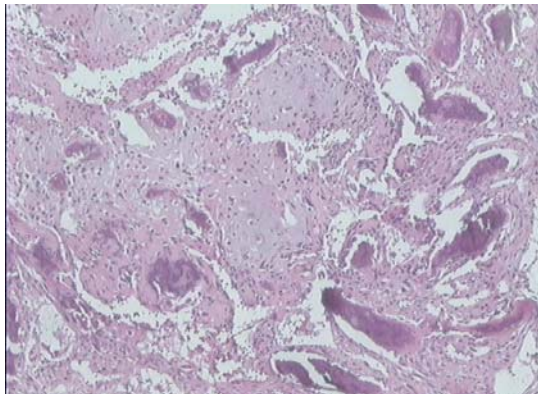


Figure 30: Ostéosarcome chondroblastique
Prolifération tumorale maligne agencée en nappes et en lobules cartilagineux:[HE×40]

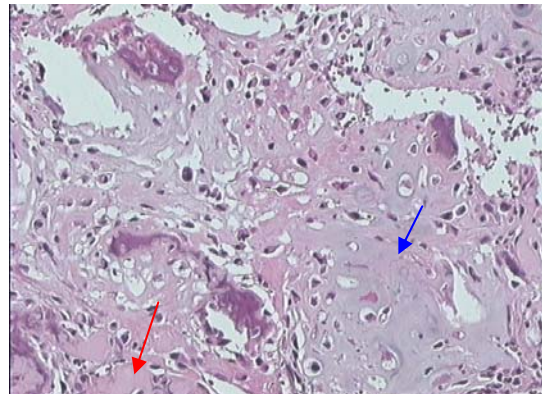


Figure31 : Ostéosarcome chondroblastique: prolifération tumorale maligne avec → substance ostéode et → métaplasie chondroïde par endroit [HE×100]

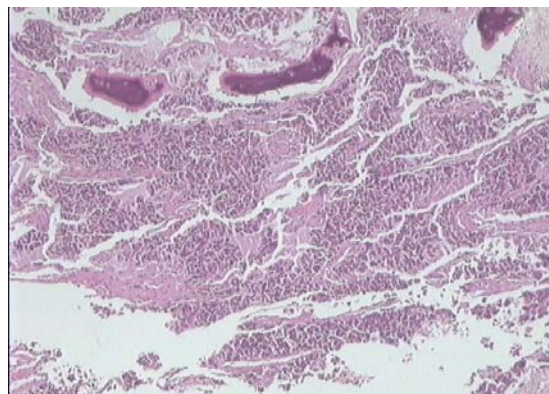


Figure 32: Ostéosarcome fibroblastiqueprolifération maligne agencée en nappes diffuses et en trousseaux dissociant l'os adjacent [HE×40]

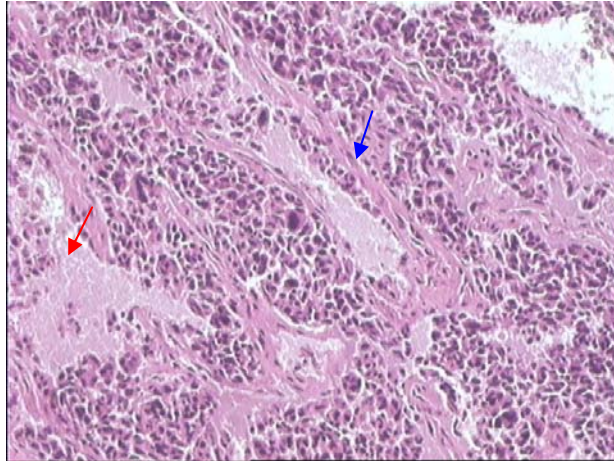


Figure 33 : Ostéosarcome fibroblastique
Prolifération maligne avec → stroma réaction fibreuse
avec → substance ostéoïde [HE×100]

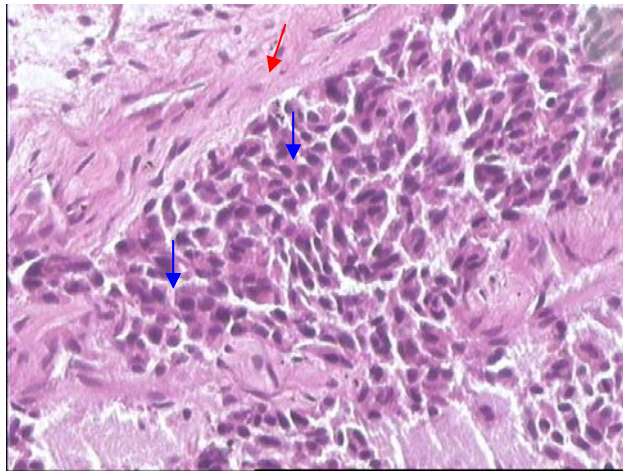


Figure34 : Ostéosarcome fibroblastique prolifération maligne à → cellules pléomorphes à noyaux allongé hyperchrome, nombreuses mitoses
→ stroma réaction fibreuse abondante [HE×200]

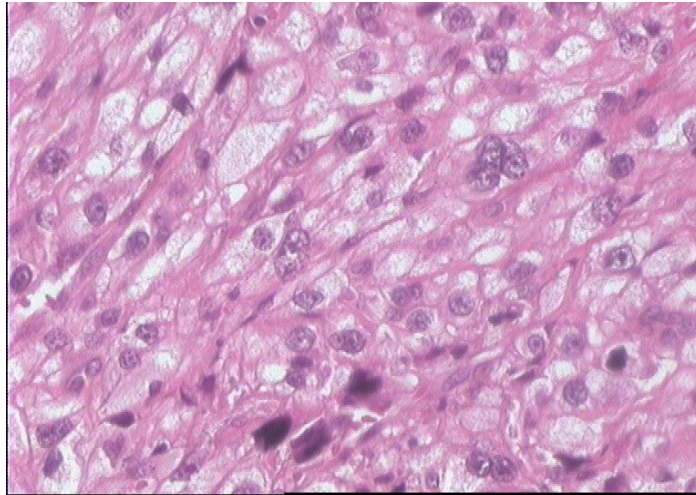


Figure 35 : ostéosarcome à cellules claires
prolifération sarcomateuse maligne pléomorphe
avec atypie cytonucléaires mitoses anormales et
cellules claires [HE x 100]

o Deux cas d'OS parostéal (Figure 36,37)

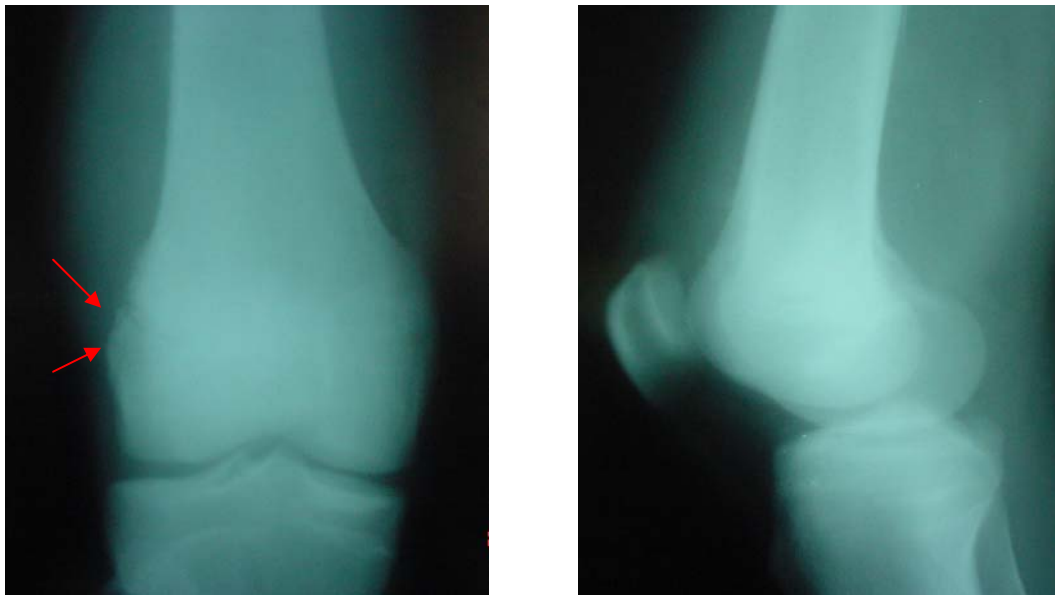


Figure 36 : Ostéosarcome parostéal
Radiographie standard du genou incidence face et profil
lésion ostéolytique paracorticale du condyle fémoral interne du femur
Epaississement des parties molles en regard

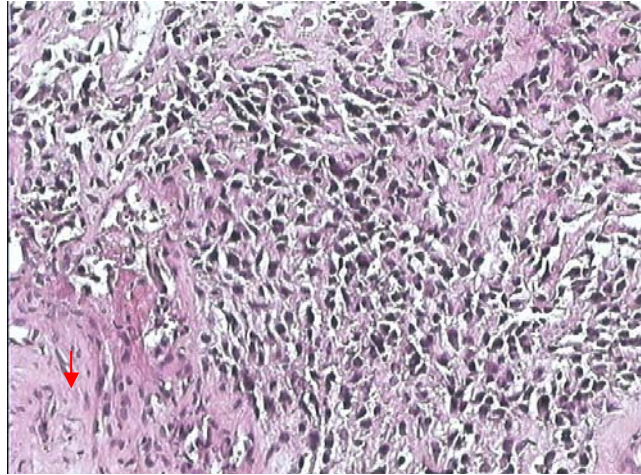


Figure 37 : Ostéosarcome parostéal:

Prolifération diffuse infiltrante sarcomateuse
avec → substance ostéoïde [HE×100]

- o Un OS télangiectasique
- o Un OS à petites cellules de l'aile iliaque gauche chez une patiente de 8 ans confirmée à l'immunohistochimie (figure 38,39,40,41).

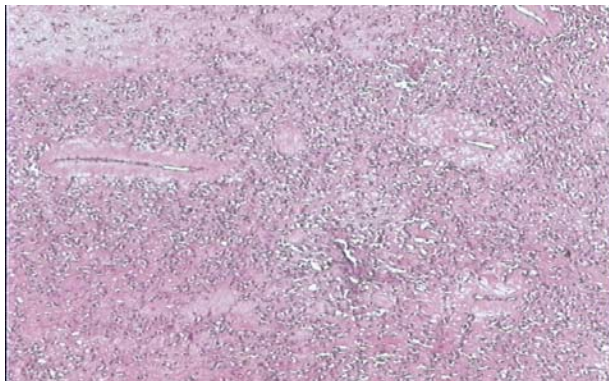


Figure 38 : Ostéosarcome à petites cellules
prolifération maligne diffuse et infiltrante [HE×40]

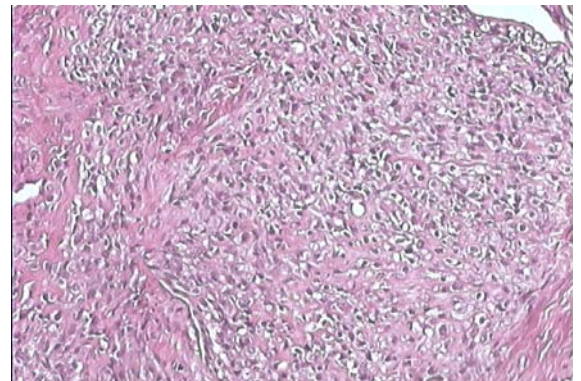


Figure 39: Ostéosarcome à petites cellules
cellules rondes, substance ostéoïde [HE×100]

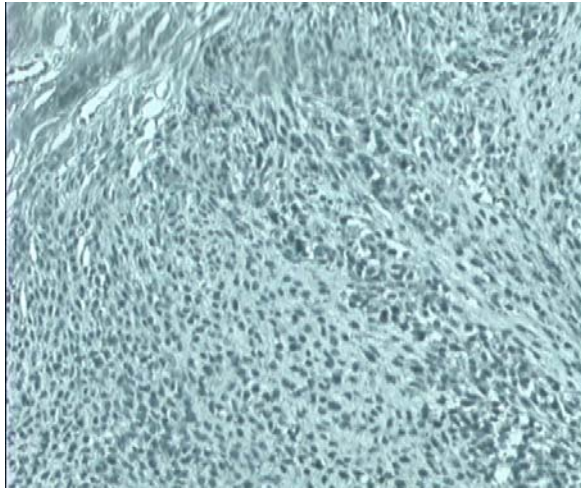


Figure 40: Ostéosarcome à petites cellules
Immunohistochimie : Marquage anti CD 99 négatif

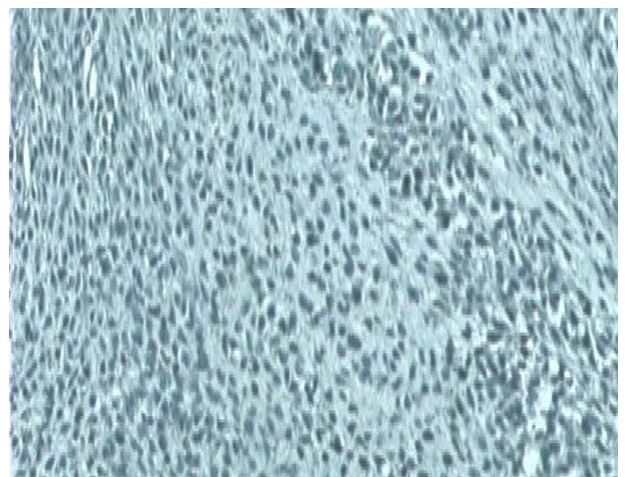


Figure 41 : Ostéosarcome à petites cellules
Immunohistochimie : Marquage anti NF négatif

♦ Trente et un SE soit 36,4 %:

Une confirmation immunohistochimique était nécessaire chez 5 patients devant la présence de larges plages de nécrose , le caractère pauci cellulaire de la prolifération, ou l'incompatibilité du diagnostic avec le tableau clinico-radiologique. A l'histologie (figure 42,43) :

- o La tumeur était formée par une prolifération monomorphe de petites cellules rondes atypiques d'architecture le plus souvent diffuse, en nappe (28 cas:90,3%).
- o Des rosettes de type Homer-Wright étaient observées dans 11 cas (35,5%).
- o Les mitoses étaient nombreuses (19 cas:61,3%)
- o La prolifération tumorale exprimait le PAS dans 12 cas (38,7%)

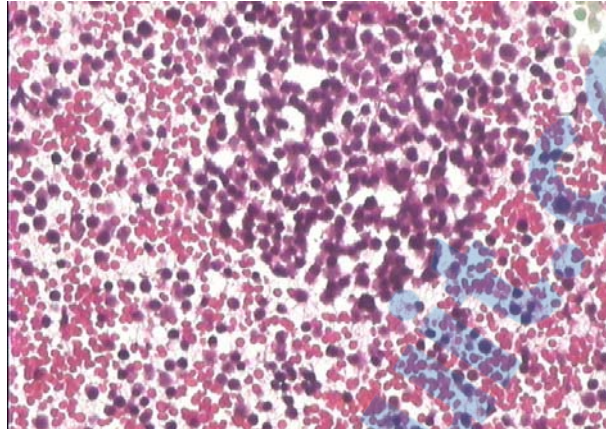


Figure 42: Sarcome d'Ewing: prolifération tumorale maligne à cellules rondes isolées de petite taille[HE×100]

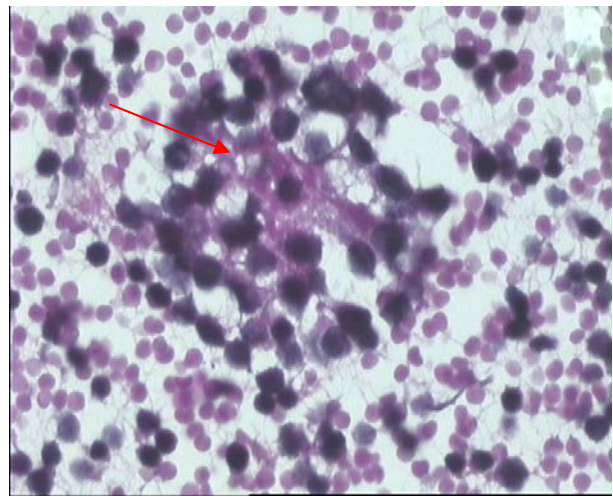
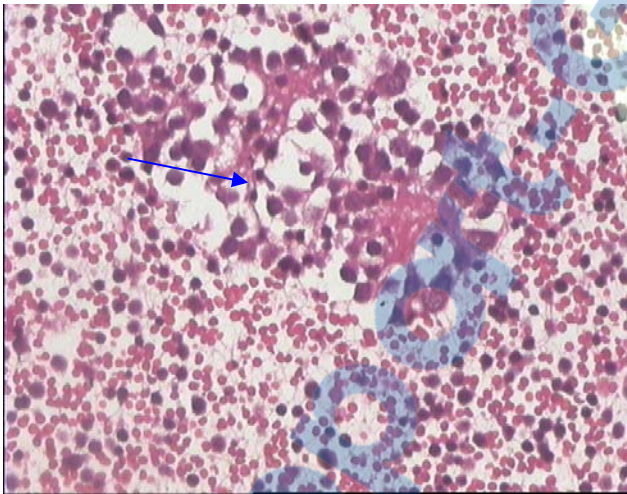


Figure 43: sarcome d'Ewing : → rosette d'Homer-Whright [HE×100]
et → [PAS×200]200 PAS]200

♦ Dix CS soit 11,7 % :

- o Pour 7 patients : le CS était bien différencié, conventionnel, primaire, central.
- o Pour 2 patients, CS dédifférencié primaire
- o Un cas de CS dédifférencié secondaire à la transformation maligne d'un ostéochondrome.

Sur le plan microscopique, il s'agissait : (Figures 44,45,46)

- o d'une prolifération en lobules cartilagineux (6 patients)
- o avec de la substance chondroïde (10 patients)
- o comportant une substance myxoïde (2 patients)
- o avec présence de chondrocytes atypiques au sein de chondroplastes (10 patients)
- o et un contingent anaplasique à cellules géantes, multinucléées (1 patients)

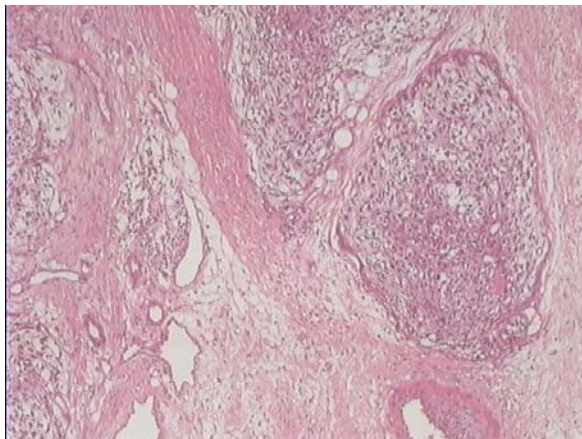


Figure 44: Chondrosarcome grade II: prolifération tumorale maligne organisée en lobules [HEx40]

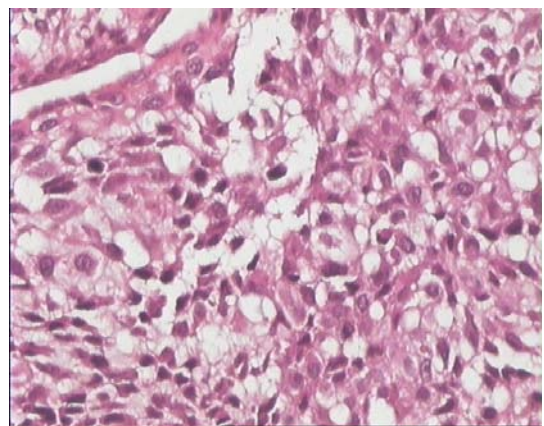


Figure45: Chondrosarcome grade II Cellules tumorales de grande taille avec atypies cytonucléaires nombreuses anormales [G×100 HE] :

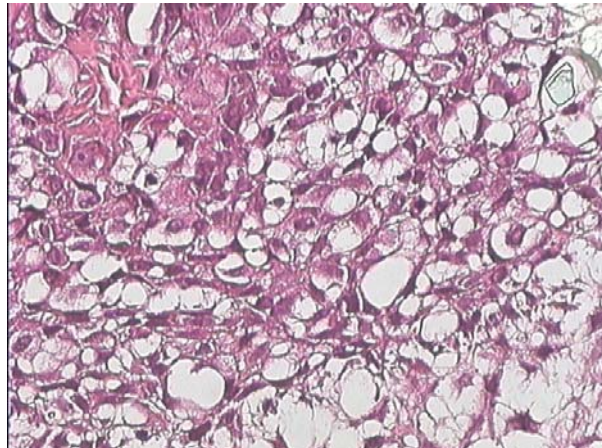


Figure 46 : Chondrosarcome grade II
prolifération tumorale maligne avec
→ substance chondroïde [G×100 HE]

♦ Cinq CH soit 5,8 % :

Sur le plan microscopique, il s'agissait : (figure 47,48,49,50)

- » D'une prolifération tumorale d'architecture lobulaire pour toutes les tumeurs
- » Avec une architecture en nappe et en massifs pour 2 patients
- » Avec présence de substance mucoïde pour les 5 cas, PAS positives, positive au bleu alcian
- » Et présence de cellules physaliphores pour les 5 cas
- » Et des Présence de zones de nécrose pour les 5 patients

Pour 2 patients, un complément immunohistochimique à l'étude microscopique a été réalisé.

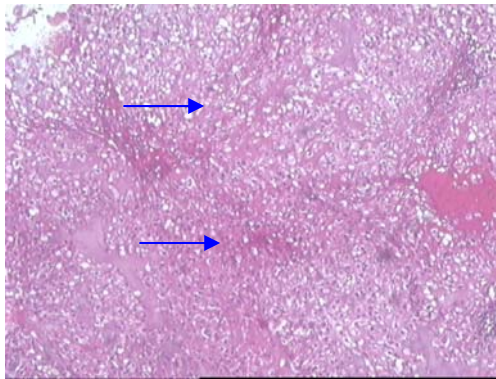


Figure 47 : Chordome

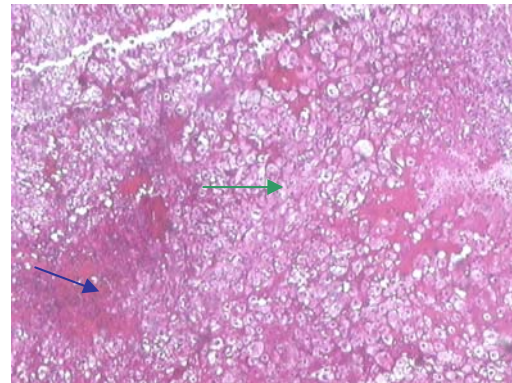


Figure 48 : Chordome

Prolifération tumorale maligne d'architecture
→ Lobulée et en → travée dissociant → le tissu osseux [HEx40]

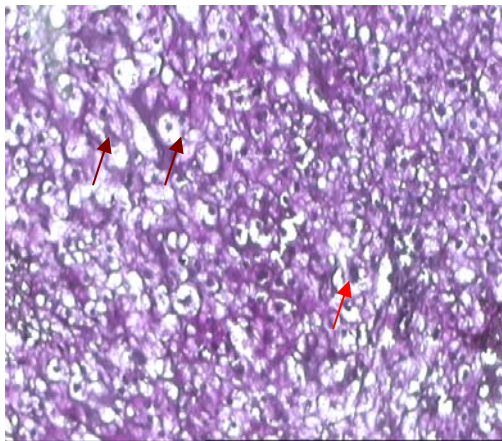


Figure 49 : Chordome [PAS x100]
Prolifération tumorale maligne PAS positive avec → cellule physaliphores et → substance mucoïde

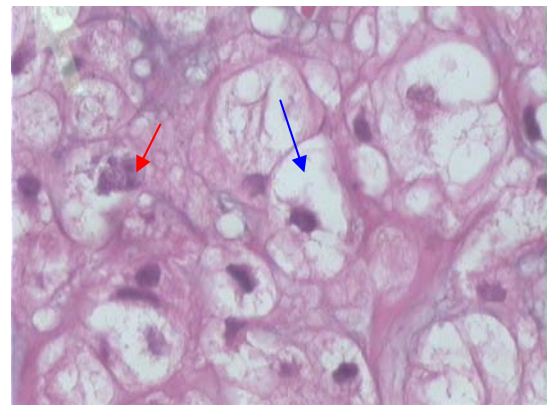


Figure 50 : Chordome [HE x200]
Prolifération tumorale maligne avec →cellules physaliphores, cytoplasme vacuolisé, →mitoses

♦ **Trois TCGm soit 3,6 %** : (figures 51,52,53)

– Pour 1 patient, le DC a été retenu devant la présence d'une prolifération à double contingent :

* un contingent à cellules géantes, à noyaux hyperchromes multiples et fortement nucléolés.

* un contingent sarcomateux, type OS

Avec une agressivité manifeste de la lésion à l'analyse de l'aspect radiologique

– Une patiente de 31 ans avec un ATCD de traumatisme du genou droit, présentait une tumeur lytique de l'épiphyse inférieure du fémur gauche envahissant les PM et évoluant sur 8 mois.

L'étude anatomopathologique de la première biopsie (plusieurs fragments osseux entre 0,2 et 0,5 cm) avait retrouvé une prolifération ostéoclastique-like évoquant une TCG grade I. La patiente a par la suite été PDV pendant 6 mois. La tumeur avait augmenté de taille. Une exérèse large a été réalisée. L'étude anatomopathologique du matériel d'exérèse (400g) a trouvé une prolifération tumorale fusocellulaire avec foyers de substance ostéoïde et réaction ostéoblastique typique d'un OS ostéoblastique et fibroblastique couplée à une prolifération de cellules géantes.

– Pour un patient de 45 ans, il s'agissait d'une tumeur du péroné évoluant depuis dix ans, qui était devenue douloureuse avec apparition d'une masse. La radiographie standard montrait une lésion lytique épiphysaire envahissant les PM avec rupture corticale par endroit. L'étude anatomopathologique de la biopsie osseuse a montré une prolifération tumorale maligne largement nécrosée, agencée en amas et en nappes, avec des cellules épithéloïdes et une stroma réaction fibreuse et grêle. Un complément immunohistochimique a été réalisé.

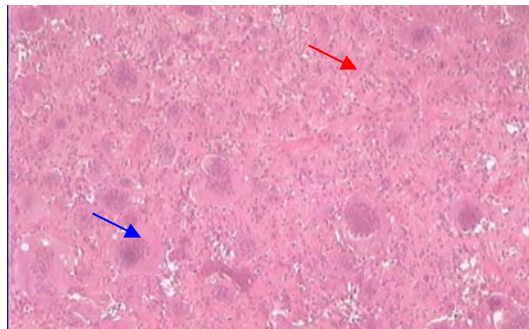


Figure 51 : Tumeur à cellules géantes maligne
prolifération tumorale maligne diffuse avec un double
contingent: → mononuclée sarcomateux et →
multinuclée [HE x40]

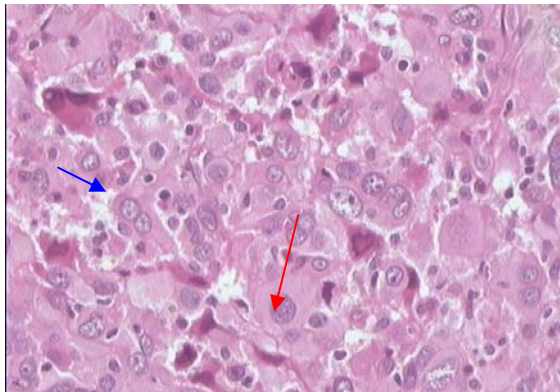


Figure 52: Tumeur à cellule géante maligne
→ cellules épithélioïdes, → noyau fortement nucléolé, nombreuses mitoses
cytoplasme abondant globuleux [HE ×100]

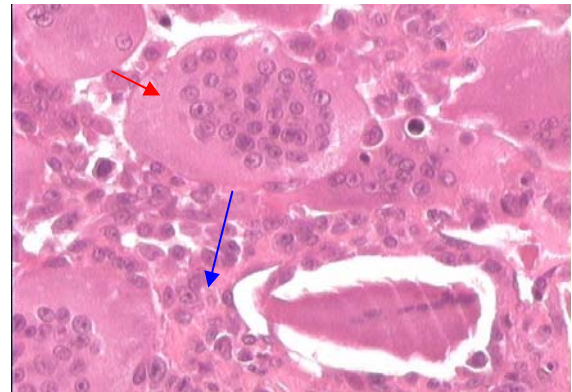


Figure 53: Tumeur à cellule géante maligne
Contingent mononucléé avec noyau → anisocaryotique fortement nucléolé et siège de mitoses anormales et → cellules géantes [200x HE]

♦ Un ANG soit 1,2 %

Le patient présentait une tumeur mandibulaire envahissant le plancher buccal .Une biopsie gingivale a été réalisée. L'étude Anatomopathologique n'était pas concluante.il s'agissait d'une prolifération tumorale maligne infiltrante diffuse et indifférenciée, composée de cellules polygonales isolées,parfois jointives, à cytoplasme clair,noyaux irréguliers, avec parfois un large nucléole éosinophile,avec présence de mitoses avec anisocytose et anisonucléose marquée. La stroma réaction était grêle. Le DC a nécessité la réalisation d'une étude immunohistochimique.

Le tableau XXI synthétise la répartition des TOMP en fonction du type anatomopathologique et la fréquence de chaque type.

Tableau XXI : Répartition des TOMP en fonction du type anatomopathologique

Type	Effectif	%	Sous type anatomopathologique	Effectif
OS	35	41,3	Ostéoblastique	20
			Fibroblastique	5
			Chondroblastique	5
			Parostéal	2
			A cellules claires	1
			A petites cellules	1
			Télangiectasique	1
SE	31	36,4	-	-
CS	10	11,7	Conventionnel	7
			Dédifférencié	3
CH	5	5,8	-	-
TCGm	3	3,6	-	-
ANG	1	1,2	-	-

3.2.Grade tumoral :

- ♦ Seize patients avaient des TOMP de grade I, soit 7 OS, 5 CH et 4 CS
- ♦ Huit patients avaient des TOMP de grade II, soit 6 OS, 2 CS
- ♦ Cinquante et un patients avaient des TOMP de grade III. Les SE (31) sont considérés d'emblée de grade III. 13 OS étaient de grade III, 3 CS, toutes les TCGm étaient de grade III et 1 ANG.
- ♦ Cette donnée n'a pas été précisée dans 10 comptes-rendus anatomopathologiques. Le tableau XXII synthétise la répartition des TOMP en fonction du grade histologique.

Tableau XXII : Répartition des TOMP en fonction du grade histologique

	Grade I	Grade II	Grade III
OS	7	6	13
SE	–	–	31
CS	4	2	3
CH	5	–	–
TCGm	0	0	3
ANG	–	–	1
Total	16	8	51

4. Etude Immunohistochimique :

Une étude immunohistochimique était réalisée pour 10 patients :

- * Cinq malades pour confirmation du diagnostic de SE
- * Deux malades pour confirmation du diagnostic de CH
- * Un cas d'OS à petites cellules chez qui l'étude morphologique orientait vers un SE
- * Un cas de TCGm
- * l' ANG osseux a été confirmé sur l'étude immunohistochimique

Le profil anatomoclinique des patients concernés par l'étude immunohistochimique est détaillé dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII: Paramètres de l'étude immunohistochimique

	Clinique	Radiologie	Morphologie	Marqueurs
SE	Femme, 22 ans ATCD=0 Siège=fémur	Lésion lytique Rupture de la corticale Envahissement PM	Prolifération maligne à cellules rondes	Anti vimentine positif Anti CD 99 positif Anti NF positif
SE	Homme, 40 ans ATCD=0 Siège=scapula	Lésion lytique Rupture de la corticale Envahissement PM	Prolifération maligne à cellules rondes	Vimentine positif CD 99 positif CD3 négatif CD 20 négatif CD 34 négatif
SE	Garçon, 14 ans ATCD=0 Siège=os iliaque	Lésion lytique Rupture de la corticale Envahissement PM hyperfixation à la scintigraphie	Prolifération maligne à cellule ronde	Anti CD99 positif Anti CD45 négatif Anti myélopéroxydase négatif
SE	Homme, 20 ans ATCD=0 Siège=Os iliaque	Lésion lytique Rupture de la corticale	Prolifération maligne à cellules rondes	Anti NSE positif Anti pan B négatif Anti pan T négatif
SE	Homme, 25 ans ATCD=0 Siège=os iliaque	Lésion lytique Rupture de la corticale Envahissement PM	Prolifération maligne à cellules rondes	Anti CD 99 positif fortement Anti NF négatif
CH	Homme, 57 ans Siège = sacrum	TDM :Processus sacré polylobé bien limité ,lyse osseuse envahissement des PM	Prolifération maligne en lobules Cellules physalliphores Substance mucoïde	Anti cytokératine+++ Anti EMA+++
	Homme, 10 ans	IRM : Lésion lytique de D4-	Prolifération maligne en	Anti cytokératine+++

CH	Siège=rachis dorsal	D5 avec élargissement des trous de conjugaison	lobules Cellules physalliphores Substance mucoïde	Anti EMA+++ Anti PS 100 +++
TCGm	Homme, 45ans Siège=Péroné	Rupture de la corticale Envahissement PM Lésion lytique épiphyse	Prolifération maligne en amas et en nappe, Cellules épithéloïdes, stroma réaction fibreuse	Anti-vimentine+++ Anti CD 68 ++ Anti cytokératine négatif Anti desmine négatif Anti muscle lisse négatif
ANG	Homme, 30 ans ATCD=0 Siège =mandibule	Lésion lytique rupture de la corticale Envahissement PM	Prolifération maligne infiltrante de cellules polygonales, stroma réaction grêle	CD31 positif PS100 négatif Cytokératines négatives
OS à petites cellules	Fille, 8ans ATCD=0 Siège=os iliaque	Lésion lytique Rupture de la corticale Envahissement PM	Prolifération maligne à cellules rondes, substance ostéoïde, SE ?	Anti CD99 négatif Anti NF négatif (Figure 40,41)

5. Difficultés diagnostiques :

Certaines observations étaient particulières par la problématique diagnostique qu'elles posaient aux cliniciens d'une part et à l'anatomopathologiste d'autre part :

* Un cas d'OS de l'extrémité inférieure du fémur gauche chez une jeune fille de 13 ans retenu sur l'aspect de la tumeur à l'étude anatomopathologique, il s'agissait d'une prolifération tumorale maligne sarcomateuse en travées dissociant le tissu osseux avec des mitoses anormales, des atypies cytonucléaires et des cellules claires. Le DC d'OS à cellules claires a été posé, néanmoins une exploration paraclinique, notamment une échographie rénale a été faite pour éliminer une métastase d'un carcinome primitif rénal.

* Un cas de CS conventionnel de l'os iliaque droit chez un adulte de 51 ans. A l'étude anatomopathologique il était difficile de trancher entre un CS et un OS chondroblastique du fait de la présence d'une prolifération maligne sarcomateuse en travées avec substance chondroïde et une métaplasie ostéoïde par endroit. L'enjeu était important vu le retentissement sur la conduite thérapeutique ultérieure. Une analyse des caractéristiques radiologiques a permis de retenir le DC de CS. Il s'agissait d'une lésion ostéolytique avec une rupture de la corticale, un envahissement des PM et des calcifications annulaires. L'âge et le siège plaidaient également en faveur de ce DC.

* Un cas d'OS à petites cellules de l'os iliaque chez une petite fille de 8 ans. A l'étude radiologique, la lésion était ostéolytique avec une rupture corticale et une discrète réaction périostée lamellaire. L'étude anatomopathologique a mis en évidence une prolifération à petites cellules rondes monomorphes. Ce tableau plaidait en faveur d'un SE. La présence de foyers de substance ostéoïde a été notée. Une IHC a été réalisée et a permis de porter le DC d'OS à petites cellules (Figures 38,39,40,41 et tableau XXIII).

* Un cas d'OS chondroblastique chez une fillette de 12 ans. La tumeur siégeait au niveau de l'extrémité inférieure du fémur. L'étude anatomopathologique qui a permis de poser le DC a été faite au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI. Le DC histologique a été porté sur l'étude de la biopsie osseuse. La patiente a reçu par la suite une CHT néoadjuvante puis une CHX radicale. L'étude anatomopathologique de la pièce d'amputation faite en dehors du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI a posé le DC d'un CS. Une deuxième lecture de la pièce d'amputation a été faite dans un laboratoire d'anatomie pathologique français. Cette étude a confirmé le DC d'OS

* Un cas d'OS ostéoblastique de l'occiput chez un patient de 26 ans où il était difficile de trancher à l'étude anatomopathologique entre un OS et un ostéoblastome agressif. A l'étude anatomopathologique, il s'agissait d'une prolifération ostéoblastique maligne diffuse et irrégulière, faite de cellules de grande taille d'allure active. Le cytoplasme était large et le

noyaux vésiculeux et nucléolé. En moyenne 7 mitoses par champs étaient observées. Des zones de substance ostéoïde étaient présentes. Les travées osseuses normales étaient infiltrées par la prolifération. Une composante de kyste anévrysmal a été retrouvée. Sur le plan anatomopathologique, le caractère infiltrant, les atypies cytonucléaires et les mitoses nombreuses ont permis plutôt de trancher en faveur d'un OS ostéoblastique.

V. CLASSIFICATION TNM ET STADE TUMORAL :

1. Bilan paraclinique d'extension :

1-1-Examens réalisés :

Chez l'ensemble de nos patients, tenant compte du type histologique de la TOMP, un bilan d'extension a été demandé de principe, comportant :

- ♦ Une TDM thoracique, à défaut une radiographie thoracique de face
- ♦ Une échographie abdominopelvienne, et en cas de siège pelvien de la tumeur une TDM abdominopelvienne ou une IRM pelvienne
- ♦ Une scintigraphie osseuse

Ces bilans étaient de réalisation inconstante en raison probablement du coût de ces examens paracliniques qui dépassait les moyens financiers de nos patients.

La radiographie du thorax face était réalisée chez tous les patients de notre série.

La TDM thoracique était réalisée chez 56 patients soit 65,8 % de nos effectifs.

L'échographie abdomino-pelvienne était réalisée chez 69 patients (81,1%).

La TDM abdomino-pelvienne était réalisée chez 14 patients (16,4%).

L'IRM pelvienne était réalisée chez 5 patients (5,8%).

La scintigraphie osseuse corps entier était réalisée chez 16 patients (18,8%).

Aucun myélogramme ou biopsie ostéomédullaire n'ont été réalisés dans le cadre du bilan d'extension.

1-2- Résultats :

La maladie était métastatique d'emblée au niveau du poumon chez 17 patients. Une métastase hépatique était présente d'emblée chez un malade avec CS de l'os iliaque. Des métastases osseuses étaient mises en évidence au moment du diagnostic chez 7 patients,

2-Classification TNM :

L'étude anatomopathologique et les résultats du bilan paraclinique ont permis de classer les tumeurs selon la classification TNM de l'American joint committee on cancer (AJCC), sixième édition, 2002 (Annexe 2).

2-1-La tumeur T :

La tumeur était classée T1 chez 39 patients, une tumeur T2 était notée chez 38 patients, une tumeur T3 était notée chez 8 patients. La figure 54 représente les différents stades T retrouvés.

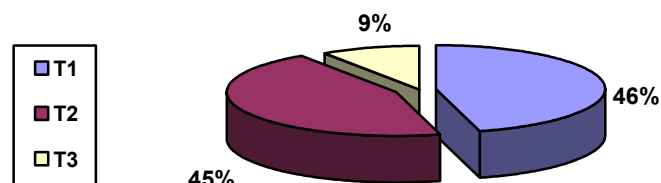


Figure 54 : Répartition des stades T

65,8% des OS dénombrés étaient des tumeurs T1 alors que 54,8% des SE et 66,7% des CS étaient des tumeurs T2 (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Répartition des stades T en fonction du type histologique

	T1		T2		T3	
	n	%	n	%	n	%
OS	22	62,8	11	31,4	2	5,8
SE	8	25,8	17	54,8	6	19,4
CS	3	30	7	70	–	–
CH	3	60	2	40	–	–
TCGm	2	66,7	1	33,3	–	–
ANG	1	100	–	–	–	–

2-2-Les adénopathies N :

Une tumeur N0 était retrouvée chez 83 patients soit 97,6 % de notre effectif. Une tumeur N1 clinique était retrouvée uniquement chez 2 patients (2,3%). 1 patient présentait un CS, le deuxième présentait un SE.

2-3-Les métastases M :

La tumeur était classée M0 chez 60 malades et M1a chez 17 malades. 8 patients présentaient une tumeur classée M1b (Figure 55). Les OS étaient en tête des tumeurs métastatiques au niveau pulmonaire (Tableau XXIII).

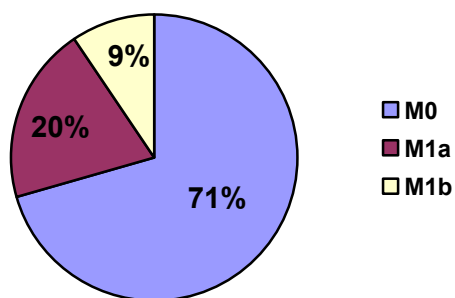


Figure 55 : Répartition des stades M

Tableau XXV: Répartition des stades M en fonction du type histologique

	M0		M1a		M1b	
	n	%	n	%	n	%
OS	24	68,5	9	25,7	2	5,8
SE	20	64,5	6	16,1	5	16,1
CS	8	80	1	10	1	10
TCGm	2	67,7	1	33,3	0	–
CH	5	100	0	–	0	–
ANG	1	100	0	–	0	–

3–Classification en stades :

Le stade de la maladie a été défini selon le « stage grouping » de l’AJCC (American joint commission on cancer),2002 (annexe 3).Toutes catégories anatomopathologiques confondues :

- ♦ Quatorze patients avaient une tumeur stade Ia
- ♦ Un patient avait une tumeur stade Ib
- ♦ Quinze patients avaient une tumeur stade IIa
- ♦ Dix huit patients avaient une tumeur stade IIb
- ♦ Cinq patients avaient une tumeur stade III
- ♦ Quatorze patients avaient une tumeur stade IVa
- ♦ Neuf patients avaient une tumeur stade IVb
- ♦ Nous n’avons pas pu préciser le stade pour 9 patients dont le cas d’ANG

Le tableau XXVI représente la répartition des types histologiques en fonction du stade tumoral, 26% des OS sont des stades Ia et 29,4% sont des stades IVa, alors que 38,8% des SE et le tiers des CS et TCGm sont des IIb.

Tableau XXVI : Répartition des types histologiques en fonction du stade tumoral

	Ia		Ib		IIa		IIb		III		IVa		IVb	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OS	7	26	–	–	5	18,5	3	11,1	2	7,4	8	29,6	2	7,4
SE	–	–	–	–	7	22,6	12	38,8	2	6,4	4	12,9	6	19,3
CS	3	30	1	10	–	–	4	40	–	–	1	10	1	10
CH	3	60	–	–	2	40	–	–	–	–	–	–	–	–
TCG m	–	–	–	–	1	33,3	1	33,3	–	–	1	33,3	–	–

VI. TRAITEMENT :

Les résultats et caractéristiques de toute ou d'une partie de la PEC thérapeutique que nous présentons dans ce chapitre concernent 83 des patients colligés dans notre série. Nous n'avons pas réussi à avoir une information sur la conduite du traitement (TTT) ou d'une partie du TTT ainsi que l'évolution des 2 patients restants qui ont transité uniquement par le service d'anatomopathologie au sein du CHU Mohammed VI. Dix patients n'ont pas été admis au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI, et 7 patients ont été perdu de vue (PDV) dès leur admission ou directement après avoir été adressés pour radiothérapie au CHU Ibn Rochd de Casablanca, et n'ont donc reçu aucune PEC à ce niveau.

1. Chirurgie :

Quarante et un patients avaient eu une CHX soit 48,2 % des cas que nous avons colligés. Les OS arrivaient en tête des tumeurs opérées, avec 21 cas recensés. Ce qui représente 60 % des tumeurs de notre série. 44,5 % des CS et 66,7% des TCGm ont été opérés et seulement 29 % des SE. Le nombre de cas opéré pour chaque type histologique est illustré par la figure 56.

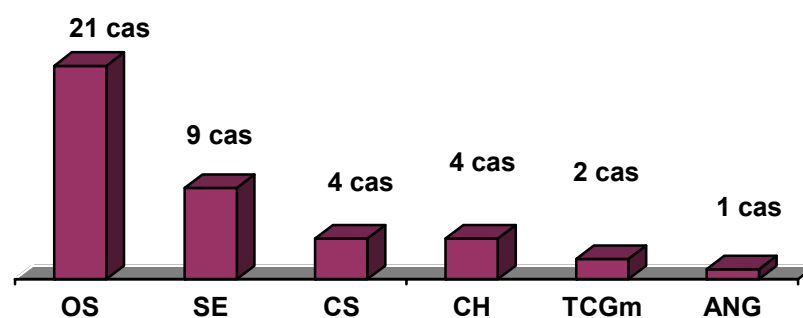


Figure 56 : Répartition des cas opérés en fonction du type histologique

Le traitement conservateur concernait 19 patients (19 %) (figure 57) :

- ♦ Une résection large de la tumeur était réalisée pour 14 patients (16,4 %), avec une CHX de reconstruction à type de comblement par autogreffe pour 6 patients. 5 malades présentaient un OS, 6 un SE, 1 présentait un CS, et 1 malade une TCGm, ainsi que l'ANG. Ce dernier a été PDV après la CHX. Une résection dans un but de levée de compression a été réalisée pour 2 patients qui présentaient un CH rachidien. Ces patients ont été adressés pour RTH adjuvante au CHU Ibn Rochd de Casablanca, puis PDV par la suite.

- ♦ Une résection intralésionnelle a été réalisée pour 1 patient avec un CS de l'aile iliaque et 2 patients suivis pour CH de la base du crâne.

- ♦ Une amputation a été réalisée pour 22 patients (27,8 %) ,14 patients présentaient un OS, 5 patients étaient suivis pour un SE, 2 patients avec un CS et 1 cas de TCGm.



Figure 57 : Exérèse large d'une tumeur à cellule géantes avec reconstruction par autogreffe et stabilisation par fixateur externe

2. Chimiothérapie :

Soixante patients ont reçu une CHT, soit 70,6 % des patients de notre série. La majorité était suivie pour SE (88,6%) ou OS (77,1%) (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Répartition de la CHT en fonction du type histologique

	Effectif	Cas ayant reçu une CHT	Fréquence(%)
OS	35	29	77,1
SE	31	24	80,6
CS	10	6	60
TCGm	3	3	100
CH	5	–	–
ANG	1	–	–

2.1. Indications et visées thérapeutiques :

La CHT a été administrée en néoadjuvant à une chirurgie ou une RTH, en adjuvant, dans le cadre curatif ou en palliatif selon la stratégie thérapeutique adoptée au cours de l'évolution de la maladie. Trente trois patients ont reçu une CHT néoadjuvante. Vingt et un patients ont reçu une CHT adjuvante. Une CHT palliative a été prescrite pour 28 patients.

La CHT néoadjuvante était initiée particulièrement chez les patients suivis pour OS (21 cas soit 63,6 % des CHT néoadjuvantes prescrites). Alors que 45,2% des patients qui présentaient un SE (14 cas) ont reçu une CHT adjuvante soit 66,6 % des CHT prescrite dans ce cadre (Figure 58,59,60,61).

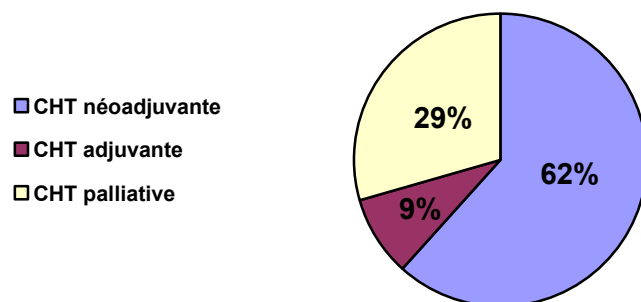


Figure 58 : Répartition de la CHT prescrite pour les malades présentant un OS en fonction de la visée thérapeutique

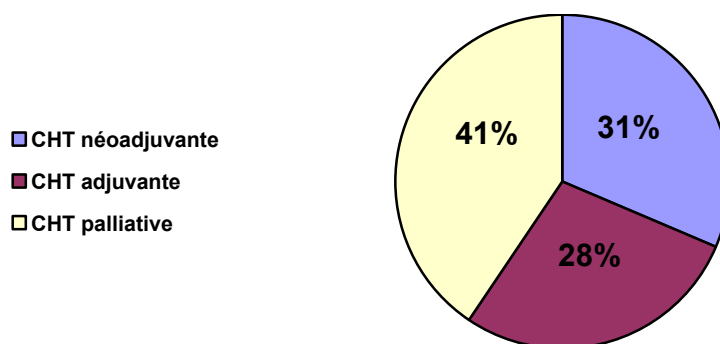


Figure 59 : Répartition de la CHT prescrite pour les malades présentant un SE en fonction de la visée thérapeutique

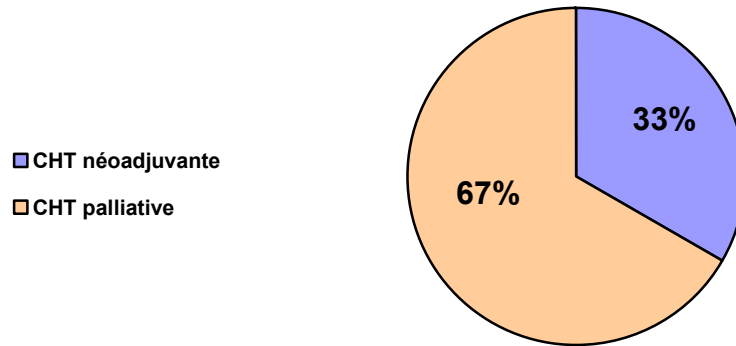


Figure 60 : Répartition de la CHT prescrite pour les malades présentant un CS en fonction de la visée thérapeutique

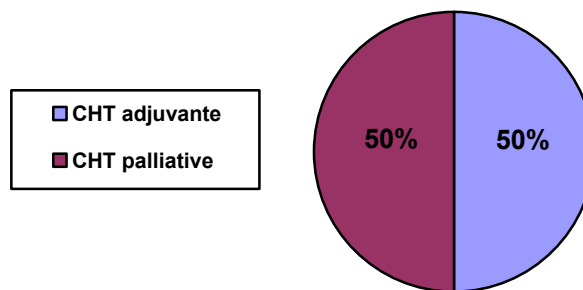


Figure 61 : Répartition de la CHT prescrite pour les malades présentant une TCGm en fonction de la visée thérapeutique

2.2. Molécules utilisées :

Sur l'ensemble des chimiothérapies prescrites :

- ♦ L'ifosfamide était indiqué chez 21 patients
- ♦ La doxorubicine était indiquée chez 60 patients
- ♦ La bléomycine était indiquée chez 1 patient
- ♦ La cisplatine était indiquée chez 32 patients
- ♦ Le cylophosphamide était indiquée chez 19 patients
- ♦ La vincristine était indiquée chez 24 patients
- ♦ L'étoposide était indiqué chez 16 patients

Selon plusieurs protocoles :

- o VAI,EVAI
- o Doxorubicine– ifosfamide
- o Doxorubicine– cisplatine–ifosfamide
- o Doxorubicine–cisplatine

Le tableau XXVIII représente les principales drogues de CHT utilisées chez nos malades en fonction du type histologique.

Tableau XXVIII : Répartition de la CHT en fonction du type histologique

	OS	SE	CS	TCG m
Doxorubicine	27	25	3	2
Cisplatine	25	2	2	2
Vincristine	1	20	3	–
Ifosfamide	3	14	4	–
Cyclophosphamide	1	17	2	–
Etoposide	4	11	1	–
Bleomycine	1	–	–	–

2.3. Nombres de cures :

Trois cent trente quatre cures de CHT ont été administrées au sein du service d'oncologie radiothérapie dans le cadre de la PEC des TOMP, avec un nombre minimum de cure reçue par malade de 1 et maximum de 17. La moyenne du nombre de cure reçue par chaque malade est de 5,57. La figure 62 illustre la répartition des patients en fonction du nombre de cures de CHT reçues.

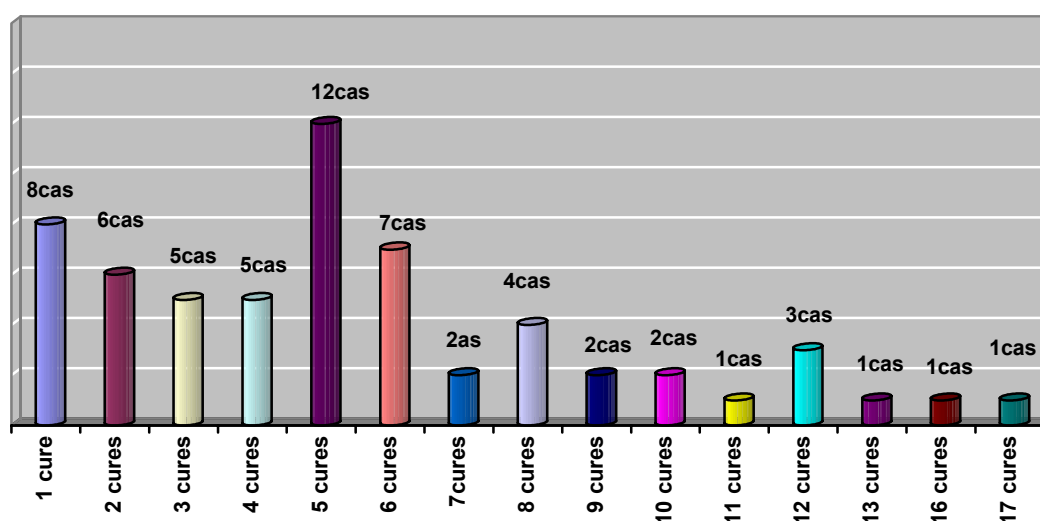


Figure 62 : Répartition des patients en fonction du nombre de cures de CHT reçues

La portion des cures de CHT administrées dans le cadre du TTT palliatif était de 44,9% ; 37,2% en néoadjuvant et 17,9% étaient administrées en adjuvant (figure 63).

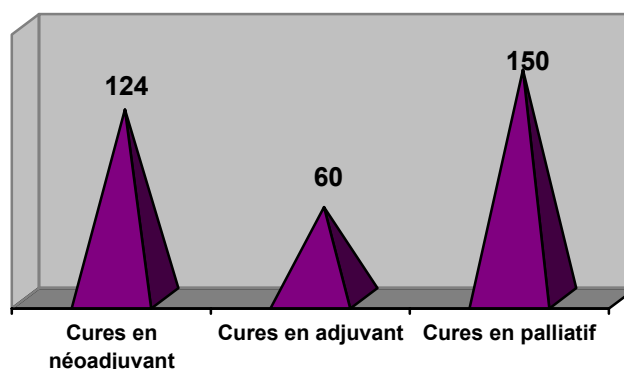


Figure 63 : Répartition du nombre de cures de CHT reçues en fonction de la visée thérapeutique

La figure 64 détaille la répartition de ce nombre de cures en fonction du type histologique. Les SE ont reçu 52,9 % des cures prescrites.

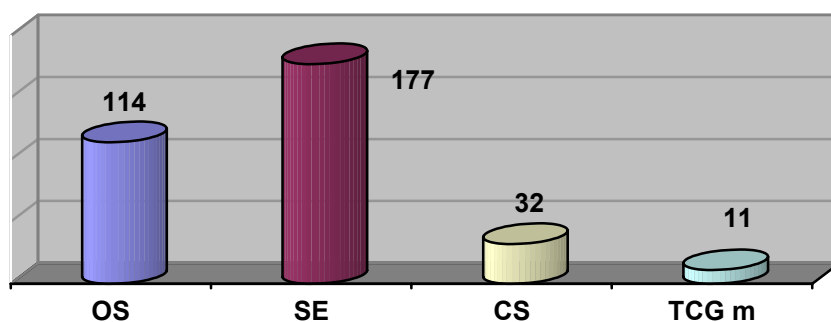


Figure 64 : Répartition du nombre de cures de CHT reçues en fonction du type histologique de la tumeur

Soixante quatre pour cent des cures de CHT reçues par les malades présentant un OS étaient curatives, 54 % de celles prescrites pour les SE étaient également curatives alors que la CHT reçue par les CS (72%) et les TCGm (54%) était essentiellement palliative (Figure 65, 66, 67,68).

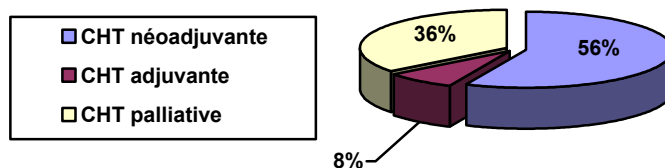


Figure 65 : Répartition des cures de CHT reçues dans l'OS en fonction de la visée thérapeutique

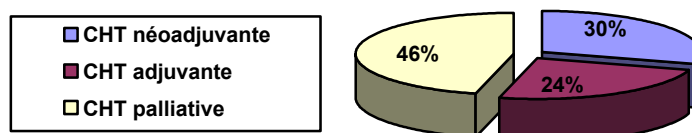


Figure 66: Répartition des cures de CHT reçues dans le SE en fonction de la visée thérapeutique

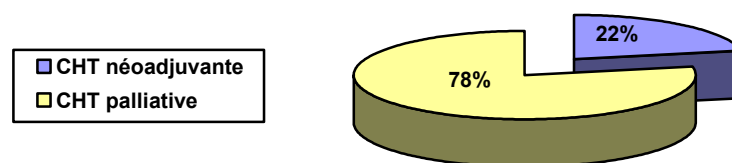


Figure 67: Répartition des cures de CHT reçues dans le SE en fonction de la visée thérapeutique

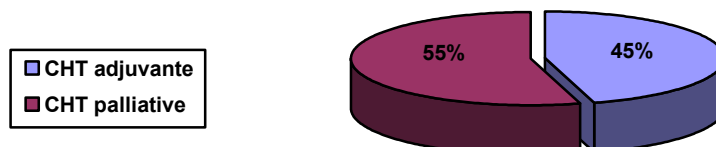


Figure 68: Répartition des cures de CHT reçues dans les TCGm en fonction de la visée thérapeutique

3. Radiothérapie :

Dans notre série, on dénombre 17 (20 %) patients ayant reçu une RTH externe en adjuvant ou en palliatif (Figure 69) :

- ♦ Six cas de SE soit 19,3% de tous les SE
- ♦ Cinq cas de CH soit 100% des CH
- ♦ Quatre cas de CS soit 40 % de l'ensemble des CS
- ♦ Deux cas d'OS, soit 5,7% de l'ensemble des OS

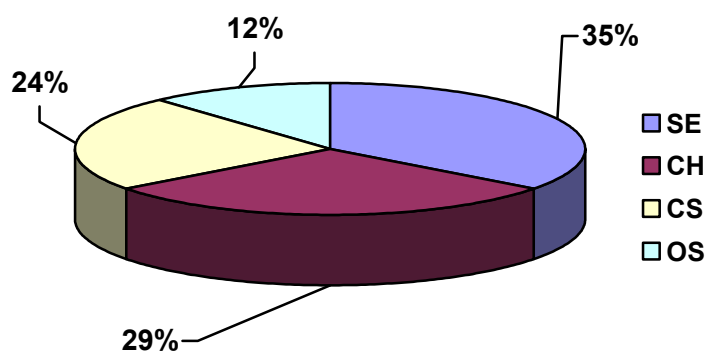


Figure 69: Répartition des TOMP traitées par RTH en fonction du type histologique

La part de la RTH adjuvante curative était de 72,7%, administrée particulièrement chez les malades suivis pour SE et CH. La RTH palliative était plus l'apanage des CS (Tableau XXIX).

Tableau XXIX : Répartition des TOMP irradiées en fonction du type histologique et de la visée thérapeutique

	RTH adjuvante		RTH palliative	
	Effectif	%	Effectif	%
SE	5	41,6	1	20
CH	4	33,3	1	20
CS	2	16,7	2	40
OS	1	8,3	1	20
Total	12	70,6	5	29,4

Ces patients ont reçu la RTH à Casablanca, Rabat ou Agadir. Nous manquons d'avantage de renseignements sur les modalités de ce traitement.

4. Stratégie thérapeutique :

4.1. Ostéosarcome :

La CHX et la CHT constituaient les piliers du TTT des OS :

- ◆ Seize patients ont reçu une CHT néoadjuvante suivie d'une CHX, 2 étaient PDV après CHX.
- ◆ Quatre patients ont reçu une CHT néoadjuvante suivie d'une CHX et CHT adjuvante
- ◆ Huit patients ont reçu une CHT palliative d'emblée
- ◆ Un patient a reçu une CHT néoadjuvante suivie d'une CHX avec RTH et CHT adjuvante.

Le Tableau XXX synthétise les différentes stratégies thérapeutiques adoptées fonction du stade de la tumeur :

Tableau XXX: Stratégie thérapeutique adoptée pour les OS

Stade	effectif	Stratégie thérapeutique
Ia	4	CHT néoadjuvante puis CHX
Ia	3	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante
Ila	5	CHT néoadjuvante puis CHX
Ilb	1	CHT néoadjuvante puis CHX
III	1	CHT néoadjuvante+CHX conservatrice+RTH adjuvante + CHT adjuvante
IVa	1	CHT palliative puis CHX après RC sous CHT
	6	CHT palliative
IVb	1	CHT palliative
imprécis	6	CHT néoadjuvante puis CHX
imprécis	1	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante

4.2. Sarcome d'Ewing :

La prise en charge des SE reposait sur la combinaison CHX–CHT–RTH :

- ♦ Quatre patients ont reçu une CHX suivie d'une CHT adjuvante (un a reçu une RTH Palliative antalgique)
- ♦ Un patient a reçu une CHT néoadjuvante suivie d'une CHX puis PDV
- ♦ Deux patients ont reçu une CHT néoadjuvante et RTH
- ♦ Trois patients CHX néoadjuvante et RTH puis CHT adjuvante
- ♦ Sept patients ont reçu une CHT néoadjuvante puis CHX puis CHT adjuvante
- ♦ Sept patients ont été mis sous CHT palliative d'emblée

Le Tableau XXXI synthétise les différentes stratégies thérapeutiques adoptées en fonction du stade de la tumeur.

Tableau XXXI: Stratégie thérapeutique adoptée pour les SE

Stade	Effectif	Stratégie thérapeutique
II a	3	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante
	4	CHX+ CHT adjuvante
IIb	4	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante
	1	CHT néoadjuvante + CHX
	2	CHT néoadjuvante + RTH
	2	CHT néoadjuvante + RTH+ CHT adjuvante
III	1	CHT néoadjuvante + RTH+ CHT adjuvante
IVa	2	CHT palliative
IVb	5	CHT palliative

4.3. Chondrosarcome :

Le TTT des CS se caractérisait par son hétérogénéité, avec une prédominance de la CHT spécialement en palliatif et de la RTH.

- ♦ Trois patients ont reçu une CHT palliative d'emblée, la tumeur était localement avancée
- ♦ Deux patients ont reçu une RTH palliative exclusive.
- ♦ Deux patients ont reçu une CHT néoadjuvante puis CHX : 1 patient a été PDV après la CHX, 1 patient a progressé et est décédé par la suite.
- ♦ Deux patients ont reçu une CHX puis une RTH : 1 patient a progressé malgré le TTT, 1 patient a été PDV après la RTH

Le Tableau XXXII synthétise les différentes stratégies thérapeutiques adoptées en fonction du stade de la tumeur.

Tableau XXXII : stratégie thérapeutique adoptée pour les CS

Stade	Effectif	Stratégie thérapeutique
Ia	3	1 CHT néoadjuvante+ CHX 2 CHX+RTH adjuvante
Ib	1	CHT néoadjuvante+ CHX
IIb	3	1 CHT palliative 2 RTH palliative
IVa	1	CHT palliative
IVb	1	CHT palliative

4.4. Chordomes :

Le principe de la PEC des CH se basait sur une exérèse chirurgicale, la plus complète possible suivie d'une RTH adjuvante.

- ♦ Quatre patients avec CH de la base du crâne et du rachis ont été adressés pour RTH adjuvante après la CHX d'exérèse avec marges tumorales
- ♦ Le patient avec CH sacré a été adressé pour RTH exclusive palliative suite à la biopsie de la tumeur vu l'inextirpabilité chirurgicale.
- ♦ Tous ces patients ont été PDV après avoir été adressés pour RTH au CHU Ibn Rochd et Avicenne

Le Tableau XXXIII synthétise les différentes stratégies thérapeutiques adoptées en fonction du stade pour les chordomes.

Tableau XXXIII: stratégie thérapeutique adoptée pour les chordomes

Siège	Effectif	Stade	Stratégie thérapeutique
Base du crâne	1	Ia	CHX + RTH adjuvante
	1	Ila	CHX + RTH adjuvante
Rachis	2	Ia	CHX + RTH adjuvante
sacrum	1	Ila	RTH palliative

4.5. Tumeur à cellules géantes malignes :

- ♦ Deux patients ont reçu une CHX puis CHT adjuvante
- ♦ Un patient a reçu une CHT palliative d'emblée

Le Tableau XXXIV synthétise les différentes stratégies thérapeutiques adoptées en fonction du stade de la tumeur :

Tableau XXXIV : stratégie thérapeutique adoptée pour les TCGm

Stade	Effectif	Stade	Stratégie thérapeutique
Ila	1	Ila	CHX + CHT adjuvante
Ilb	1	Ilb	CHX + CHT adjuvante
IVa	1	IVa	CHT palliative d'emblée

VII. EVOLUTION :

1 – Surveillance :

1.1. Objectif :

- ♦ Au cours du traitement :
 - ♣ Evaluation de la réponse thérapeutique
 - ♣ Recherche des complications liées au TTT
- ♦ En fin du traitement :
 - ♣ Recherche de récurrences et métastases

1.2. Moyens :

Que ce soit au cours ou en fin de TTT, l'évaluation de la réponse thérapeutique et la surveillance se faisaient à trois niveaux :

1.2.1. Evaluation clinique :

Par le biais d'un examen clinique complet et minutieux sur le plan :

- **Local** : au niveau du siège de la tumeur, afin d'évaluer la réponse thérapeutique ou diagnostiquer une récurrence
- **A distance** : au niveau des principaux sièges suspects de donner lieu à une progression ou une récurrence par l'apparition de métastases

1.2.2. Evaluation paraclinique :

Des examens paracliniques étaient demandés chez tous les patients suivis en consultation mais de réalisation inconstante, ces examens comprenaient :

- ♦ Une IRM (7 patients) ou à défaut une TDM (11 patients) pour une TOMP en place.
- ♦ Une scintigraphie osseuse (17 patients)
- ♦ Une TDM thoracique (37 patients) ou à défaut une radiographie du thorax (22 patients)
- ♦ Une échographie (45 patients) ou TDM abdominopelvienne (1 patient).

1.2.3. Evaluation histologique :

Par l'étude anatomopathologique des pièces de résection osseuse ou d'amputation après TTT par CHT néoadjuvante.

1.3. Résultats thérapeutiques :

Au terme des séquences de TTT reçues par nos patients, la réponse thérapeutique était évaluable chez 54 patients uniquement. Un abandon thérapeutique a été enregistré chez 11 patients. Ainsi nous avons noté 83 % de réponses objectives :

- ♦ 42,3 % de réponse complète (25 patients)
- ♦ 19,3 % de réponse partielle (9 patients)
- ♦ 5,7 % de stabilisation de la maladie (3 patients)
- ♦ 32,7 % d'échec thérapeutique (17 patients) avec :
 - o progression locale pour 3 patients
 - o progression à distance pour 5 patients

1.3.1. Résultats thérapeutiques en fonction du type histologique :

Les résultats thérapeutiques obtenus pour chaque type histologique de TOMP sont détaillés dans le tableau XXXV.

Tableau XXXV: Répartition des TOMP en fonction de la réponse thérapeutique

	Effectif total	RC		RP		Stabilisation		Echec	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
OS	22	4	3,6	3	3,7	2	9	3	3,7
SE	21	0	7,6	4	9	–	–	7	3,4
CS	8	1	2,5	2	5	1	2,5	4	0
TCGm	3	–	–	–	–	–	–	3	00
Total	54	5	6,3	9	6,7	3	5,5	7	1,5

1.3.2. Résultats thérapeutiques en fonction du stade tumoral :

Le stade tumoral paraît un facteur déterminant de la réponse au TTT pour les trois principaux types tumoraux OS, SE, et CS. Plus le stade est avancé, moins la réponse thérapeutique est satisfaisante (Tableau XXXVI, XXXVII, XXXVIII). Concernant les TCGm, l'étroitesse de notre échantillon, ne permet pas d'établir ces comparaisons. Ces tumeurs paraissent de pronostic sombre quelque soit le stade. Dans notre série, il s'agissaient d'un échec thérapeutique pour les trois cas de stade IIa, IIb et IVa.

Tableau XXXVI : Réponse thérapeutique en fonction du stade dans les OS

	RC	RP	Stabilisation	Echec	Non évaluable
Ia	6	–	–	1	–
IIa	3	–	–	–	2
IIb	1	–	–	–	–
III	1	–	–	–	–
IVa	1	1	1	2	2
IVb	–	–	–	–	1
Imprécis	2	2	1	–	2

Tableau XXXVII : Réponse thérapeutique en fonction du stade dans les SE

	RC	RP	Stabilisation	Echec	Non évaluable
IIa	5	–	–	1	1
IIb	5	2	–	–	2
III	–	1	–	–	–
IVa	–	1	–	1	–
IVb	–	–	–	5	–

Tableau XXXVIII : Réponse thérapeutique en fonction du stade dans les CS

	RC	RP	Stabilisation	Echec	Non évaluable
Ia	1	2	–	–	–
Ib	–	–	–	–	1
IIb	–	–	1	2	–
IVa	–	–	–	1	–
IVb	–	–	–	1	–

1.3.3. Résultats thérapeutiques en fonction de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante :

La réponse histologique à la CHT néoadjuvante a été établie sur étude de pièce de résection osseuse chez 11 patients. L'évaluation histologique consistait à déterminer deux paramètres :

- * le pourcentage de cellules tumorales viables sur la pièce
- * le pourcentage de nécrose tumorale

Les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau XXXIX.

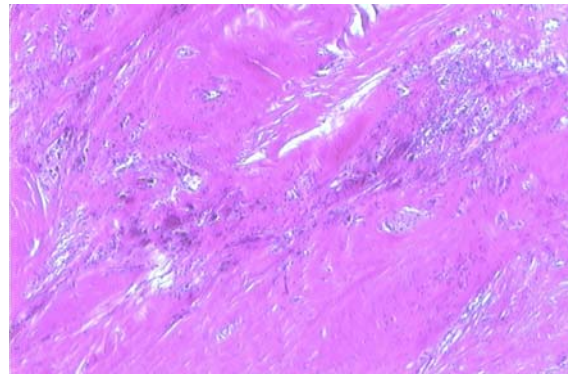


Figure 70 : Ostéosarcome fibroblastique exérèse large après chimiothérapie néoadjuvante Foyer de fibrose post chimiothérapie avec infiltrat inflammatoire polymorphe et calcification [HE×40]

1.4. Complications du traitement :

Des effets indésirables de la CHT étaient notés. Les plus importants étaient:

- ♦ Des troubles digestifs sous forme de nausées et de vomissements observés dans 100% des cas. Le traitement consistait en l'utilisation d'antiémétiques centraux de type setrons associés à une corticothérapie.
- ♦ Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie fébrile observée dans 38 cas et des aplasies médullaires dans 19 cas.
- ♦ Une toxicité neurologique à type de neuropathie sensitive pure : paresthésies, fourmillements chez 10 patients.
- ♦ D'autres effets indésirables étaient retrouvés comme l'alopécie, l'anorexie, l'asthénie et l'aménorrhée secondaire.

Tableau XXXIX : Evaluation histologique de la réponse thérapeutique

	Traitement	% nécrose tumorale	% cellule tumorale viable	Réponse histologique	Réponse thérapeutique
SE	CHT néoadjuvante + CHX		< 5%	Bon répondeur	RC maintenue
OS	CHT néoadjuvante+ CHX+RTH adjuvante + CHT adjuvante	> 90 %	10 %	Mauvais répondeur	1 RC pendant 16 mois puis , CHT deuxième ligne, décédée (DCD) par insuffisance rénale
OS	CHT néoadjuvante puis CHX CHT deuxième ligne adjuvante	5 %	-	Mauvais répondeur	RC pendant 5 mois, puis progression avec métastases pulmonaires, DCD
OS	CHT palliative puis CHX radicale	80 %	15 %	Mauvais répondeur	RC pendant 14 mois puis récidive
SE	CHT néoadjuvante + CHX		< 5%	Bon répondeur	RC pendant 11 mois, PDV
SE	CHT néoadjuvante + CHX radicale+ CHT adjuvante	80%	0%	Bon répondeur	RC maintenue
OS	CHT néoadjuvante puis CHX		10 %	Mauvais répondeur	RC pendant 6 mois, récidive avec métastase pulmonaire, DCD
OS	CHT néoadjuvante puis CHX		<5%	Bon répondeur	RC maintenue pendant 23 mois puis PDV
SE	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	5 %	-	Mauvais répondeur	RP, CHT 2 ^{ème} ligne, puis récidive locorégionale après 19 mois, DCD
OS	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	85 %	10%	Mauvais répondeur	RC maintenue pendant 16 mois puis PDV pendant 8mois,récidive pulmonaire
OS	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante		< 5%	Bon répondeur	RC maintenue

2 – Survie et pronostic :

Durant la surveillance des patients traités, et jusqu'au jour de l'étude :

❖ Dix huit patients sont vivants :

– Huit patients sont vivants avec une rémission complète maintenue (2 OS, 6 SE)

– Dix patients sont vivants en cours de TTT pour récurrence ou progression

❖ Trente patients sont décédés :

Deux de ces patients présentaient un OS suite à une insuffisance rénale et 1 patient suivi pour

SE suite à une infection Sévère à type de cerebellite, compliquant la CHT.

❖ Six patients sont perdus de vue

Sur les 25 patients en rémission complète, 11 ont présenté une récurrence :

✓ Huit patients suivis pour OS, ce qui équivaut à 57,1 % des OS en RC

✓ Trois patients suivis pour SE, ce qui équivaut à 30 % des SE en RC

Sept récurrences à distance étaient notées :

✓ Tous ces patients présentaient un OS, soit 50 % des OS en RC

✓ Le siège était pulmonaire pour 6 patients

✓ Le siège était osseux pour 1 patient

Quatre récurrences locales étaient notées :

✓ Trois patients présentaient un SE

✓ Un patient présentait un OS

– Le recul a été calculé à partir de la date d'admission au service d'oncologie, le recul moyen se situe à 11,5 mois avec des extrêmes entre 1 et 71 mois. Le tableau XXXX représente le recul thérapeutique pour chaque type de TOMP. Parmi les TOMP, le SE était celui qui avait le plus de recul, suivi par l'OS, le CS et les TCGm dont le PC semble être le plus sombre.

Tableau XXXX : Recul thérapeutique en fonction du type histologique

Type histologique	Recul moyen	Reculs Extrêmes
OS	6,7 mois	1 – 33 mois
SE	17,3 mois	1 – 71 mois
CS	5,4 mois	1 – 11 mois
TCGm	3,3 mois	2 – 7 mois

Nous avons essayé d'approcher le rôle du stade tumoral en tant que facteur déterminant de la Survie pour les TOMP. Les tableaux XXXXI, XXXXII et XXXXIII synthétisent le recul thérapeutique en fonction du stade pour chaque type histologique. Il semblerait que plus le stade est avancé, plus le recul thérapeutique est court. Pour l'OS et le SE, les patients avec métastases

pulmonaires avaient un recul plus important que les patients avec une métastase au niveau d'un autre site.

Tableau XXXXI : Recul thérapeutique en fonction du stade tumoral des OS

Stade	Recul moyen
Ia	9,5 mois
Ila	8,3 mois
Ilb	1,7 mois
III	8,5 mois
IVa	8 mois
IVb	2 mois

Tableau XXXXII : Recul thérapeutique en fonction du stade tumoral des SE

Stade	Recul moyen
IIa	31,3 mois
IIb	15,8 mois
III	19 mois
IVa	12 mois
IVb	9 mois

Tableau XXXXIII : Recul thérapeutique en fonction du stade tumoral des CS

Stade	Recul moyen
Ia	16,5 mois
Ib	10,5 mois
IIb	7 mois
IVa	3,8 mois
IVb	5,5 mois

VIII. Récapitulatif :

L'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et le chondrosarcome sont respectivement les trois tumeurs osseuses malignes les plus fréquentes recensées dans notre étude. Les tableaux XXXXIV, XXXXV, XXXXVI, XXXXVII, XXXXVIII représentent une synthèse des observations des patients de notre série dont un suivi complet a été assuré au centre hospitalier Mohammed VI. Ces tableaux résument les principales particularités cliniques, thérapeutiques et évolutives pour chaque type histologique.

Tableau XXXIV. : Récapitulatif des cas d'ostéosarcome

Clinique	Stade	Stratégie thérapeutique	Evolution
11 ans Tibia	Ia	CHT néoadjuvante puis CHX Bonne RH	RC maintenue
14 ans scapula	Ia	CHT néoadjuvante puis CHX conservatrice	RC pendant 22 mois puis RL
22 ans fémur	Ia	CHT néoadjuvante puis CHX	RC pendant 8 mois puis récurrence pulmonaire
24 ans Fémur	Ia	CHT néoadjuvante puis CHX	RC pendant 10 mois puis récurrence pulmonaire
17 ans Tibia	Ila	CHT néoadjuvante puis CHX	RC pendant 8 mois puis PDV
19 ans humérus	Ila	CHT néoadjuvante puis CHX Mauvaise RH CHT deuxième ligne adjuvante	RC pendant 5 mois, puis récurrence pulmonaire, DCD
18 ans fémur	Ila	CHT néoadjuvante puis CHX Mauvaise RH	RC pendant 6 mois, récurrence pulmonaires, DCD
9 ans fibula	Ila	CHT néoadjuvante puis CHX	PDV
13 ans tibia composante à cellule claire	Ila	CHT néoadjuvante puis CHX	PDV
21 ans fémur	IIb	CHT néoadjuvante puis CHX Bonne RH CHT de consolidation	1 RC pendant 23 mois puis PDV
24 ans Humérus Maladie de Crohn OS paraostéal	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX conservatrice	RC pendant 4 ans, récurrence radius
19 ans Fémur	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX	RP pendant 5 mois puis progression
26 ans Tibia	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX	RP pendant 6 mois puis progression
13 ans Humérus	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX	PDV
45 ans Fémur Maladie de	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX	PDV

Les tumeurs osseuses malignes primitives: aspects anatomocliniques et évolutifs

Charcot Fracture pathologique OS pléomorphe			
14 ans fémur	imprécis	CHT néoadjuvante puis CHX	Stabilisation sous CHT,PDV après CHX
17 ans fémur	Ia	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	RC maintenue
20 ans os iliaque	Ia	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante Mauvaise RH	RC maintenue pendant 16 mois puis perdue de vue pendant 8 mois,puis récurrence pulmonaire
42 ans Fémur	Ia	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	Progression
36 ans Fémur	imprécis	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	RC pendant 17 mois puis PDV
16 ans os iliaque	III	CHTnéoadjuvante+ CHX conservatrice+ RTH adjuvante + CHT adjuvante mauvaise RH	1 RC pendant 16 mois puis RL, CHT deuxième ligne, DCD par insuffisance rénale
11 ans fémur	IVa	CHT palliative	RP pendant 9 mois puis progression
11 ans tibia	IVa	CHT palliative avec disparition complète des métastases pulmonaires puis CHX radicale Mauvaise RH	RC après CHX pendant 14 mois puis récurrence pulmonaire, CHT palliative 2 ^{ème} ligne, progression,DCD
14 ans fémur OS paraostéal	IVa	CHT palliative	Stabilisation pendant 7 mois puis progression
31 ans Tibia	IVa	CHT palliative	Progression d'emblée
27 ans fémur	IVa	CHT palliative	Progression d'emblée
22 ans, fémur	IVa	CHT palliative	PDV
50 ans Calcanéum	IVa	CHT palliative avec amputation	PDV
22 ans Tibia	IVb	CHT palliative	PDV

Tableau XXXXV : Récapitulatif des cas de sarcome d'Ewing

Clinique	Stade	Stratégie thérapeutique	Evolution
13 ans tibia	Ila	CHX radicale + CHT adjuvante	RC maintenue
8 ans fémur	Ila	CHX+ CHT adjuvante	RC maintenue
12 ans Tibia	Ila	CHX+ CHT adjuvante	RC maintenue
39 ans Os iliaque	Ila	CHX+ CHT adjuvante	progression
11 ans tibia	IIb	CHT néoadjuvante + CHX Bonne réponse histologique	RC pendant 11 mois, PDV
28 ans os iliaque	IIb	CHT néoadjuvante + RTH	RC pendant 8 mois puis RL
34 ans scapula	IIb	CHT néoadjuvante + RTH	RC maintenue,pendant 13 mois puis RL,actuellement en TTT
15 ans os iliaque	IIb	CHT néoadjuvante + RTH+ CHT adjuvante	RC puis RL après 26 mois
21 ans sacrum	IIb	CHT néoadjuvante + RTH+ CHT adjuvante	RC maintenue,vivante
25 ans os iliaque	III	CHT néoadjuvante + RTH+ CHT adjuvante	RP
16 ans fémur	II a	CHT néoadjuvante + CHX radicale+ CHT adjuvante Bonne réponse histologique	RC maintenue,vivante
11 ans tibia	II a	CHT néoadjuvante + CHX radicale+ CHT adjuvante Bonne réponse histologique	RC maintenue,vivante
17 ans	II a	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT	PDV

Les tumeurs osseuses malignes primitives: aspects anatomocliniques et évolutifs

10 ème cote		adjuvante	
18 ans Fibula	IIb	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante Mauvaise réponse histologique	RP, DCD
29 ans Humérus	IIb	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	RP
22 ans Fémur	IIb	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	PDV
8 ans femur	IIb	CHT néoadjuvante + CHX+ CHT adjuvante	PDV
19 ans os iliaque	IVa	CHT palliative	RP pendant 8,5 mois puis progression, CHT 2ème ligne, RP pendant 6 mois puis progression,DCD
22 ans os iliaque	IVa	CHT palliative	progression
14 ans Phalange gros orteil	IVb	CHT palliative	Progression,DCD
22 ans os iliaque	IVb	CHT palliative VAI	Progression,DCD par cerebellite sur aplasie médullaire
33 ans scapula	IVb	CHT palliative	progression
49 ans os iliaque	IVb	CHT palliative	progression
15 ans astragale skip métastases diffuses	IVb	CHT palliative	progression

Tableau XXXXVI : Récapitulatif des cas de Chondrosarcome

Clinique	stade	Stratégie thérapeutique	Evolution
51 ans Siège :Humérus	Ia	CHT néoadjuvante+ CHX	RP après la CHT progression à 4 mois de la CHX
47 ans fémur maladie exostosante CS dédifférencié	I b	CHT néoadjuvante+ CHX	PDV
40 ans sternum	Ia	CHX+ RTH adjuvante	RC pendant 9 mois puis PDV
38 ans os iliaque	Ia	CHX+ RTH adjuvante	RP pendant 7 mois puis progression locale
69 ans os iliaque	II b	CHT palliative	Progression
33 ans os iliaque	IVa	CHT palliative	Progression
51 ans sacrum	IVb	CHT palliative	Progression
70 ans os iliaque	II b	RTH palliative	stabilisation
80 ans sternum	II b	RTH palliative	Progression

Tableau XXXXVII : Récapitulatif des cas de chordomes

Clinique	Stade	Stratégie thérapeutique	Evolution
60 ans , base du crâne Syndrome d'HTIC, Cécité de l'œil droit	Ila	CHX + RTH adjuvante	PDV
53 ans, Base du crâne Syndrome du tronc cérébral	Ia	CHX + RTH adjuvante	PDV
10 ans, rachis dorsal Syndrome de compression médullaire	Ia	CHX + RTH adjuvante	PDV
46 ans ,rachis cervical Syndrome de compression médullaire	Ia	CHX + RTH adjuvante	PDV
47 ans, sacrum	Ila	RTH palliative	PDV

Tableau XXXXVIII : Récapitulatif des cas de tumeurs à cellules géantes malignes

Clinique	Stade	Stratégie thérapeutique	Evolution
34 ans ,fémur	Ila	CHX + CHT adjuvante	Progression, DCD
22 ans , tibia	IIb	CHX + CHT adjuvante	Progression,DCD
47 ans, fémur	IVa	CHT palliative	Progression,DCD

DISCUSSION

I-Rappel anatomo-histologique:

1. Anatomie du système squelettique : [4]

Le système squelettique est l'ensemble des structures rigides du corps contribuant à son maintien, il comprend une partie osseuse et une partie cartilagineuse.

1.1. Partie cartilagineuse :

Le cartilage est un tissu conjonctif résistant et élastique, Il assure un rôle essentiellement mécanique :

- ♦ Protège de l'usure les surfaces articulaires
- ♦ Protège certains organes : exemple des plis vocaux
- ♦ Assure par sa rigidité la perméabilité permanente de certains conduits : la trachée
- ♦ Donne attache à de nombreux muscles

1.2. Partie osseuse :

Le squelette osseux humain est formé par l'ensemble des os de l'organisme qui avec les articulations, représentent la partie passive de l'appareil locomoteur, les muscles formant la partie active. Ses fonctions sont multiples :

- » Il joue un rôle de soutien en formant la charpente du corps humain
- » Il permet le mouvement en servant d'attache et de levier aux muscles
- » Il protège et enveloppe les viscères
- » Il constitue une réserve de sels minéraux, le calcium en loccurrence
- » Il participe à l'hématopoïèse par le biais de la moelle osseuse

Le squelette osseux est subdivisé en :

- Squelette axial qui correspond à la colonne vertébrale constituée par une série de pièces superposées, les vertèbres, supportant une boîte osseuse, le crâne, en avant duquel s'appuie un massif osseux, la face.

- Squelette appendiculaire qui correspond aux deux membres supérieurs et aux deux membres inférieurs appendus chacun à l'axe de la colonne vertébrale par la ceinture scapulaire et la ceinture pelvienne.

Le squelette humain se compose de 206 os constants et d'os surnuméraires inconstants (os sésamoïdes, os wormiens situés dans les sutures entre les os du crâne, côtes surnuméraires, ...) Qui se répartissent comme suit :

- ♦ Huit os pour la boîte crânienne, 14 os pour la face, 6 osselets situés au niveau de l'oreille moyenne et 1 os hyoïde
- ♦ Vingt quatre vertèbres
- ♦ Vingt cinq os pour la cage thoracique: sternum autour duquel s'articulent 12 côtes de chaque côté:
 - ♦ Quatre os pour la ceinture des membres supérieurs:
 - ♦ Quatre os pour celle des membres inférieurs:
 - ♦ Soixante os pour les 2 membres supérieurs
 - ♦ Soixante os pour les 2 membres inférieurs

1-3- Morphologie osseuse :

La conformation extérieure des os est variée et irrégulière. On distingue 3 types principaux:

- ♦ **Les os longs** : os de leviers, se composent d'un corps ou diaphyse, en général cylindrique et de 2 extrémités ou épiphyses qui présentent des surfaces lisses: les surfaces articulaires.

Exemple d'os long : humérus, fémur, ulna, tibia, fibula

- ♦ **Les os courts** : os de pression, sont presque tous cubiques et présentent plusieurs facettes articulaires

Exemple d'os court : os du carpe et du tarse

- ♦ **Les os plats** : os d'enveloppe, ont 2 faces, concave tournée vers l'intérieur et convexe tournée vers l'extérieur. Ce sont des os de protection des viscères.

Exemple d'os plat: os du crâne, os coxal, scapula

- ♦ **Les os irréguliers** : les vertèbres

Il existe des **types intermédiaires**:

- ♦ **Os arqués**: plus ou moins incurvés sur leur axe comme les côtes, la mandibule ...

- ♦ **Os rayonnés**: présentent un corps de volume variable avec des prolongements osseux.

Exemple : l'os sphénoïde

- ♦ **Os papyracés**: avec des lamelles osseuses extrêmement fines comme l'os lacrymal, la lame orbitaire de l'os ethmoïde,...

- ♦ **Os pneumatiques**: creusés de cavités plus ou moins importantes, en exemple : l'os maxillaire, l'os frontal,...

2. Histologie du système squelettique [5,6,7] :

2.1-Tissu cartilagineux :

Tissu conjonctif spécialisé de consistance dure, le cartilage n'est pas minéralisé. Il est formé d'un seul type cellulaire, les chondrocytes, répartis dans une matrice extracellulaire (MEC) abondante et complexe et dépourvu de vascularisation.

2.1.1– Les chondrocytes :

Le cartilage est pauvre en cellules qui ne représentent que 10 % environ de sa masse totale. Les chondrocytes sont des cellules volumineuses, arrondies, situées dans de petites logettes (ou chondroplastes) qu'elles emplissent complètement à l'état vivant. Ils possèdent de nombreux récepteurs en particulier pour l'hormone de croissance (GH), les vitamines A et D, la parathormone, les glucocorticoïdes et les œstrogènes. Les chondrocytes assurent la synthèse et la dégradation de tous les composants de la MEC cartilagineuse.

a– Microscopie optique :

Noyau central arrondi, à contours réguliers mais il présente de fines indentations. Il est pourvu d'un ou deux nucléoles. Le cytoplasme est légèrement acidophile.

b–Microscopie électronique :

Le réticulum endoplasmique existe sous deux formes, lisse et granulaire. Les mitochondries sont allongées ou arrondies. L'appareil de Golgi est nettement visible. Il existe du glycogène et des lipides dont la quantité varie selon le type de cartilage (Figure 71).

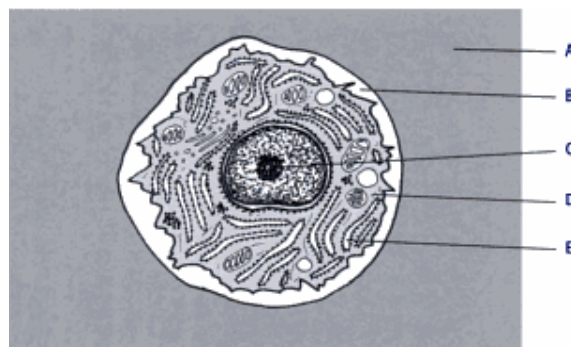


Figure 71 : Aspect d'un chondrocyte en microscopie électronique [5]

A : Matrice extracellulaire

B : Chondroplaste

C : Nucléole du chondrocyte

D : Cytoplasme du chondrocyte

E: Reticulum endoplasmique granulaire

2.1.2– La matrice extracellulaire :

Sa haute teneur en eau (70 à 80 % de son poids) permet la déformabilité des cartilages. Parmi les différents collagènes présents dans la MEC cartilagineuse, le collagène II et le collagène IX sont de loin les plus abondants. Les protéoglycanes sont principalement représentés par l'aggrécane, qui donne au cartilage ses propriétés mécaniques de compressibilité et d'élasticité. Les glycosaminoglycanes (chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate) des protéoglycanes sulfatés sont riches en radicaux acides très hydrophiles, responsables de la teneur en eau et de l'élasticité du cartilage. Ces protéoglycanes sont associés à l'acide hyaluronique et à la COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein). La MEC contient des enzymes protéolytiques permettant la dégradation de la matrice au cours de son renouvellement (métalloprotéinases matricielles et aggrécanasés) et de nombreux facteurs de croissance et cytokines produits par les chondrocytes et/ou provenant d'autres cellules (monocytes/macrophages, synoviocytes). [7] Selon la richesse de la MEC en fibres collagènes ou élastiques on distingue 3 variétés histologiques de cartilage :

a– le cartilage hyalin [5] :

Les microfibrilles de collagène, peu abondantes et de petit calibre, disposées en un réseau à mailles larges, ne sont pas visibles en MO, d'où l'aspect amorphe et homogène de la MEC qui définit le cartilage hyalin. Ces réseaux se développent d'autant plus facilement que les contraintes mécaniques sont importantes (Figure 72).

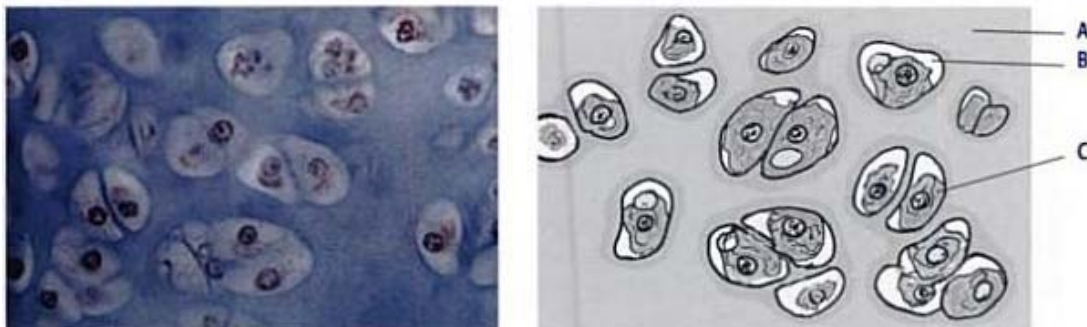


Figure 72 : Aspect du cartilage hyalin en microscopie optique [5]

A : matrice cartilagineuse

B : Chondroplaste

C : Chondrocyte

Le cartilage hyalin fait partie des pièces osseuses suivantes :

- Modèles cartilagineux des ébauches osseuses du squelette fœtal
- Cartilages de conjugais
- Cartilages articulaires
- Cartilages costaux (au niveau de l'insertion des côtes sur le sternum)

Le cartilages hyalin est également présent au niveau :

- Fosses nasales
- Cartilages thyroïde, cricoïde et arythénoïde du larynx
- Anneaux trachéaux et cartilages bronchiques

b- le cartilage fibreux (ou fibro-cartilage) [5] :

Contrairement au précédent, sa MEC contient d'épais faisceaux de fibres de collagène de type I. Ces fibres sont bien visibles par une coloration telle qu'un trichrome qui permet de montrer que les faisceaux sont orientés le long des lignes de force des contraintes mécaniques (Figure 73) .



Figure 73 : Aspect d'un cartilage fibreux en microscopie optique [5]

A : Matrice cartilagineuse B : Chondropaste C : Fibre de collagène
D : Chondrocyte

Le cartilages fibreux est situé au voisinage de pièces osseuses des [5] :

- disques intervertébraux
- symphyse pubienne
- ménisques du genou

- insertion du tendon d'Achille

c- le cartilage élastique : [5]

Il se distingue par une densité cellulaire beaucoup plus importante que les autres types de cartilage et par la présence de nombreuses fibres élastiques (mises en évidence par l'orcéine ou la fuchsine-résorcine). Ces fibres élastiques sont disposées en un réseau tridimensionnel permettant leur déformation et la restitution de leur forme initiale (figure 74). Il est présent au niveau du :

- nez
- pavillon de l'oreille, conduit auditif externe, trompes d'Eustache
- épiglote

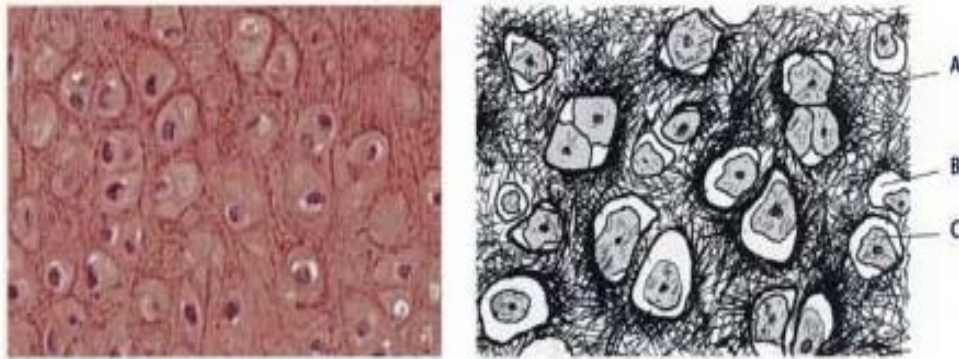


Figure 74 : Aspect d'un cartilage élastique en microscopie optique [5]

- A : Fibres élastiques dans la matrice cartilagineuse
B : Chondroplaste
C : Chondrocyte

La figure 75 illustre la répartition des trois types de tissu cartilagineux dans le squelette humain.

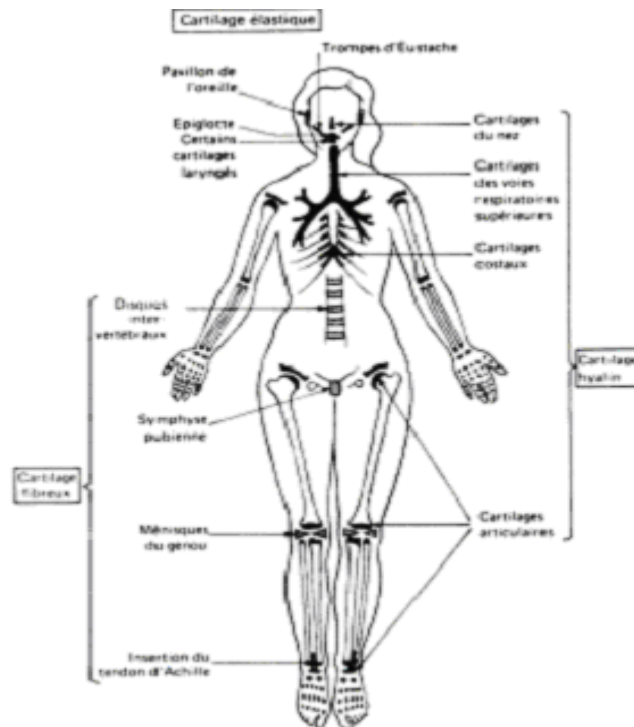


Figure 75 : Répartition dans l'organisme adulte des trois variétés de tissu cartilagineux [7]

2.1.3– Le périchondre [5,7]:

Le périchondre est une couche de tissu conjonctif qui sépare le cartilage des tissus conjonctifs Voisins. Il est constitué d'une couche fibreuse et d'une couche chondrogène profonde riche en cellules qui fait la transition avec le tissu cartilagineux. Le cartilage articulaire n'est pas revêtu de périchondre. Contrairement au cartilage, le périchondre est un tissu vascularisé qui joue un rôle dans la nutrition, la croissance et la réparation du cartilage. Les cellules mésenchymateuses de la couche interne du périchondre peuvent se transformer en chondrocytes qui produisent la matrice. Cette croissance appositionnelle (ou périchondrale) s'oppose à la croissance interstitielle (rare chez l'adulte) qui se fait par mitoses des chondrocytes. Si les mitoses se font suivant une seule direction, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés en ligne (groupe isogénique axial). Si les mitoses se succèdent dans des



directions diverses, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés circulairement (groupe isogénique coronaire).

2.1.4– Organisation du tissu cartilagineux [5]:

Elle repose sur le concept du chondrone. Un chondrone, constitué par un chondrocyte et son microenvironnement pérircellulaire, représente l'unité structurale, fonctionnelle et métabolique des cartilages hyalins. Autour du glycocalyx de la membrane plasmique du chondrocyte, se trouve une couche pérircellulaire de MEC riche en collagène VI et en collagène IX. Les intégrines situées dans la membrane plasmique des chondrocytes servent de récepteurs pour de nombreuses macromolécules de la MEC et jouent un rôle majeur dans les interactions cellule-MEC et dans la transduction des signaux mécaniques, indispensables à la vie et à la fonction des chondrocytes.

2.1.5– vascularisation et innervation [5]:

Le tissu cartilagineux est le seul tissu totalement dépourvu de vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de nerfs. La plupart des cartilages sont nourris par diffusion à travers la matrice, à partir des capillaires de la couche interne du périchondre.

2.2. Tissu osseux :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, caractérisé par la nature solide de la MEC. Elle est constituée de deux phases :

- ♦ une phase minérale : responsable de la calcification
- ♦ une phase organique riche en protéines.

Elle a la particularité de se calcifier, ce qui la rend opaque aux rayons X et permet l'étude des os

sur radiographie ou tomodensitométrie[5].

2.2.1–Organisation élémentaire du tissu osseux :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif qui contient des cellules et une matrice extracellulaire.

A– Les cellules du tissu osseux :

Il contient 4 types de cellules qui appartiennent à deux lignées différentes par leur origine et leur fonction : les cellules ostéoformatrices et les cellules ostéorésorbantes (Figure 76).

a– les cellules ostéoformatrices :

Responsables de l'élaboration de la MEC osseuse. Elles peuvent se présenter sous plusieurs aspects morphologiques qui représentent différents états fonctionnels. Au repos,elles constituent les cellules bordantes,en couche de cellules aplaties. Elles se disposent en périphérie de la MEC osseuse et sont séparés de celles-ci par une fine couche de collagène non minéralisée. Une fois activées,elles prennent le nom d'ostéoblastes qui forment une couche unicellulaire de cellules cubiques riches en activité de synthèse protéique et riches en organites,ces cellules élaborent la MEC. Parmi les ostéoblastes,une cellule sur 40 s'intègre dans la MEC dans une logette appelée ostéoplaste et prend le nom d'ostéocyte. Les ostéocytes constituent environ 1% de la masse du tissu osseux,avec une activité fonctionnelle qui en conditionne la vie. Ils contrôlent les échanges métaboliques au niveau de la MEC,jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et ont également une activité de résorption osseuse. Certains ostéocytes sont dotés d'une capacité de synthèse[7].Il existe en permanence chez l'adulte des cellules souches à potentialité ostéoblastique présentes en particulier dans la moelle osseuse [5].

b – Les ostéoclastes :

Les cellules ostéorésorbantes sont beaucoup moins nombreuses et proviennent de la lignée macrophagique. Elles sont volumineuses et multinucléées, et sont impliquées dans la dégradation de la MEC osseuse.

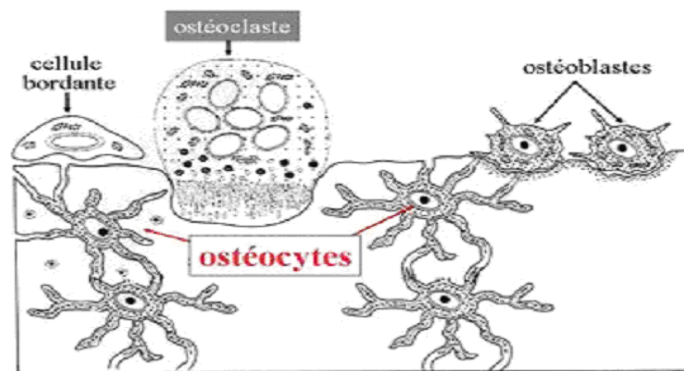


Figure 76 : Cellules constituant le tissu osseux[5]

B– La matrice extracellulaire osseuse :

La MEC osseuse est peu hydratée et fait de l'os le tissu le moins riche en eau de tout l'organisme, toutefois 50% du poids de l'os est dû à la présence d'eau. On lui décrit deux compartiments : une matrice organique dont la constitution est très complexe et une matrice minérale[5].

a– La matrice organique

La MEC organique est composée de :

- » Microfibrilles de collagène I
- » Protéoglycanes
- » Ostéopontine : reliant l'hydroxy-apatite aux cellules osseuses
- » Ostéonectine : affinité pour le collagène I et le calcium
- » Ostéocalcine : marqueur des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation

» Sialoprotéine osseuse

» Thrombospondine permettant l'attache des cellules osseuses à la MEC

Elle contient des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et la minéralisation [6] .

b- La matrice minérale

Elle est constituée de cristaux d'hydroxy-apatite (phosphate de calcium cristallisé) et de carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en ME entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales, denses aux électrons. Les ions Ca^{++} et PO_4^{3-} situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin. L'os, qui contient 98 % du calcium de l'organisme, représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique. La minéralisation de la MEC osseuse rend compte de la dureté de l'os [5].

2.2.2- Organisation supracellulaire du tissu osseux :

A.Os compact et os spongieux

Aux épiphyses, l'os est formé de travées qui s'enchevêtrent en un réseau tridimensionnel complexe appelé os spongieux (ou os trabéculaire). Cette variété de tissu osseux représente 10% du squelette chez l'adulte (Figure 77,79). Les travées osseuses déterminent des cavités contenant les cellules de la moelle osseuse. La matrice osseuse représente 20% du volume de ce tissu. La direction des travées dépend de la répartition des forces mécaniques qui s'exercent sur la pièce osseuse rendant compte de la solidité de l'os spongieux malgré son architecture. La diaphyse est centrée par une cavité occupée par un tissu jaunâtre très riche en adipocytes formant la moelle jaune. Les bords de cette cavité sont limités par un os très homogène, dur, formant l'os compact qui représente 90% du tissu osseux de l'organisme (Figure 78). L'unité élémentaire de l'os compact est constituée par l'ostéone ou système de Havers, les fibres de collagène y sont orientées formant des structures en lamelles centrées par

le canal de Havers qui contient un vaisseau sanguin central. Les canaux transversaux de Volkmann relient les canaux de Havers au périoste et permettent le cheminement des vaisseaux sanguins. Les faces externes et internes de l'os compact sont formées de lamelles osseuses concentriques parallèles au périoste et à l'endoste, formant respectivement les systèmes circonférentiels externe et interne. Tant au niveau de l'os spongieux que de l'os compact, le tissu osseux est recouvert par un tissu conjonctif externe, le périoste, et interne, l'endoste. Ces deux tissus sont ostéogènes et concourent à la maintenance du tissu osseux chez l'adulte et à la croissance du tissu osseux chez l'enfant.



Figure 77 : Aspect de l'os trabéculaire en microscopie optique [5]

A : Cellules hématopoïétiques B : Adipocytes C : Capillaire sanguin D : travée osseuse



Figure 78 : Aspect de l'os compact en microscopie optique [5]

A : Canal de Havers B : ostéoplaste C : Canalicule D : Matrice osseuse

B. os lamellaire et os réticulaire: [5,7]

Chez l'adulte, le tissu osseux compact ou trabéculaire, a toujours une structure

lamellaire, l'os réticulaire ne s'observe qu'au cours de l'ossification primaire. Les faisceaux de fibres de collagène y sont entrecroisés sans aucune organisation. La MEC y est peu calcifiée, sa durée de vie est courte, et il est rapidement remplacé par de l'os lamellaire. L'os réticulaire persiste dans certaines localisations comme l'insertion tendineuse.

C- Le périoste [6]:

La surface externe de la plus grande partie de l'os est recouverte par une couche de tissu fibreux dense, le périoste, contenant de nombreuses cellules ostéoformatrices qu'on ne peut pas distinguer des fibroblastes. Au cours de la croissance ou de la réparation de l'os, ces cellules se différencient en ostéoblastes qui assurent le dépôt de lamelles concentriques d'os cortical par croissance par apposition. Il est relié au tissu osseux adjacent par les fibres collagène de Sharpey, qui peuvent traverser toute l'épaisseur de la corticale. Il n'y a pas de périoste au niveau des surfaces articulaires, des sites d'insertion des tendons et des ligaments, ni dans certains sites particuliers comme la région sous capsulaire du col du fémur. Le périoste joue un rôle important dans la réparation des fractures osseuses et son absence peut entraîner un retard ou un défaut de consolidation.

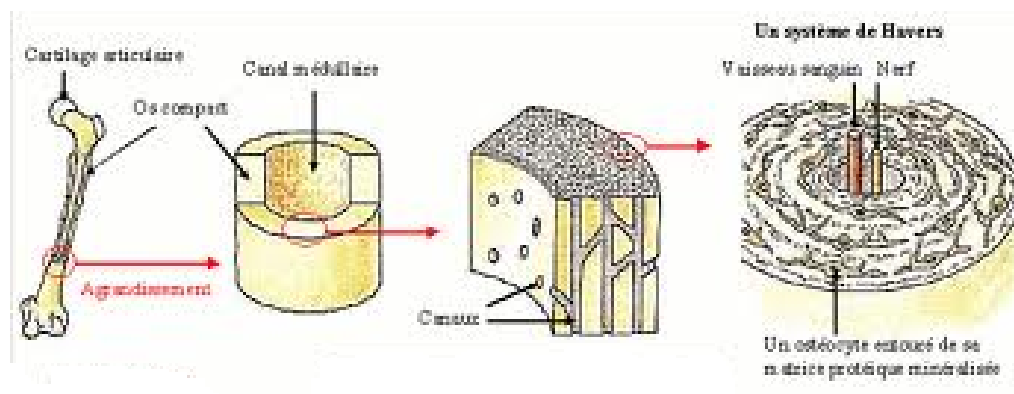


Figure 79: structure du tissu osseux compact [6]

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

1.1 –Situation dans le monde :

Les TOMP sont extrêmement rares. Elles représentent moins de 0,2% de tous les cancers recensés dans le monde [1]. La fréquence mondiale réelle de ces tumeurs reste cependant difficile à apprécier du fait de leur rareté et de leur grande hétérogénéité qui rendent difficile leur recensement [8]. Cette principale caractéristique ressort dans la majorité des registres des cancers publiés à travers le monde (Tableau XXXIX).

Tableau XXXIX : Fréquence des TOMP dans le monde

Pays	Année	nouveau cas de TOMP	% dans les nouveaux cas de cancer
Etats-Unis [9]	2009	2570	0,17
Angleterre [10]	2007	463	0,15
Norvège [11]	2006	252	0,16
Arabie Saoudite [12]	2004	101	1,4

1.2– Situation au Maghreb :

Dans les pays de Maghreb, les données disponibles concernant l'incidence ou la prévalence des TOMP dans la population générale où leur fréquence dans les cancers diagnostiqués proviennent de registres régionaux du cancer. Dans la wilaya d'Alger, sur les 3678 nouveaux cas de cancers diagnostiqués durant l'année 2006, 33 TOMP ont été recensées soit 0,9 % [13]. Dans le registre des cancers du sud tunisien pour les années 1997–1999, on dénombre 37 cas de TOMP pour 4871 nouveau cas de cancer soit une fréquence de 0,7 % [14]. Au Maroc, le

registre de la ville de Rabat pour l'année 2005 fait état de 7 nouveaux cas de TOMP sur 763 nouveaux cas de cancer invasif enregistré durant la même année ce qui équivaut à une fréquence de 0,9 % [15]. L'ensemble de ces registres régionaux ont été élaborés à partir de données collectées de structures hospitalières universitaires ce qui constituerait probablement un billet de sélection pouvant justifier la fréquence relativement élevée des TOMP dans les pays du maghreb.

Tableau XXXXX : Fréquence des TOMP dans le maghreb

Pays	Année	Nouveau cas de TOMP	% Dans les nouveaux cas de cancer
Algérie, Alger [13]	2006	33	0,9
Tunisie,Sud tunisien [14]	1997-1999	37	0,7
Maroc, Rabat [15]	2005	7	0,9

2. Répartition selon le type histologique :

A partir des résultats de l'analyse de la SEER program database [16] qui constitue la plus grande série collectée de TOMP avec 2627 cas histologiquement confirmées, il apparaît que l'OS est la TOMP la plus fréquente (35,1%), suivi par le CS (25,8%), le SE (16%), le CH (8,4%), et l'HFM, y compris le FS (5,6%). La malignité dans les tumeurs à cellules géantes est inhabituelle et rarement confirmée. Seulement quelques cas ont été rapportés dans la littérature [17]. L'ANG primitif de l'os constitue également une tumeur rare, dont la fréquence est estimée à moins de 1%. Le sarcome osseux le plus fréquemment diagnostiqué chez les sujets de moins de 20 ans est l'OS. Il est suivi par le SE. Le CS reste la tumeur la plus fréquemment retrouvée dans la population âgée de plus de 50 ans [16]. Ces constatations épidémiologiques ont été confortées par la plupart des séries de TOMP publiées dans la littérature (Tableau XXXXXI). Dans notre série,

l'OS est la tumeur la plus fréquente chez l'adulte de plus de 20 ans suivie par le SE. La fréquence des CS ne dépasse pas 11,5% alors qu'elle tourne autour de 25% dans la plupart des écrits. Chez le moins de 20 ans, elle est de fréquence sensiblement égale au SE. La principale observation retenue dans notre série est la fréquence des SE au détriment des CS. La fréquence des CH, TCGm et ANG rejoint les données de la littérature. Nous constatons également l'absence de recrutement de cas d'HFM, ou de FS.

Tableau XXXXI : Distribution des TOMP en fonction du type histologique

Série	Année	Effectif	% OS	% CS	% SE
Dorfman HD [16]	1973–1987	2627	35,1	25	16
Moradi [18]	1985–2005	447	42,5	29,2	17,7
blackwell jb [19]	1972–1996	263	35,7	24,3	18,6
Peko JF [20]	1992–2001	55	70,1	7,2	1,8
Notre série	2003–2009	85	41,3	11,7	36,4

3. Répartition selon le sexe :

Indépendamment du type histologique, La fréquence des TOMP est plus élevée chez les patients de sexe masculin [21],avec un sexe ratio homme–femme de 1,4/1 pour les OS,de 1,5/1 pour les SE,de 1/1 pour les CS, [22]. Les CH, les TCGm et les ANG sont plus fréquents chez le sexe masculin [27,28,31]. Dans notre série, cette caractéristique est respectée pour les TOMP en globalité,62% de nos patients sont de sexe masculin,cependant, on observe un nombre plus important de SE enregistré chez la femme,avec un sexe ratio H/F de 0,8.

4. Répartition selon l'âge :

La courbe de survenue des sarcomes osseux en fonction de l'âge se caractérise par une évolution clairement bimodale. Le premier pic survient lors de la deuxième décennie de vie, tandis que le second se produit chez les patients âgés de plus de soixante ans. Le risque de développement de sarcomes osseux au cours de la deuxième décennie de vie reste cependant plus important. Cette évolution de l'incidence des TOMP en fonction de l'âge est nettement différente de celle des sarcomes des tissus mous dont l'incidence augmente progressivement avec l'âge [23]. L'OS est plus fréquent chez les sujets de moins de vingt ans. En période de croissance accélérée, il représente 5% des tumeurs pédiatriques et plus de 10% des cancers solides de l'adolescent. Un deuxième pic est observé chez l'adulte âgé, où il se développe habituellement sur des lésions préexistantes comme la maladie de Paget de l'os [23,24]. Le SE se voit le plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent, moins chez l'adulte. La médiane d'âge au DC est de 15 ans [25]. Dans notre série, la moyenne d'âge des patients suivis pour SE se situe autour de vingt ans. Les deux tiers de ces patients sont âgés de moins de vingt ans, ce qui rejoint les données de la littérature. Le CS est la tumeur la plus fréquente de l'adulte entre 30 et 60 ans. L'âge médian rapporté par Giuffrida [26] – à partir de l'étude d'une série de 2890 cas de CS colligés par la SEER database – est de 51 ans avec des extrêmes de 1 et 102 ans ce qui correspond à celui que nous rapportons dans notre série (49,5 ans). Le CH est habituellement une tumeur de l'adulte avec une moyenne d'âge de 40 ans. La moyenne d'âge dans notre série était de 45,2 ans. De rares cas ont été décrits chez le nouveau né et chez l'adulte de plus de 80 ans [27]. Nous avons colligé un cas de CH du rachis dorsal chez un enfant de 10 ans. Concernant les TCGm, toutes les données disponibles dans la littérature concordent vers une moyenne d'âge dépassant les 45 ans [8,28,29,30]. Dans notre série (3 cas), elle reste sensiblement inférieure (34,3 ans). L'âge de notre patient suivi pour ANG est de 36 ans alors que la médiane d'âge des

ANG osseux se situe généralement entre 60 et 71 ans [31]. La distribution d'âge du FS et de l'HFM est similaire à celle du CS [32].

5. Facteurs de risque et de prédisposition :

Jusqu'à ce jour, la physiopathogénie des TOMP n'est pas encore clairement élucidée. La majorité des sarcomes osseux se produisent spontanément. Toutefois, l'identification de facteurs étiologiques faciliterait la surveillance, le dépistage et de DC précoce et donc un meilleur PC.

5.1. Tumeurs osseuses bénignes :

La transformation maligne des tumeurs osseuses bénignes (TOB) est rare, son incidence réelle n'est pas encore établie [33]. La transformation maligne d'une TCG est fréquente. Elle survient après une CHX ou une irradiation de la tumeur avec un risque cumulé de 5 à 12% et un délai moyen de 8 ans en post-traitement. Elle survient rarement sans ces deux facteurs déclenchants dont seulement quelques cas ont été rapportés [34,35]. La fréquence de la transformation maligne des dysplasies fibreuses de l'os a été estimée à 0,5% pour la forme monostotique et 4% pour le syndrome de McCune-Albright. Le premier cas de sarcome sur dysplasie fibreuse a été identifié par Coley et Stewart en 1945. Selon la méta analyse de Yabut [36], l'OS est le plus communément retrouvé, suivi par le FS et le CS chondrosarcome. L'ostéochondrome qui peut soit être solitaire ou s'intégrer dans le cadre d'une ostéochondromatose est la première TOBP à donner naissance au CS secondaires [37]. L'ostéoblastome est une TOBP rare qui compte pour moins de 1% des tumeurs osseuses primitives. Il en existe deux principales entités clinico-pathologiques, la forme bénigne, qui se développe lentement sur de nombreuses années, et la forme agressive ayant une tendance à la récurrence et l'envahissement des tissus mous adjacents. Dans de rares cas, ces deux entités

peuvent subir une transformation maligne en OS [38]. Le chondroblastome rejoint le profil de l'ostéoblastome et peut dans de rares cas se transformer en CS [39].

5.2. Maladie de Paget de l'os :

La maladie de Paget est une maladie métabolique caractérisée par un remodelage osseux anormal. Elle est plus fréquente chez la population âgée et d'étiologie incertaine. Une TOMP se développe sur ce terrain avec une incidence de 0,7% . La majorité de ces sarcomes osseux sont des OS [40].

5.3. Ostéomyélite chronique :

La transformation maligne des ostéomyélites chroniques est une complication loco-régionale évolutive, rare, tardive et méconnue de cette pathologie. Elle touche dans la majorité des cas le membre inférieur, après une longue période d'évolution. Elle est à prédominance masculine. Le DC est posé sur les données cliniques et radiologiques, et confirmé histologiquement. Le TTT est basé sur l'amputation ou l'exérèse large au stade précoce associée à une RTH complémentaire.

La transformation maligne en carcinome épidermoïde est la plus fréquente, rarement en FS, ou en OS [41].

5.4. Désordres et anomalies génétiques :

– Le Syndrome de Li Fraumeni est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante décrite par Li et Fraumeni en 1969. Elle se caractérise par l'apparition d'un large éventail de tumeurs à un âge précoce. Le spectre classique de ces tumeurs comprend les sarcomes des tissus mous, les OS, les cancers du sein avant la ménopause, les tumeurs cérébrales et les tumeurs de la corticosurrénale. Ces patients ont également un risque plus élevé de survenue d'autres tumeurs malignes, notamment leucémies et lymphomes, cancers

gastrique, du poumon et cancer colorectal. Le Syndrome de Li-Fraumeni a été liée à une mutation germinale hétérozygote du gène suppresseur de tumeur p53 [40].

– Le rétinoblastome (RB) est une tumeur maligne de la rétine qui survient avant l'âge de cinq ans. Il se caractérise par une mutation dans les deux allèles du gène RB1. Les personnes avec une mutation hétérozygote RB1 auraient une mutation germinale et donc une prédisposition héréditaire au RB. Des mutations dans le Gène RB (RB1) sont également associées aux tumeurs suivantes qui peuvent survenir sans rétinoblastome : l'OS, l'HFM, le CS, le SE, et le mélanome [40].

– Le syndrome de Werner est une maladie rare autosomique récessive causée par des mutations dans le gène WRN. Il est le plus fréquent des troubles du vieillissement prématuré et affecte les tissus conjonctifs. Il prédispose à un risque accru de tumeurs malignes comme les sarcomes des tissus mous, les carcinomes de la thyroïde, les mélanomes, les OS et les leucémies [40].

– Le syndrome Rothmund Thompson : extrêmement rare, de transmission autosomique récessive, attribué à des mutations de l'hélicase du gène RECQL4 sur 8q24. Il se caractérise par,

une photosensibilité et des modifications de la peau, avec cataracte, dysplasies du squelette, et prédisposition à l'OS et aux cancers cutanés [40].

– L'enchondromatose ou maladie d'Ollier est une affection rare caractérisée par des chondromes multiples. Lorsqu'elle s'associe à des hémangiomes, elle constitue le Sd de Maffucci. Elle touche habituellement les os courts et longs des extrémités. L'incidence de CS secondaire est d'environ 25% à l'âge de 40 ans et le développement d'autres sarcomes osseux a été rapporté. L'incidence du CS est encore plus élevée dans le syndrome de Maffucci [40].

– La maladie des exostoses multiples, ou ostéochondromatose multiple survient à une fréquence d'environ 1:50 000 dans la population générale et entraîne la formation de plusieurs ostéochondromes à la suite de mutations dans l'un des gènes EXT. La complication la plus importante est la transformation maligne, dans moins de 1% des cas, en majorité en CS périphérique [37,40].

– Le syndrome McCuneAlbright se compose de dysplasie fibreuse polyostotique, pigmentation café au lait et hyperfonctionnement autonome du système endocrinien. Il est causé par des mutations du Gène GNAS1. Les OS et CS semblent se produire à une fréquence accrue dans cette maladie ,alors que les autres TOMP généralement associées à la dysplasie fibreuse comme l’HFM ne sont pas de fréquence plus élevée [40].

5.5. Irradiation :

Actuellement, il existe des preuves solides sur la liaison de causalité entre l'exposition à un rayonnements et le risque de survenue d'un sarcome osseux ou des tissus mous . L'incidence des sarcomes après une RTH varie entre 0,1% à 1%. Cette association a d'abord été décrite au début du 20eme siècle par Beck[42] qui a rapporté une incidence anormalement élevée de sarcomes chez les patients qui auparavant irradiés pour arthrite tuberculeuse. Martland et Humphreys[43] dans leur travaux, en 1929, ont confirmé encore plus ce lien de cause-effet en rapportant 42 sarcomes osseux dans une série de 1468 femmes travaillant avec de la peinture industrielle à base de radium, soit une incidence de 2,8%. En 1948, Cahan élabora une série de critères diagnostiques concernant les TOMP radio-induites qui ont depuis été modifiée par Arlen [44,45]. Ces critères comprennent la nécessité d'une preuve histologique confirmant la tumeur, le développement après une période de latence suffisamment longue (3 à 5 ans), le siège au niveau de la zone irradiée et l'absence de tumeur antérieure à l'irradiation. L'étude Robinson de 344 cas de TOMP post-radiques a révélé que l'OS est la tumeur la plus fréquente, suivie respectivement par l'HFM et le lymphangiosarcome. La majorité de ces sarcomes post-radiques surviennent relativement tard et le PC est généralement médiocre [46]. Pour Karlsson[47], la dose intégrale de RTH est un facteur prédictif du risque. D'autres études ont suggéré que les enfants peuvent être plus sensibles aux effets cancérigènes des rayonnements. Ron a observé 10 834 enfants ayant reçu une RTH sur le cuir chevelu dans le cadre du TTT d'une teigne sur douze ans. Six de ces enfants ont développé des OS ou des sarcomes des tissus mous, cinq des six étaient dans le champ irradié [48].

5.6. Agents chimiques :

Divers matériaux d'implant comme le chrome, le nickel, le cobalt, le titane et le polyéthylène, ont été suspectés comme facteurs de risque de développement de TOMP, cependant d'avantages d'études épidémiologiques portant sur les patients qui ont subi des implants orthopédiques de divers matériaux sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse [49,50,51]. Plusieurs études ont fait le lien entre l'usage du cyclophosphamide et le développement de sarcomes osseux chez les patients ayant reçu une RTH dans le cadre de la PEC d'un cancer. Un suivi de 9170 enfants ayant survécu à une tumeur maligne a constaté que le TTT avec des agents alkylants est un FDR indépendant de développement ultérieur de sarcome osseux, ce risque augmente parallèlement à l'exposition au médicament et à l'augmentation de la dose cumulée [39].

5.7. Autres :

Plusieurs cas sporadiques d'OS survenant tardivement chez des patients présentant une ostéogénèse imparfaite ont été rapportés dans la littérature [52,53,54]. La relation entre la survenue d'un infarctus osseux et le développement ultérieur de TOMP a également évoquée dans plusieurs études [55,56,57].

III. DIAGNOSTIC :

1. Etude Clinique :

1.1 – Circonstances de découverte :

La douleur et la présence d'une masse constituent les deux modes de révélation cardinaux des TOMP qui conduisent au DC. D'autres symptômes comme la limitation de la

mobilité ou l'inconfort général peuvent être également retrouvés. D'autres, à l'exemple des fractures pathologiques (FP) sont moins courants.

1.1.1– Douleur :

La douleur constitue le maître symptôme des TOMP [8,58]. Dans notre série, elle concernait 92,9 % des patients. Abstraction faite des FP, la douleur s'installe lentement sur un mode rhumatismal inflammatoire ou neuropathique, de façon intermittente, au repos. Par la suite, elle devient continue avec perturbation du sommeil. L'irradiation vers les articulations adjacentes peut conduire à suspecter une arthrite. Au cours de l'évolution de la maladie, la douleur devient insoutenable nécessitant la prescription de morphiniques afin de la contrôler. En cas de pression sur les troncs ou plexus nerveux, le patient décrira une douleur névralgique alors qu'un processus osseux vertébral, se manifestera par des radiculalgies avec des signes de compression médullaire.

1.1.2– Masse tumorale :

Elle représente le deuxième signe révélateur le plus fréquent d'une tumeur osseuse. Cette masse peut évoluer sur une très longue durée, en particulier dans les néoplasmes bénins, une croissance rapide doit faire évoquer la malignité, mais elle n'est cependant pas une condition nécessaire. L'examen clinique doit préciser ses caractéristiques. Classiquement une TOMP est de consistance dure, fixe au plan profond. La peau en regard, aux stades avancés, est tendue, luisante avec une circulation collatérale veineuse, une hyperthermie, et finalement une ulcération. Les mensurations précisées par l'examen clinique seront mieux étudiées en échographie [58,59].

1.1.3–Impotence fonctionnelle :

Une limitation de la mobilité peut être observée en cas de lésion juxta-articulaire, du fait du blocage par la masse tumorale ou par irritation de la membrane synoviale adjacente [58,59] .

1.1.4– Fracture pathologique :

La fracture pathologique est le plus souvent secondaire aux métastases osseuses. Chez l'enfant elle survient en premier lieu sur un kyste anévrysmal. L'incidence des FP dans les TOMP se situe entre 2% et 25% [18]. Dans notre série, elle était de 4,7% .Les sarcomes osseux se caractérisent par une cellularité élevée au dépend de la matrice osseuse et une destruction de l'os cortical, ce qui expose à la fracture spontanée ou après traumatisme à faible énergie [60]. La fragilisation de l'os par une biopsie, un TTT par CHT avec nécrose tumorale importante ou une RTH contribue également au développement de fractures sur le site tumoral [60]. Chez l'enfant et l'adulte jeune, les FP sont plus décrites dans l'OS, particulièrement de siège diaphysaire, avec une taille tumorale importante, une ostéolyse, de sous type télangiectasique et fibroblastique. Dans un second ordre chez les patients suivis pour SE, ayant un index de masse corporelle élevé, avec une tumeur siégeant au niveau du fémur. L'incidence élevée des FP après contrôle tumoral local chez les patients atteints de SE serait expliquée par l'effet de la RTH qui fragiliserait l'os [61,62,63,65]. Dans la série de Fuchs [63], les deux tiers des patients ont présenté une fracture après TTT du SE. Pour un patient, la fracture s'est produite 19 ans après le DC. Une récurrence tumorale locale ou un cancer secondaire doivent être suspectés chez les patients avec des fractures survenant tardivement après le DC initial de la TOMP [62]. Ces tumeurs peuvent prendre un aspect radiologique (radiographie standard) similaire aux fractures de stress, ou à celles induites par la nécrose osseuse post-radique , l'IRM trouve tout son intérêt dans le DC différentiel. En cas de TOMP révélée par une fracture, le premier temps de la PEC est la confirmation histologique du caractère pathologique. A cet effet, La biopsie osseuse à l'aiguille fine avec aspiration reste la méthode de choix, elle pourra être scanno-guidée pour

plus de précision. Si cette dernière est non concluante, une biopsie au trocard sera faite. Sa réalisation tiendra compte de l'éventualité d'un TTT conservateur par la suite. Le DC anatomopathologique est délicat dans la mesure où il est difficile parfois de distinguer entre un OS et l'hématome ou le cal fracturaire[60]. Une fois la biopsie réalisée, le TTT propre de la fracture est initié. La priorité dans la gestion sera la stabilisation et la fixation du foyer fracturaire par un dispositif de fixation interne ou externe. En raison d'une possible diffusion locale des cellules tumorales au cours de l'intervention de stabilisation, l'immobilisation plâtrée a longtemps été utilisée. Jusqu'aux travaux de Scully [64] qui a montré que la stabilisation par ostéosynthèse des FP chez les patients présentant un OS n'a pas d'influence sur le contrôle tumoral local ou sur la survie globale (SG). La CHT est introduite après la stabilisation de la fracture. Chez les enfants, la CHT néo-adjuvante permet la consolidation de cette dernière. Bacci[66] a montré que la CHT néo-adjuvante joue un rôle dans le contrôle tumoral local ce qui permet de réaliser un TTT chirurgical conservateur et d'éviter une amputation. Dans certains cas, la réponse à la CHT notamment la nécrose tumorale, la réduction de la masse des tissus mous et de la RPo peuvent être à elles seules un facteur de consolidation de la fracture. Thompson et Coll [67] en utilisant l'ifosfamide en néoadjuvant, associé à la doxorubicine et au methotrexate chez 11 patients avec OS révélé par une FP ont obtenu la consolidation de toutes les fractures chez les patients de moins de 17 ans durant l'administration de la CHT. Jaffe et coll [68] ont examiné le dossier médical de 13 cas semblables qui ont été traités avec du cis diammine-dichloro-platine-II intraartériel avant la CHT. Onze des 13 patients avaient une consolidation de la fracture. Wunder et coll [68] ont démontré que le degré de consolidation osseuse d'une FP après CHT est fortement corrélé à la réponse histologique de la tumeur au TTT, et donc au potentiel de guérison. Pour le SE, Fuchs [63] recommande chez les patients présentant une FP une immobilisation orthopédique ou chirurgicale lors de la CHT, suivie par une résection de la tumeur avec reconstruction si la consolidation de la fracture est faible. Une fracture qui ne consolide pas au cours de la CHT est probablement associée à une tumeur chimiorésistance, une résection plus agressive peut être nécessaire afin d'assurer un bon control local. Wagner [70],

basé sur l'expérience thérapeutique de la PEC des FP sur OS, recommande dans le SE une stabilisation externe, et une CHT néo-adjuvante agressive qui sera suivie par une CHX conservatrice de résection ou le cas échéant une RTH. Damron et coll [71] font état d'un taux de 71% de pseudarthrose dans les FP qui n'ont pas été traités par une résection et une reconstruction. Les avancées réalisées en matière de découverte de nouveaux agents de CHT néo-adjuvante permettant de réduire le volume tumoral, l'amélioration des modalités d'imagerie, et le développement des techniques chirurgicales ont conduit certains auteurs à recommander la CHX conservatrice comme premier choix du TTT des FP chez les patients avec TOMP [60]. La reconstruction est nécessaire après la résection chirurgicale. Le type de reconstruction dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge du patient, son activité, la localisation de la tumeur, et le PC du cancer. Les options actuelles disponibles comprennent l'arthrodèse, l'utilisation de megaprothèses, les allogreffes intercalaires ou par prothèse composite, ou la résection sans reconstruction. Les indications de l'amputation doivent être bien individualisées : site de biopsie impropre ou infecté, hématome fracturaire majeur, mauvaise réponse à la CHT préopératoire, lésion d'une grande structure neuro-vasculaire, envahissement de l'articulation par la tumeur ou l'hématome fracturaire, atteinte musculaire lésant une fonction principale. Les FP sur OS du tibia distal sont traitées par une amputation sous le genou en raison de la localisation sous-cutanée de l'os et de la proximité des structures neurovasculaires. La RTH locale après CHX conservatrice dans les FP sur OS reste encore controversée. L'irradiation n'a pas montré d'intérêt dans la prévention des récives locales (RL) ou à distance. En outre, elle pourrait compromettre le résultat fonctionnel de la CHX, et rendre difficile une intervention chirurgicale secondaire si jamais elle est indiquée. La survenue d'une FP est un événement grave qui conduit à une modification de la stratégie thérapeutique, voir met en péril la survie des patients et les résultats thérapeutiques [60]. Bacci a montré qu'il n'y avait pas de différence dans le taux de RL chez les patients ayant une FP avec OS et ceux avec OS sans fracture. La survie sans récive (SSR) à 5 ans était de 63% en comparaison à 61%, et le taux de RL était de 4,3% comparativement à 4,8 [66]. L'utilisation récente d'une CHT systémique intensive, l'approche

chirurgicale conservatrice ,et la RTH ont permis un meilleur contrôle local de la tumeur chez ces patients [60] . La consolidation de la fracture a été associée à une augmentation de la SSR et de la SG et une diminution du taux de RL. Il existe une corrélation entre le taux de RL et les marges d'exérèse chirurgicale de la tumeur après CHX conservatrice. Une CHX conservatrice avec des marges d'exérèse adéquates de la tumeur peut être obtenue chez de nombreux patients avec FP sans compromettre la survie, mais avec une augmentation significative des RL [18]. Peu d'études ont comparé les résultats locaux et systémiques de la CHX conservatrice versus amputation chez les patients suivis pour une TOMP qui développent une FP. Dans une étude de 17 patients, Delepine [72] a conclu qu'une FP ne devrait pas faire appel à l'amputation si une résection locale adéquate est réalisable après CHT néoadjuvante. Abudu [73] a rapporté suite à l'analyse des résultats oncologiques de 40 patients atteints d'OS localisé traité par une CHT néo-adjuvante à la CHX que toutes les récurrences concernaient des tumeurs où une résection intralésionnelle contaminée a été faite. Ces auteurs ont indiqué que l'amputation était associée à une meilleure SSR sans influence sur la SG. Natarajan et coll [60], conforté plus tard par Scully [64], ont montré à travers leur expérience qu'il était possible d'avoir des marges de résection satisfaisantes en cas de TTT conservateur sans compromettre la survie du patient . La nécessité d'une amputation est toujours controversée. Lorsque la résection complète de la tumeur est anatomiquement possible et que des marges adéquates peuvent être obtenues, la CHX conservatrice ne semble pas avoir une influence négative, notamment sur le taux de RL et de métastase à distance ainsi que sur la SG. Jusqu'à ce jour, l'influence du moment de survenue de la FP sur les résultats thérapeutiques est controversée. Des études récentes n'ont montré aucune différence significative en SG et en SSR entre les patients avec une FP à l'admission et ceux chez qui une fracture est survenue au cours de la CHT[60]. Concernant le SE, pour Zeifang [74] la survenue d'une FP augmente la mortalité,

Tandis que Hoffmann [75] n'a pas pu identifier son impact sur la survie chez ces patients. L'intérêt de la RTH pour le SE compliqué de fracture a été clairement établi. Selon Fuchs et Wagner [63,70], la survie des patients atteints de SE n'est pas compromise par la fracture,

indépendamment de sa survenue avant ou après RTH. La SG et la SSR seraient meilleures en comparaison à l'OS en raison de la radiosensibilité du SE.

1.1.5- Syndrome paranéoplasique :

L'incidence des syndromes paranéoplasiques dans le cadre des TOMP est extrêmement rare. Dans notre série, aucun cas n'a été enregistré. A la différence des métastases osseuse où la sécrétion de la PTH active les ostéoclastes et provoque une hypercalcémie[58].

1.2- Délai de diagnostic :

Du fait de leur rareté, le DC positif des TOMP se fait souvent tardivement. Le patient rapporte fréquemment de multiples consultations avant que le DC ne soit suspecté. Les délais moyens de DC rapportés dans la littérature se situent autour de 3 mois pour l'OS et 6 mois pour le SE, ce qui est moins que ceux retrouvés pour nos patients (5,36 mois et 6,37 mois) (tableau XXXXXII). Les études publiées sur ce sujet ont identifiés plusieurs facteurs responsables d'un retard de consultation ou de DC : le siège pelvien, profond de la tumeur, le type histologique, les SE sont souvent de DC tardif en comparaison aux autres types histologiques car ils se manifestent par des signes généraux qui peuvent induire en erreur le clinicien, la normalité des radiographies standards aux stades précoces de la maladie[18]. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'impact du délai DC sur la PEC et le PC des TOMP. L'étude de G.Johnson portant sur 2573 TOMP colligées au Royal Orthopaedic Hospital de Birmingham entre 1980 et 2005 [18] fait état d'un délai moyen de consultation de 9 mois avec une médiane de 4 mois. Les tumeurs localisées sur le squelette axial avaient un délai de consultation plus long et une taille tumorale plus importante. Une corrélation statistiquement significative entre la durée des symptômes et la survie a été établie. Une durée courte des symptômes a été associée à une survie moins longue. Une semaine supplémentaire de symptômes confère une augmentation de survie de 0,5%. Inversement, plus la taille tumorale est importante moins la survie est longue.

Pour chaque augmentation de 1 cm de taille, la survie diminue de 5,8%. Ceci ne devrait pas selon l'auteur décourager le médecin à réaliser un dépistage et un DC précoce.

Tableau XXXXII : Délai moyen de consultation en fonction du type histologique

Délai moyen consultation	OS	SE	CS
Widhe B [76]	3,75 mois	8,5 mois	–
Aksnes LH [77]	3 mois	6 mois	–
Sneppen O [78]	6,4 mois	9,6 mois	–
Mekenn R [79]	4,1 mois	–	12,3 mois
Bernstein M [80]	–	3–9 mois	–
Deloin X [81]	–	–	14,5 mois
Notre série	5,36 mois	6,37 mois	6,74 mois

1.3– Présentation clinique :

1.3.1. Sièges :

Le siège des TOMP constitue un élément capital dans l'approche diagnostique et thérapeutique. D'une part, il existe des localisations électives qui caractérisent chaque type histologique pouvant orienter le DC. D'autre part le siège peut constituer un paramètre à prendre en compte pour le choix d'une modalité thérapeutique, la RTH pour les tumeurs pelviennes profondes en exemple. Tous types histologiques confondus, les deux tiers des TOMP se localisent au niveau du squelette périphérique [18]. L'OS est une tumeur du genou et de l'épaule, 50 % siègent au niveau de l'extrémité inférieure du fémur, 20% au niveau de l'extrémité supérieure du tibia, et 15% au niveau de l'extrémité supérieure de l'humérus. L'atteinte des os long est presque exclusivement métaphysaire. Des localisations au niveau du tronc et du crâne

ont été décrites [82]. Les sites communs des SE sont les os du bassin, les os longs des membres inférieurs, et les os de la paroi thoracique (figure 74). Par opposition à l'OS, ils touchent plus les os plats du squelette axial. Au niveau des os longs, les SE, contrairement à l'OS, occupent la diaphyse plutôt que de la partie métaphysaire [80].

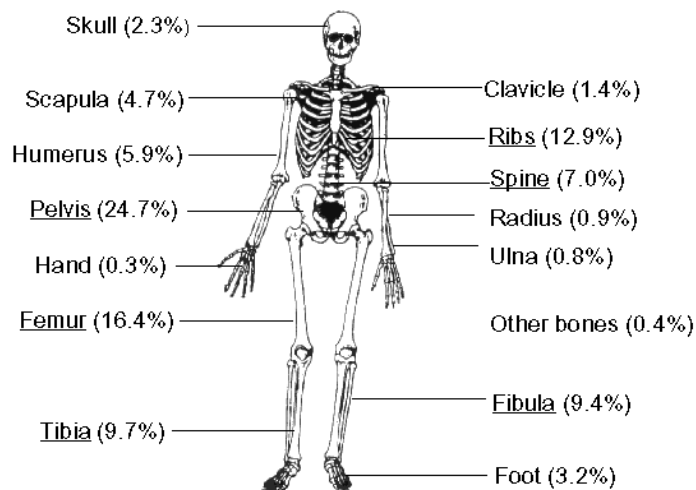


Figure 80: Distribution des SE selon le siège [120].

Le CS siège rarement aux extrémités. Il s'agit avant tout d'une tumeur du tronc (48%), notamment du bassin, de l'omoplate, rachis et sacrum, et des grands os des membres (52%), principalement le fémur, l'humérus et le tibia à leur partie haute. Les atteintes de l'avant-bras, du péroné sont plus rares. Les CS de la main et du pied sont exceptionnels, de même que les localisations crâniennes ou maxillaires. Au niveau des os longs, les CS sont métaphysaires, des formes diaphysaires ou épiphysaires pures ont été décrites [26]. Le CH est dans la majorité des cas localisé sur le squelette crânio-rachidien. La région sacrococcygienne est le site préférentiel (50%). La région sphéno-occipitale regroupe 35% des cas. Le rachis cervical et dorsolombaire n'est atteint que dans 15% des cas [27]. Dans notre série, 40 % des CH siégeaient au niveau de la base du crâne, 40% au niveau du rachis et seulement 20% se localisaient au niveau du sacrum. Les TCG se localisent préférentiellement aux extrémités des os longs des

membres (80 à 90%), près du genou (60%) et loin du coude. Les extrémités distales de l'humérus, de l'ulna, du radius et de la fibula sont des localisations rares. Les métacarpiens, les métatarsiens et les phalanges représentent moins de 1% des sièges probables. L'atteinte des os courts et du tronc est très inhabituelle. Les formes multiples sont exceptionnelles [30,83]. L'ANG osseux se caractérise par une distribution diversifiée. Plusieurs cas ont été rapportés au niveau du squelette périphérique : fémur, péroné, tibia et os du pied, d'autres au niveau du crâne, scapula, clavicule, bassin, et côtes [31]. Excepté les CH, toutes les caractéristiques de distribution des TOMP selon le siège ont été respectées dans notre série.

1.3.2– Signes inflammatoires :

La présence de signes inflammatoires dans les TOMP est exceptionnelle. Cependant ils ne sont pas du tout inhabituels dans les SE. Ils traduisent souvent l'évolutivité de la tumeur [84]. Des signes inflammatoires étaient présents chez 34,1% de nos patients.

1.3.3. Dimensions cliniques :

Les dimensions cliniques de la tumeur doivent nécessairement être précisées lors de chaque examen clinique. Elles reflètent le volume tumoral, et représentent un indice clinique d'évaluation de la réponse thérapeutique et de surveillance. Dans notre série, Les dimensions cliniques de la masse tumorale ont été précisées dans 67 observations, soit 78,8 % de nos patients [22].

1.3.4– Amyotrophie et signes de compression locorégionale :

L'examen clinique d'une TOMP doit également rechercher les signes d'évolutivité, notamment de compression locorégionale par la tumeur. Dans notre série, une amyotrophie a été constatée chez 18,8 % des patients, des signes de compression locorégionale ont été notés chez 42,3 % des patients. Cinquante quatre pour cent des tumeurs avaient une taille supérieure à 8cm.

2. Etude paraclinique :

2.1 – Apport de la radiologie :

Il est reconnu que le DC des TOMP est un DC anatomoclinique, couplant l'analyse de l'aspect anatomopathologique et radiologique de la tumeur, que ce soit pour le DC de malignité de la lésion, ou pour le DC du type histologique. La radiologie en matière de TOMP a connu d'innombrables avancées grâce à l'utilisation des nouvelles techniques d'imagerie, notamment l'IRM, la scintigraphie, et la TEP. L'analyse radiologique est actuellement incontournable dans le DC positif et le suivi ultérieur des patients.

2.1.1 – Place de la radiologie conventionnelle :

Le DC des affections tumorales osseuses fait encore largement appel à la radiologie conventionnelle.

A. Indication :

Elle est toujours indiquée en première intention. Elle permet très souvent de détecter une tumeur osseuse ; assez souvent d'en affirmer la nature maligne (70% des cas) et parfois même de l'identifier [85] .

B. Technique :

La performance de cet examen résulte du choix de l'incidence et de la qualité du cliché, elles –mêmes conditionnées par l'expérience du radiologue en pathologie ostéoarticulaire. Deux incidences perpendiculaires face et profil prenant les articulations sus et sous-jacentes sont nécessaires. Elles seront complétées, au besoin, par des techniques particulières comme les

clichés comparatifs s'il s'agit d'un os pair et en particulier d'une région articulaire, les clichés en incidence oblique pour dégager la lésion et éviter les superpositions et les clichés en

incidence tangentielle afin de situer la lésion (corticale ou médullaire) [85]. La technique du noircissement permet l'analyse des compartiments osseux et des tissus mous adjacents. Une échelle ou un repère gradué doivent figurer sur chaque cliché pour l'évaluation des dimensions [85]. La qualité des négatoscopes joue un grand rôle important dans l'interprétation. Un spot de lumière intense est utilisé pour la lecture des PM un peu sombres. Une Loupe, des règles graduées, un compas, des crayons sont indispensables pour une lecture de qualité [86]. La numérisation ou digitation est une méthode consistant à utiliser un support numérique dans la réalisation des films. L'image, ainsi visualisée sur l'ordinateur, peut être « retouchée » ce qui permet d'optimiser et de modifier certaines caractéristiques [87].

C. Sémiologie : [87]

Quelle que soit la nature d'une lésion osseuse, son image radiologique correspond à une anomalie de densité, de structure ou de forme. Ces anomalies sont isolées ou associées. Le nombre, la topographie de ces lésions élémentaires et les lésions de voisinage orientent vers un DC [89]. Une étude analytique des lésions osseuses est nécessaire, précisant :

- ♦ Le Nombre : unique ou multiple
- ♦ Le siège :
 - par rapport au type d'os atteint, long, court ou plat
 - dans le plan longitudinal : métaphysaire, épiphysaire ou diaphysaire
 - dans le plan axial: cortical, intra spongieux, cortico-médullaire ou juxta corticale
- ♦ La taille : une taille inférieure à 6 cm est plutôt en faveur de la bénignité.

Les anomalies morphologiques osseuses induites sont liées au développement de la tumeur et à la réaction de l'os sain vis-à-vis de celle-ci. Leur analyse repose sur une sémiologie rigoureuse. Il faut étudier :

- ♦ les modifications structurales de l'os : ostéolyse, ostéocondensation ou mixte
- ♦ la RPo

- ♦ l'aspect de la matrice tumorale.

L'ostéolyse est difficilement appréciable sur les standards. On distingue 3 grands types selon LODWICK :

- ♦ Géographique (type I), avec sclérose marginale, à bords nets et à bords mal définis
- ♦ limitée (type II)
- ♦ perméative ou ponctuée (type III)

L'ostéocondensation est secondaire à trois mécanismes isolés ou associés, l'ostéosclérose périlésionnelle qui représente la réponse de l'os sain par stimulation ostéoblastique, la matrice tumorale ossifiante et l'ostéonécrose.

L'intensité de la RP est variable dépendante de la rapidité évolutive de la tumeur. Elle peut être continue ou non, avec ou sans conservation de la corticale, en feu d'herbe, lamellaire ou en éperon de Codeman.

L'Analyse de la matrice tumorale fait partie de l'interprétation de chaque cliché de radiographie conventionnelle. Les tumeurs de la lignée ostéogénique se caractérisent par une matrice ossifiante avec un aspect en verre dépoli et parfois des calcifications. La matrice cartilagineuse, spécifique des CS, se caractérise par des calcifications ponctuées, floconneuses, arciformes et annulaires et une architecture lobulée. La matrice kystique est très radiotransparente. La matrice graisseuse est mieux caractérisée au scanner. On peut avoir un aspect hétérogène par nécrose ou hémorragie intratumorale [87].

D. Intérêt : [85,86,87,88,89] :

La radiologie conventionnelle reste fondamentale dans le DC positif des TOMP :

- » Elle permet de différencier une tumeur de l'os d'une tumeur des PM
- » De déterminer le siège sur l'os
- » De préciser les caractères d'évolutivité et d'agressivité.

Les critères d'une tumeur agressive rapidement évolutive étant :

- Une ostéolyse type 1c, 2, 3 dans la classification de Lodwick
- Une RPo plurilamellaire, en feu d'herbe ou discontinue avec triangle de Codman
- Une corticale amincie rompue sans soufflure
- l'envahissement des PM témoin de la rupture du périoste
- La taille dépassant généralement 6 cm de diamètre.

La radiographie standard permet aussi de préciser la présence ou l'absence d'une matrice tumorale calcifiée.

E. Limites : [85,87]

Analyse difficilement les ceintures pelvienne et scapulaire, du crâne et du rachis.

Ne montre que des signes grossiers de l'envahissement des PM.

Ne permet pas toujours de visualiser une rupture corticale d'une coque osseuse sous périostée.

Ne découvre pas constamment les lésions de petite taille.

2.1.2- Place de la tomodensitométrie :

Le scanner est une technique d'imagerie bien adaptée à l'exploration des structures osseuses. L'acquisition spiralée a amélioré la qualité des explorations articulaires et osseuses grâce à la rapidité des acquisitions et à la possibilité de reconstructions sagittales et coronales [90] .

A. Intérêt :

La TDM trouve sa place dans le DC, le bilan d'extension et la surveillance des TOMP.

- o Dans le diagnostic :

La TDM apporte des éléments diagnostiques supplémentaires à ceux fournis par la radiologie conventionnelle concernant la matrice osseuse tels que la présence d'éléments ossifiés de forte densité, l'existence de calcifications au sein de la tumeur, la preuve d'existence d'éléments tissulaires, la possibilité d'identifier la structure des tumeurs vasculaires et avasculaires, graisseuses, kystiques et solides. Elle permet d'analyser certains os difficiles à étudier sur les clichés standard (os plats et courts) et oriente parfois le DC en analysant les ostéolyses, les ossifications réactionnelles ou tumorales [91].

o Dans le bilan d'extension locorégionale :

Elle est d'un grand apport [87]. Grâce aux appareils de haute résolution et au mode hélicoïdal qui permet l'obtention de coupes millimétriques jointives, il est possible d'apprécier avec précision l'extension ostéomédullaire et dans les PM. En cas d'extension à la moelle osseuse, le scanner montre des densités tissulaires positives intramédullaires anormales distinctes des phénomènes inflammatoires qui ne modifient que peu la densitométrie. Il apprécie la RP. L'atteinte cortico-spongieuse apparaît souvent plus limitée que l'extension médullaire. Il montre l'extension aux PM et les rapports avec les muscles et les fascias aponévrotiques adjacents. La position des axes vasculaires est mieux appréciée lors du temps initial de l'injection iodée. Il permet la recherche des skips métastases si la TDM est de réalisation parfaite, c'est-à-dire, explorant la totalité de la structure osseuse en coupes centimétriques jointives.

B.Limites : [87,92]

L'examen de certaines pièces osseuses telles que les côtes et le péroné reste difficile. Les petites anomalies cortico-périostées sont mieux analysées en radiographie standard. L'envahissement cutané est souvent difficile à affirmer.

L'appréciation de l'extension aux articulations est parfois très difficile. La recherche des skips métastases est longue, fastidieuse et mieux appréciée par l'IRM. Le caractère métallique de certaines prothèses est un sérieux handicap pour la TDM.

C. Sémiologie [95] :

La sémiologie est simple. En dehors des modifications de l'anatomie normale, une lésion s'individualise par son volume et sa densité comparée à la densité connue des structures normales. Elle sera ainsi hypodense, isodense ou hyperdense.

2.1.3– Place de l'imagerie par résonance magnétique:

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile avant et pendant le TTT. Elle est indiquée avant la biopsie pour le bilan d'extension locorégionale. On étudie systématiquement l'extension

intra-médullaire (séquences en T1), l'extension transversale aux muscles, vaisseaux, nerfs, et peau (séquences T1+ gadolinium ou T2), l'atteinte épiphysaire (séquences T1) et articulaire (épanchement, bourgeon tumoral, rotule) [93]. On peut visualiser aussi le trajet d'une biopsie antérieure, des métastases à distance dans le même os (skips métastases). En post-opératoire, l'IRM permet l'évaluation de l'efficacité du traitement (CHX, CHT ou RTH), la recherche des récidives locales et l'étude de la nécrose, la recherche d'extension intra osseuses à distance (skip métastases). Les apports de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale sont importants [93]. Elle permet de réaliser des mesures orthopédiques (la longueur globale de la tumeur, diamètre endocanalaire de la tumeur au dessus et au dessous de la tumeur, la distance tumeur-repère anatomique évident (interligne articulaire, condyle, trochanter...). Elle permet d'étudier l'extension intra-médullaire de la tumeur, parfaitement visible grâce au contraste spontané important qui sépare la graisse diaphysaire de la masse tumorale. Elle permet d'apprécier l'extension épiphysaire sur les mêmes séquences pondérées en T1 (et d'analyser l'extension intra articulaire et aux structures ligamentaires et capsulaires. L'IRM est performante dans la recherche des skips métastases sur des coupes longitudinales en T1 (et dans l'étude de l'extension aux PM, mieux appréciée sur les coupes transversales en séquences pondérées T2. Le contraste avec les masses musculaires est généralement net : le muscle sain conserve un hyposignal s'opposant à l'hypersignal tumoral [93]. L'IRM permet de mieux apprécier les rapports

entre la masse tumorale et les vaisseaux, un refoulement ou un envahissement sur les coupes longitudinales en séquences pondérées en T2 [93]. L'étude de la prise de contraste des tumeurs (néoangiogenèse) est une application qui présente plusieurs points d'intérêt. Elle aide à la détermination du site de la biopsie en évitant les zones de nécrose et permet la caractérisation tissulaire de la tumeur (vascularisation, hypercellularité, zones actives, zones ossifiées). L'IRM a aussi des limites qu'il faut bien connaître : [94,95]

- ♦ Elle ne permet pas de visualiser les petites calcifications
- ♦ Sa résolution spatiale est inférieure à celle du scanner : étudie mal les lésions corticales, les appositions périostées et les petites lacunes intra corticales
- ♦ Il existe une majoration de l'extension péri osseuse en raison de l'oedème périlésionnel

L'acquisition d'images IRM nécessite le choix par le radiologue de plusieurs paramètres dont le choix de l'antenne qui doit être adaptée aux différentes régions du corps et le choix des coupes. Pour chaque séquence, on choisit l'orientation des plans de coupe, axiale, sagittale, frontale ou oblique, l'épaisseur des coupes est de 5 à 10 mm. Et enfin le choix des séquences [95]. L'examen est maintenant bien codifié et s'est enrichi des techniques d'IRM dynamique et de diffusion. Il comprend cinq temps : Séquences en écho de spin, T1, T2, séquence en suppression de graisse et séquence dynamique après injection de gadolinium [95]. L'intérêt de la séquence de diffusion est d'aider à la caractérisation tumorale, en précisant notamment l'agressivité. Elle pourrait également guider les prélèvements biopsiques vers les zones les plus cellulaires où l'ADC est le plus bas. Habituellement, les tumeurs malignes sont hypercellulaires. En conséquence, la diffusion extracellulaire des molécules d'eau sera réduite, tout comme l'ADC. L'ADC est le reflet de la densité cellulaire tumorale. Une haute cellularité est associée à une restriction de la diffusion [96].

Une TOMP présente généralement les caractéristiques suivantes : en ES T1 : le processus tumoral présente un hyposignal, En ES T2 : la lésion est spontanément hyperintense, En ES T1 après injection de PDC : la prise de contraste est variable : globale ou partielle, intense ou

hétérogène, Avec une séquence de suppression de graisse couplée à une injection de PDC, le processus tumoral est hyperintense. Cependant, cet aspect habituel n'est pas spécifique et peut être confondu avec des pathologies non tumorales.

L'étude de Stines [97] a montré que l'IRM était significativement supérieure au scanner et la scintigraphie dans la définition de longueur intra-osseuse de la tumeur et était aussi précise que la TDM dans la mise en évidence de l'atteinte de l'os cortical et sa participation conjointe. Elle a été nettement supérieure à la TDM pour démontrer l'implication des compartiments musculaires. L'IRM a également été la meilleure modalité dans la définition des rapports entre la tumeur et les grands paquets vasculo-nerveux, mais ces différences n'étaient pas significatives. Il est conclu que l'IRM est la modalité de choix pour la stadification d'une TOMP [93,95 ,96, 98,99].

2.1.4– Place de la scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse aux diphosphonates technétiés (^{99m}Tc - MDP) est l'examen radioisotopique classique dans l'étude de la pathologie osseuse .Disponible depuis 25 ans, elle joue un rôle important pour le DC et le suivi des tumeurs osseuses à côté de la radiographie standard, de la TDM et de l'IRM de part sa haute sensibilité (95%) [87,100]. La fixation osseuse du MDP étant en fonction du débit sanguin local et de l'activité ostéoblastique locale, toute réaction osseuse à une agression se traduit par un foyer d'hyperfixation. Cela explique la haute sensibilité de l'examen mais aussi son manque de spécificité .Pour ces raisons, il est recommandé de réaliser tout examen scintigraphique avant la biopsie osseuse. Dans le but d'améliorer la faible spécificité, la réalisation d'examens en trois phases est recommandée[100]. A l'étape diagnostique, la scintigraphie osseuse apporte une aide au DC différentiel bénin/malin et permet de préciser le degré de vascularisation de la lésion. Elle permet une évaluation loco-régionale (recherche de la tumeur et des skip métastases, pour l'OS) ainsi qu'une exploration corps entier (extension à distance). Il est utile de rappeler enfin l'utilisation du ^{18}F -FDG et des anticorps monoclonaux dans la révélation précoce des métastases pulmonaires[99] .

2.1.5. Place de la tomographie par émission de positrons:

Bien que la plupart des auteurs aient montré une corrélation entre le degré de captation du traceur et le grade histologique ou l'agressivité de la tumeur, la tomographie avec émission de positron marquée au 18-fluorodeoxyglucose (TEP-18F-FDG) ne permet pas de différencier de façon formelle tumeur bénigne et tumeur maligne de bas grade, voire de haut grade. La biopsie demeure donc indispensable. En revanche, la TEP peut guider le geste vers les zones tumorales les plus hypermétaboliques en cas d'hétérogénéité de fixation [101,102]. L'extension tumorale locale est au mieux étudiée par l'IRM [102]. L'incidence des métastases pulmonaires est évaluée à 80 % et leur résection, lorsqu'elle est possible, améliore le PC. Elles sont souvent occultes lors du bilan initial et méconnues par la TDM en raison de leur petite taille. Dans cette indication, la TEP ne semble pas supérieure au scanner [108]. Cependant, la TEP, examen corps entier, permet de dépister des lésions (osseuses ou des parties molles) jusqu'alors méconnues [103]. La fréquence des métastases osseuses des TOMP, habituellement détectées par la scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués au 99mTc, est estimée entre 10 et 20 % des cas. Franzius [104] a comparé les performances de la TEP-18F-FDG à celles de la scintigraphie osseuse avec des résultats de sensibilité, spécificité et précision diagnostique respectivement de 90% contre 71 %, 96% contre 92 % et 95% contre 88 %. Les différences de localisations des faux négatifs (au niveau de la voûte crânienne pour la TEP) et des faux positifs selon l'imagerie utilisée, soulignent l'intérêt d'associer les deux modalités d'imagerie [102]. Récemment, le PET-CT, qui représente une nouvelle technique d'imagerie couplant les acquisitions du FDG-PET au scanner n'a pas montré une supériorité au FDG-PET seule et TDM seule dans la caractérisation de la malignité d'une tumeur osseuse. Son intérêt réside dans le bilan pré-opératoire et la planification de l'acte chirurgical car il apporte de meilleures données opérationnelles, notamment sur la vraie extension de la tumeur [105].

2.1.6. Applications au diagnostic :

Dans la plupart des cas, les clichés de radiographies standards face et profil suffisent à évoquer le DC d'OS. Typiquement, il s'agit d'une lésion de diamètre supérieur à 6 cm, lytique, de l'os spongieux métaphysaire, avec une RP lamellaire, une rupture de la corticale et une RP en feu d'herbe avec ossification des PM. Des formes condensantes, ou mixtes existent. On distingue les formes centrales développées dans la médullaire de l'os et les formes périphériques, développées à partir des couches superficielles du périoste, rangées auparavant dans les sarcomes parostéaux ou sarcomes juxta-corticaux. La TDM est Performante pour évaluer les limites tumorales, les lyses osseuses et les appositions périostées. Elle permet parfois de visualiser une aire de matrice calcifiée ayant échappée aux radiographies standard et à l'IRM. Le signal IRM est peu spécifique. Elle est Fondamentale dans le bilan d'extension locorégionale (osseuse, parties molles, articulations, structures vasculaires, «skip métastase»). Elle accroît l'efficacité de la biopsie en montrant les zones de nécrose [106]. La scintigraphie osseuse fait partie du bilan standard de l'exploration de l'OS. L'examen doit rechercher les limites de la tumeur et les zones fonctionnelles, les skip métastases et l'extension à distance au niveau osseux ou des tissus mous (surtout poumon, parfois adénopathies, exceptionnellement cerveau). Ainsi, la scintigraphie osseuse réalisée au moment du bilan initial de l'OS conditionne la décision thérapeutique et fournit un élément pronostique important. Sous CHT, les signes à la scintigraphie diminuent. Cette diminution est surtout sensible sur l'enregistrement dynamique, mais ne permet en général pas de classer le patient en bon ou mauvais répondeur. En revanche, il n'y a pas de corrélation absolue entre la fixation tardive (dépendant des variations locales du métabolisme osseux péri lésionnel) et la réponse à la CHT [113]. La TDM thoracique fait partie intégrante du bilan d'extension métastatique à distance. Le DC différentiel se fait principalement avec le SE et l'ostéomyélite. Après la soudure du cartilage de croissance avec le CS, le fibrome, et l'HFM [113].

En matière de SE, La radiographie standard permet de rechercher les signes précoces en montrant des modifications de la trame osseuse, la RP, la destruction de la corticale et éventuellement l'invasion des parties molles. L'aspect caractéristique est celui d'une ostéolyse avec une RP dite en "bulbe d'oignon", épaissement cortical concentrique multilamellaire au niveau de la diaphyse d'un os long. La composante tumorale au niveau des parties molles est souvent très volumineuse en particulier au niveau des os plats et il faut rechercher attentivement une lésion osseuse de voisinage pour orienter le DC [89,107]. La TDM est intéressante pour préciser les limites tumorales. Elle offre une meilleure appréciation de l'ostéolyse, et des appositions périostées [107]. L'IRM est indispensable au bilan d'extension locorégional avant la biopsie chirurgicale [95]. La scintigraphie montre une hyperfixation intense et recherche des métastases [100]. Le diagnostic différentiel se fait avec une ostéomyélite, un OS, une métastase osseuse d'un neuroblastome et une localisation osseuse d'hémopathies comme la leucémie ou les lymphomes [107].

Les clichés de radiologie conventionnelle permettent de distinguer le CS central et périphérique. Le CS central correspond à une géode de taille variable, plus au moins polycyclique, et irrégulière, qui débute à l'intérieure de l'os et ne rompt que secondairement la corticale, avec rarement une RP vraie en spicules ou en feu d'herbe. Les limites de la tumeur avec les espaces médullaires sont souvent mal tranchées, elle pourra apparaître radiologiquement plus petite qu'elle ne l'est en réalité, ce qui incite à passer opératoirement loin des zones d'atteinte radiologique. Le CS périphérique débute à la surface de l'os et se développe immédiatement dans les PM. Lorsque ces tumeurs sont purement cartilagineuses, elles peuvent être mal visibles en radiographie. Les calcifications peuvent être légères, comme on peut être devant des formes massivement calcifiées « en choufleur ». En ce qui concerne le CS à cellules claires, il correspond sur le plan radiologique à une lyse épiphysaire plus au moins étendue sans rupture corticale, avec expansion en direction de la métaphyse de l'os, simulant une TCG ou un chondroblastome. La TDM est plus performante pour l'évaluation des lyses et des appositions périostées. L'IRM permet de mieux cerner l'extension surtout au niveau des PM. Dans les formes de bas grade ou

de grade moyen ,l'IRM est intéressante pour le DC. Elle met en évidence les caractéristiques des tumeurs cartilagineuses,tumeur lobulée, en iso ou hyposignal T1, hypersignal T2, avec prise de contraste arciforme. La scintigraphie montre hyperfixation intense et participe au bilan d'extension. La TDM thoracique recherche des métastases pulmonaires. Le DC différentiel pour le CS se pose essentiellement pour le type central métaphyso-diaphysaire,qui peut simuler un infarctus osseux en raison des calcifications centrolésionnelles,certaines formes de dysplasie fibreuse, plus rarement un myélome ou une métastase osseuse. Le DC différentiel avec un chondrome bénin,en l'absence de signes évident de malignité (corticale rompue,envahissement des PM) se fera à l'étape histologique [108].

Les signes radiologiques révélant les CH sont souvent d'interprétation difficile. Dans les formes typiques,quelle que soit la localisation,la tumeur se manifeste par des images de destruction osseuse et par une masse juxta-osseuse refoulant les organes de voisinage. A la TDM,ces tumeurs se manifestent par des zones hypodenses envahissant les tissus mous,qui prennent le contraste. A l'IRM, elle est en hyposignal T1 et en hypersignal T2.L'IRM permet surtout de bien étudier l'envahissement des PM[27,109].

L'aspect habituel des TCG est celui d'une ostéolyse de siège épiphysaire qui peut être pure ou en nid d'abeille selon l'agressivité de la tumeur [83].Le caractère malin de la lésion ne pourra être affirmé uniquement en se basant sur la radiologie standard. Des signes d'agressivité comme la rupture corticale ou l'envahissement des PM peut se voir dans les TCGm comme dans les TCG bénignes ou récidivantes [17].

Contrairement aux autres TOMP, l'ANG osseux n'a pas de caractéristiques radiologiques spécifiques,ces tumeurs peuvent être solitaires ou multiples, vu la vascularisation ascendante des cellules cancéreuses . Les lésions sont généralement très destructrice et peuvent croître rapidement sans laisser le temps à une RP de s'installer. Elles peuvent être excentriques et purement lytiques ou mixtes .La destruction complète de la corticale avec extension dans les tissus mous peut être présente dans les lésions de haut grade. Certaines lésions, notamment de type multicentrique,peuvent avoir un aspect en bulle de savon [31,110].

2.2- Apport de la biologie

Les examens biologiques sont rarement perturbés dans les OS. Tout au plus, on note parfois une accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation de la protéine C réactive et des phosphatases alcalines sériques [111]. Dans les CS, ils sont strictement normaux [112]. Le syndrome inflammatoire biologique est quasi constant dans les SE. Des données biologiques sont utilisées dans la surveillance et constituent des éléments pronostic. Le taux de LDH sanguin circulant et le taux d'hémoglobines sont inversement corrélés à la survie sans récurrence [113].

3. Démarche diagnostique: [87, 114]

Le DC des TOMP est anatomo-radio-clinique. Son approche est statistique. Les manifestations cliniques (douleur et masse) sont peu spécifiques. D'autres paramètres comme l'âge et le siège de la lésion représentent les fondements du raisonnement diagnostique. L'âge est un élément très utile. Avant 5 ans, une tumeur maligne osseuse est souvent une métastase de neuroblastome, entre 5 et 20 ans, un OS ou un SE, après 40 ans une métastase ou un myélome. L'analyse du siège de la lésion se fait en fonction de sa situation (Figure 81) :

- sur le squelette axial ou périphérique
- sur un os plat ou long,
- du siège longitudinal : diaphyse, métaphyse, épiphyse
- du siège transversal : médullaire, cortical et juxtacortical sur l'os long .

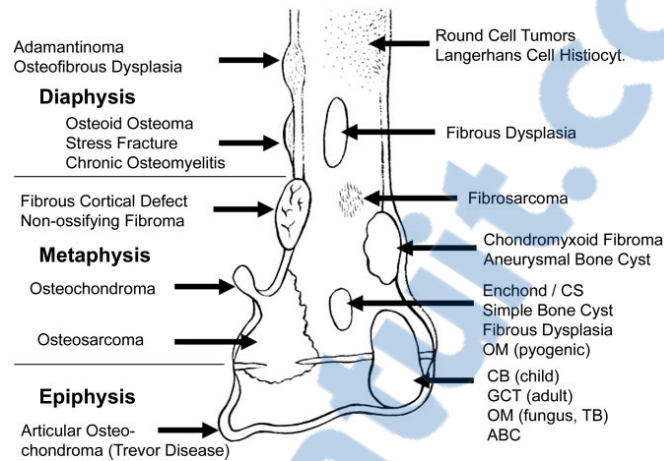


Figure 81: Distribution des tumeurs osseuses sur les os long [115]

La taille et l'axe de la tumeur sont également pris en considération : au moment de sa découverte, une tumeur de moins de 6 cm de diamètre principal est presque toujours bénigne. L'inverse n'est pas vrai. Les lésions malignes sont rarement centrées sur l'os, comme le kyste osseux simple, plus souvent excentrées.

Le reste des critères radiologiques de malignités comme la rupture corticale ou l'envahissement des PM sont également recherchés. Le radiologiste doit alors diagnostiquer sur les clichés standard, première étape indispensable, les lésions qui n'ont pas besoin de preuve histologique : fibrome non ossifiant, desmoïde cortical, dysplasie fibreuse, exostose, chondrome, angiome, kyste osseux simple, et myosite ossifiante. Si le DC est difficile parce que l'os est difficile à analyser, une TDM est réalisée. Elle permet d'analyser au mieux les os plats et courts, la matrice (petites calcifications, densité liquidienne ou grasseuse), les lyses corticales limitées ou l'envahissement débutant des parties molles et les petites appositions périostées. Le bilan d'extension locale et à distance doit être au mieux pratiqué avant la biopsie. Le bilan d'extension local est basé sur l'IRM. Le bilan d'extension à distance repose sur la scintigraphie

osseuse et la TDM thoracique pour la détection des métastases pulmonaires. Néanmoins, les nodules détectés en scanner ne sont pas toujours malins, et il manque des critères de certitude pour les caractériser. La TEP est en évaluation, mais est peu performante sur les nodules infracentimétriques.

L'arbre décisionnel synthétisant la conduite diagnostique d'une tumeur osseuse est illustré par la figure 82.

4. Etude Anatomopathologique :

4.1 – Matériel et méthodes de l'étude : [116]

4.1.1 – Biopsie osseuse :

La biopsie est une procédure préliminaire de routine dans l'évaluation de toute lésion tumorale osseuse, dont la nature bénigne ou non évolutive n'est pas évidente. Le but est de fournir au pathologiste un matériel suffisant, avec les renseignements cliniques et l'imagerie, pour aboutir à un DC de certitude.

La biopsie doit permettre:

- La définition de la nature bénigne ou maligne de la lésion, et du type histologique
- La réalisation de techniques complémentaires (IHC, biologie moléculaire, cytogénétique)

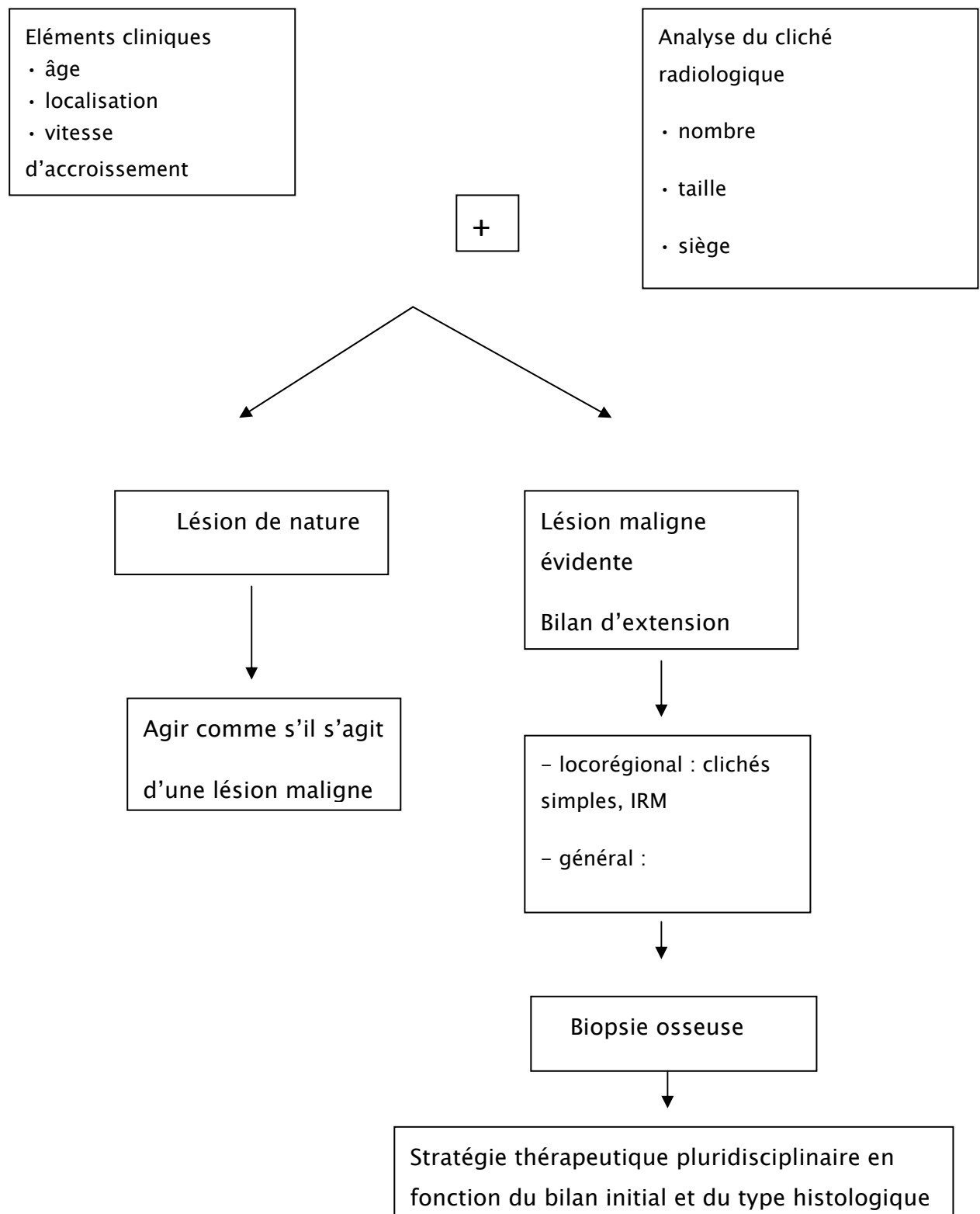


Figure 82: Démarche diagnostic devant une lésion osseuse suspecte de malignité [87]

- L'étude des marqueurs de facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique, et du PC.

A. Modalités :

Les modalités sont décidées en comités de concertation pluridisciplinaire (CCP). Le prélèvement biopsique doit être :

- ◆ Représentatif : au minimum de 1 à 2 cm³
- ◆ Non écrasé par la pince, non coagulé par le bistouri électrique
- ◆ doit se faire en périphérie de la tumeur en évitant le centre souvent nécrosé
- ◆ doit intéresser toutes les zones d'aspect radiologique différent
- ◆ prélèvement des PM quand elles sont atteintes (1, 2, 4)

Les renseignements cliniques sont indispensables au pathologiste : âge, sexe, ATCD du patient, siège et profondeur de la lésion, symptômes et évolutivité, TTT préalable, comptes rendus d'examens complémentaires.

Le matériel biopsique ne doit pas être partagé sur plusieurs laboratoires. Ces tumeurs sont souvent hétérogènes, chaque fragment peut contenir une composante différente. De ce fait en cas de partage entre plusieurs laboratoires chacun des pathologistes peut formuler un DC différent. Tout prélèvement doit être adressé à une seule structure anatomo-pathologique qui se chargera de communiquer les blocs pour un autre avis en cas de difficulté diagnostique.

B. Technique :

Biopsie chirurgicale: à ciel ouvert

- Technique de base : résultats concluants : 96 %
- Abord direct : l'imagerie peut guider le choix du site ainsi que la voie d'abord
- Incision longitudinale : selon l'axe du membre
- Eviter le garrot et dans tous les cas la bande d'Esmarch

- o Tenir compte de la CHX d'exérèse prévue ultérieurement
 - o Sans dissection ni décollement, en préservant de futurs lambeau
 - o Sans contaminer un autre compartiment, Importance de l'hémostase
 - o Si un drainage est nécessaire, l'extérioriser par la cicatrice
 - o Examen extemporané : vérification de la qualité des tissus prélevés
 - o Respecter la stérilité de la pièce dans l'éventualité d'une étude cytogénétique
 - o Examen bactériologique doit être systématique biopsie à l'aiguille fine :
 - prélèvement cytologique
 - confirmation d'une récurrence locale ou métastase
- biopsie au trocart :
- o dans les lésions du rachis
 - o guidée par la TDM ou l'échographie
- o Avantages : moindre coût, moindres complications
- o Résultats concluants : 54 – 84 %

C. Conditions :

La réalisation doit se faire dans un centre spécialisé par le chirurgien qui aura la responsabilité du TTT. La biopsie doit avoir un trajet unique en raison du risque de dissémination en cas de tumeur maligne. Le pathologiste n'est pas tenu à porter un DC en l'absence d'un document radiologique, car un même aspect histologique peut correspondre à plusieurs lésions bénignes ou malignes et le DC se fait en corrélation avec les données cliniques et radiologiques. Tout prélèvement, doit être fixé immédiatement dans du formol à 10% (un

volume de formol pur pour 9 volumes d'eau) afin d'éviter son autolyse et préserver la qualité de son analyse morphologique.

4.1.2. Examen anatomopathologique définitif (standard):

Réalisé sur pièce d'exérèse, il a pour objectif :

- o de confirmer le diagnostic
- o d'étudier la qualité de l'exérèse
- o d'analyser le degré d'extension de la tumeur
- o d'évaluer la réponse à la CHT préopératoire dans l'OS et le SE

Les pièces d'exérèse réalisées dans le cadre d'un TTT conservateur peuvent être acheminées immédiatement au laboratoire, à l'état frais sans fixation,

Il est souhaitable de faire des prélèvements pour la cytogénétique, la biologie moléculaire et la tumorothonèse.

Un document radiologique accompagnant la demande d'examen anatomopathologique est également indispensable, une radiographie standard de bonne qualité et éventuellement une TDM ou une IRM .Le siège exacte de la biopsie doit être précisé sur un schéma ou sur la radiographie.

4.2– Classification anatomopathologique des tumeurs osseuses malignes primitives :

En 2002, l'OMS a proposé une nouvelle classification des tumeurs osseuses, fondée sur des notions d'histologie, de différenciation, d'histogenèse ou d'immunohistochimie, à partir des caractéristiques cytologiques et les produits des cellules tumorales. Cette classification est reproductible et accepté par les pathologistes, les chirurgiens et les oncologues. L'encadré ci-dessous présente les grandes lignes de la classification OMS des TOMP.

4.3– Etude des entités anatomopathologiques :

4.3.1. L'Ostéosarcome : [117,118]

A. Définition :

Boyer en 1805 fut le premier à employer le terme ostéosarcome en référence à une lésion osseuse particulière et distinguée des autres affections osseuses tumorales. Selon la définition de L'OMS, l'OS ou sarcome ostéogène est une tumeur maligne caractérisée par la formation directe de tissu osseux ou ostéoïde par les cellules tumorales.

B. Données macroscopiques :

Au niveau des os longs, l'étude macroscopique corrobore et complète les notions radiologiques :

- Tumeur à point de départ médullaire, à localisation métaphysaire, parfois excentrée, de taille volumineuse.

- Destruction même réduite de la corticale constante

A la lyse massive de cette dernière correspond une extension tumorale dans les PM :

- la tumeur bute contre le cartilage articulaire mais l'articulation peut être envahie par progression dans les attaches capsulaires.

*Formes mixtes où l'ostéogenèse est intriquée à des îlots osseux résiduels ou à une calcification des plages chondroïdes.

* Formes très denses, éburnées, dites sclérosantes, réalisant un massif osseux à limites irrégulières mais nettes.

- L'extension dans les PM, parfois majeure, est moins calcifiée ou ossifiée que le contingent tumoral médullaire. Les réactions périostées sont inconstantes et peu spécifiques, elles sont intriquées à la progression tumorale qui peut les résorber progressivement.

C– Données microscopiques :

Elles sont dominées par le polymorphisme lésionnel d'une tumeur à une autre ou au sein de la même tumeur :

– Association de plages cartilagineuses tumorales souvent massives, sans structure lobulée, avec des foyers de calcification variable.

– Association de secteurs d'aspect fibrosarcomateux où l'ostéogenèse est réduite voir absente.

Classification des tumeurs osseuses malignes primitives selon

L'organisation Mondiale de la santé [1]

Tumeur cartilagineuse : Chondrosarcome

- o Central, primaire, et secondaire
- o Périphérique
- o Dedifferentié
- o Mesenchymateux
- o À cellules claires

Tumeur ostéogénique: Osteosarcome

- o osteoblastique
- o chondroblastique
- o fibroblastique
- o Télangiectatique
- o À petite cellules
- o Central de bas grade
- o Secondaire
- o Parosteal
- o Periosteal
- o Haut grade de surface

Tumeurs neuroectodermiques primitives PNET : sarcome d'Ewing

Tumeur fibrogénique: Fibrosarcome

Tumeur fibrohistiocytique: Histiocytome fibreux malin

Tumeur à cellules géantes : Tumeur à cellules géantes malignes

Tumeurs issues des vestiges embryonnaires :

Chordome

Adamantinome

Tumeurs vasculaires : Angiosarcome

Tumeurs nerveuses : schwannome malin

Tumeurs musculaires lisses : Leiomyosarcome

Tumeurs lipogéniques: Liposarcome

De multiples classifications morphologiques ont été proposées. Leur valeur est en fonction de leur reproductibilité et de leur incidence pronostique.

Deux notions méritent d'être retenues, sous réserve de la structure tumorale hétérogène :

- La ou les différenciations de la tumeur (ostéoblastiques 50%, chondroblastiques 25% et fibroblastiques 25%)
- Les anomalies cytologiques

D. Formes anatomiques :

- Formes anatomiques selon le siège :
 - o OS diaphysaire (rare)
 - o OS périosté (rare) : atteint les os longs, le contingent cartilagineux est parfois prédominant.
 - o OS parostéal ou juxta-cortical : caractérisé par son origine à la surface externe de l'os, de siège métaphysaire, rarement diaphysaire, réalise un volumineux massif osseux de près de 10 cm, son évolution est relativement lente et son PC est meilleur que celui de l'OS conventionnel.

Plus qu'aucune autre tumeur osseuse, son diagnostic nécessite la confrontation de données radiologiques, macroscopiques et histologiques.

- o OS intracortical : exceptionnel, simulant une lésion bénigne .
 - Formes anatomiques selon l'architecture :
 - o OS télangiectasique : moins de 5% des OS. Il réalise un aspect macroscopique anévrysmal, la lésion est lytique, expansive déterminant de fréquentes FP, l'identification du contingent sarcomateux parfois très réduit nécessite une analyse compétente du matériel biopsique. Le PC serait plus défavorable que celui de l'OS conventionnel mais aurait une meilleure réponse à la CHT.
 - Formes anatomiques selon la différenciation :

OS très différencié :rare,il s'observe à un âge tardif,les anomalies cytologiques sont très réduites.

- Formes anatomiques selon la cytologie :
- OS à cellules géantes : pose un problème de DC différentiel avec une TCG, histiocytosarcome,FS,certaines métastases.

OS à petite cellule : le plus fréquemment diaphysaire, son DC différentiel se fait avec le SE. Rare, il représente moins de 5 % des OS.

4.3.2. Le sarcome d'Ewing : [119]

A. Définition :

Selon la définition de l'OMS, le SE est une tumeur à cellules rondes avec des degrés variables de différenciation neurectodermique. Le terme de SE est employée pour toute tumeur dont les caractéristiques de la différenciation neurectodermique ont été mis en évidence à l'étude par la microscopie optique,l'IHC et la microscopie électronique,le terme de PNET désigne toute tumeur dont les caractéristique de la différenciation neurectodermique ont été mises en évidence par seulement une de ces méthodes.

B. Données macroscopiques :

L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur molle,friable,blanc grisatre,par place hémorragique,parfois franchement nécrotique. Ce tissu prélevé plus facilement à la curette qu'au bistouri permet la répartition immédiate pour l'examen bactériologique (systématique),les empreintes, diverses fixations et l'étude cytogénétique.

C. Données microscopiques :

La tumeur est formée de plages cellulaires délimitées par quelques travées fibreuses épaisses. Il existe un monomorphisme cellulaire. Les cellules serrées les unes contre les autres ne reproduisent aucune architecture identifiable. Elles sont arrondies ou ovalaires,ont un noyau

de même forme mais assez souvent indenté d'une profonde incisure. La chromatine finement répartie prédomine en périphérie, le cytoplasme contient de fine gouttelette de collagène. On peut observer des aspects en rosette qui pourrait faire évoquer une métastase d'un neuroblastome ou un neuroépithéliome. Il s'agit de pseudorosettes dont le centre dépourvu de fibrilles est occupé par une cellule en nécrobiose (Figure 43).

D- Formes anatomiques :

- ♦ Le SE periosteal : exceptionnel, seulement quelques cas sont rapportés dans la littérature.

Dans cette localisation, la tumeur érode la surface de la corticale, le canal médullaire est indemne.

- ♦ Le SE à grosses cellules : Dans certains cas, les cellules tumorales paraissent plus volumineuses qu'habituellement et on parle de SE à grosse cellules.

4.3.3. Le chondrosarcome : [120]

A. Définition :

L'OMS définit le CS comme une tumeur maligne qui caractérise la formation de cartilage et non de tissu osseux par les cellules tumorales.

B. Données macroscopiques :

Le CS peut être de localisation centrale (médullaire) ou périphérique. La résorption osseuse périphérique est un des éléments macroscopiques essentiels de la malignité. L'ostéolyse détermine des contours parfois lobulés, souvent mal définis. Des aspects d'ostéosclérose corticale sont fréquents, alternant avec des foyers de perméation.

- ♦ Dans sa forme centrale :
 - Réactions périostées rares, le plus souvent de type lamellaire

- Parallélisme entre l'importance et la forme des calcifications et l'évolutivité lésionnelle, calcifications en anneau des formes quiescentes, mottées, ponctuées, hétérogènes ou purement lytiques des formes évolutives.

- L'extension diaphysaire s'effectue sous forme de coulées calcifiées ou non, laissant parfois persister le spongieux.

- L'extension dans les PM est fréquente : les calcifications de tels secteurs est moindre que celle de la masse tumorale principale.

- ♦ Dans sa forme périphérique :

Le CS garde une architecture lobulée, les limites tumorales sont nettes sous forme d'une fausse encapsulation.

C. Données microscopiques :

Au sein des lobules cartilagineux, le contingent cellulaire est souvent très hétérogène d'un secteur à un autre. Certains aspects doivent être analysés :

- Cellularité importante prédominant en périphérie des lobules.
- Fréquents aspects de binucléation
- Noyaux volumineux où la chromatine est densifiée
- Nucléoles parfois proéminents
- Plus rarement cellules géantes uni ou plurinuclées.

La limite de tels lobules avec les septa conjonctifs est la zone d'accroissement. C'est à ce niveau que l'on observe l'essaimage des chondrocytes dans le tissu conjonctif. Les remaniements sont sous la dépendance de lésions nécrotiques atteignant avant tout le contingent chondrocytaire. Les lacunes déshabitées sont progressivement calcifiées. La substance chondroïde se charge également de calcifications hétérogènes. Dans les formes centrales : la tumeur détermine une ostéolyse par activité ostéoclastique, elle comble rapidement les sites de résorption, elle infiltre massivement les espaces médullaires et les systèmes haversiens corticaux. Dans les formes périphériques, l'accroissement s'effectue par refoulement

des structures de voisinage. La tumeur accolée aux structures osseuses peut secondairement les résorber de dehors en dedans. Hormis l'ostéolyse, on identifie une ostéogénèse réactionnelle souvent importante.

D. Formes anatomiques :

Quatre formes apparaissent originales par leur morphologie ou leur évolution :

- ♦ Les CS dédifférenciés: traduisent la survenue au sein d'un CS de secteurs anaplasiques, fibrosarcomateux, ostéosarcomateux, voir hystiofibrosarcomateux , à l'origine d'un bimorphisme macroscopique et histologique, ils se substituent rapidement au contingent cartilagineux.

- ♦ Les CS mésenchymateux : caractérisés par la présence de plages cartilagineuses plus ou moins bien différenciées dispersées dans un tissu « mésenchymateux » très vasculaire composé de cellules fusiformes ou arrondies.

- ♦ Les CS à cellules claires : représentent 2 à 5% des CS, surviennent chez une population jeune, de croissance lente, correspondent à des CS de bas grade, ils sont originaux par leur siège épiphysaire ou épiphyso-métaphysaire, par leur cytologie, chondrocyte volumineux au cytoplasme clarifié riche en glycogène, par la fréquence des aspects de binucléation, par la fréquence d'une ostéogénèse réactionnelle en partie responsable des calcifications radiologiques souvent massives. Des aspects chondrosarcomateux classiques peuvent survenir en cours d'évolution.

- ♦ Les CS périostés ou juxta-corticaux : ils s'observent surtout au niveau de la métaphyse ou de la diaphyse des os longs. Ils s'ont à différencier des OS périostés chondroblastiques de degré I ou II, leur évolution est relativement lente.

4.3.4. Le chordome : [27]

A. Définition :

L'OMS définit le CH comme une tumeur maligne de grade intermédiaire ou de bas grade qui se développe au dépens des reliquats embryonnaires de la notochorde.

B. Données macroscopiques :

L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur grisâtre ou bleuâtre, parfois hémorragique. La consistance est muco- gélatineuse, et friable. La taille tumorale est généralement entre 5 et 15 cm. La plupart du temps, il existe une extension aux parties molles adjacentes.

C. Données microscopiques :

Le CH est une tumeur lobulée. Les lobules sont séparés par des septa fibreux. Les cellules tumorales sont organisées en travées, en amas ou en mottes. Le stroma est abondant myxoïde. Le cytoplasme est pâle, vacuolisé, caractérisant les classiques cellules physaliphores. Les atypies nucléaires sont peu fréquentes. Les mitoses sont rares.

D. Formes anatomiques :

Le CH chondroïde : où la substance myxoïde d'aspect hyalin peut mimer le cartilage

Le CH différencié : représente avec le CH chondroïde moins de 5% des CH, il associe une composante sarcomateuse

4.3.5. Les tumeurs à cellules géantes malignes : [121]

A. Définition :

D'après la définition de l'OMS, les tumeurs à cellules géantes malignes (TCGm) correspondent à un sarcome de haut grade soit primaire, diagnostiqué en concomitance avec une TCG, soit secondaire diagnostiqué dans les suites de l'évolution d'une TCG bénigne reconnue.

B. Données macroscopiques :

Les TCGm sont caractérisées par une couleur rouge brique ou jaune chamois, elles prennent naissance au niveau des épiphyses des os longs.

C. Données microscopiques:

L'aspect histopathologique caractéristique des TCG est la présence de cellules mononuclées rondes et ovales, polygonales ou allongées associées de façon homogène avec de nombreuses cellules géantes osteoclastiques qui peuvent être de très grande taille et contenir 50 à 100 noyaux. La similitude des signes radiologiques entre TCG bénignes et malignes de l'os rend l'analyse histologique de tissu osseux essentielle pour le DC. L'échantillonnage des pièces de résection ou des biopsies doit être minutieux car un sarcome peut coexister avec une TCG bénigne [9]. L'identification d'une ossification par la mise en évidence de substance ostéoïde au sein d'une lésion osseuse évoquant une TCG à la microscopie, qui est dans sa forme bénigne une lésion purement lytique oriente vers la malignité de la lésion. La composante sarcomateuse maligne peut être par ordre décroissant celle d'un OS, d'un FS ou d'un HFM. Le DC différentiel à ce stade se pose avec toutes les lésions osseuses pouvant contenir des cellules géantes comme le kyste osseux anévrysmal, le chondroblastome, la tumeur de Brown et particulièrement avec l'OS à cellules géantes. Dans celui-ci, la composante à cellules géantes est ostéoclastique et retrouvée dans l'ensemble de la tumeur. Dans les TCGm la composante à cellules géantes est distincte, et la composante ostéosarcomateuse ne contient pas de cellules géantes (figure 83, 84)

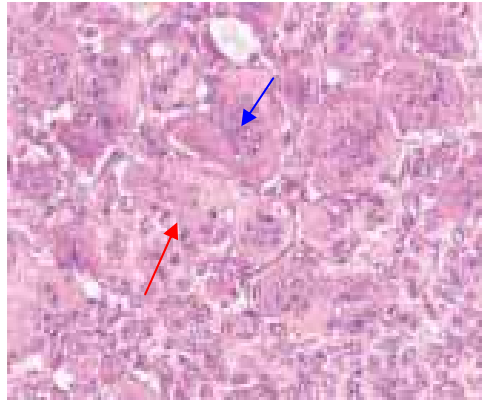


Figure 83 : Tumeur à cellule géante bénigne: (HE x200) [121]

Aspect typique avec → ostéoclastes et → cellules mononuclées ovoïdes uniformes

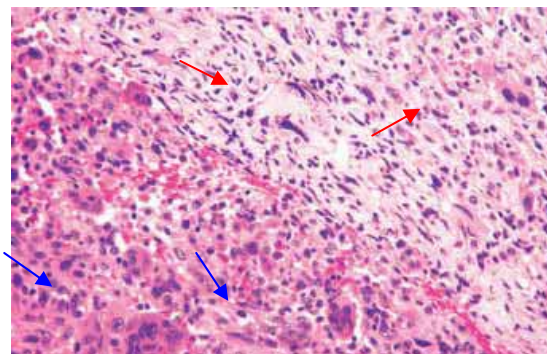


Figure 84: tumeur à cellule géante maligne : (HEx100) [121]

→ contingent de cellules mononuclées uniformes avec cellules multinuclées
et → contingent adjacent de cellules atypiques, anomalies cytonucléaires et mitoses

4.3.6. Les angiosarcomes osseux : [122,123,124]

A. Définition :

Selon la définition de l'OMS, l'Angiosarcome (ANG) de l'os est une tumeur composée de cellules tumorales qui présentent une différenciation endothéliale.

B. Données macroscopiques

Sur le plan morphologique, l'aspect est celui d'une tumeur vasculaire, de couleur blanc-nacré, généralement de consistance ferme. Des zones de nécrose sont fréquemment observées. La tumeur peut éroder la corticale et s'étendre dans les tissus mous.

C. Données microscopiques :

Dans l'ANG, les cellules tumorales forment des espaces vasculaires anastomotiques faciles à mettre en évidence par une coloration à la réticuline, avec une prolifération de cellules endothéliales dans la membrane basale, et des vaisseaux d'apparence embryonnaire. Une ostéosclérose réactionnelle peut être parfois observée. La tumeur peut être bien à peu différenciée, alors il devient difficile de la classer en tant que tumeur vasculaire (Figure 85).

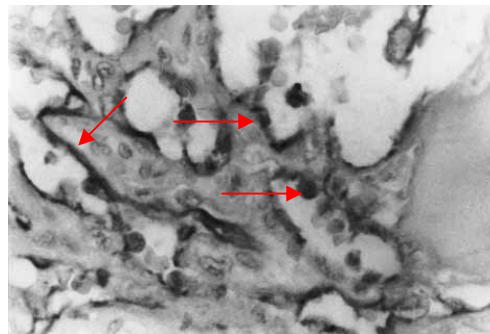


Figure 85 : Angiosarcome de l'os [123] (HE $\times 400$) canaux vasculaires

Avec → cellules endothéliales polymorphes globuleuses

5. Apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire :

Le DC des TOMP a bénéficié des progrès réalisés dans le développement de l'immunohistochimie

(IHC) et de la biologie moléculaire. Celles-ci interviennent à plusieurs niveaux :

- o Dans le DC positif : la caractérisation du profil antigénique est des fois la seule méthode pour aboutir à un DC. Exemple de l'ANG
- o Dans le DC différentiel : l'IHC permet l'identification de certaines entités telles que les carcinomes et les mélanomes métastatiques qui peuvent parfois être confondus morphologiquement avec des TOMP.
- o Dans la compréhension de la physiopathogénie et la génèse de ces cancers ce qui sous entend la mise au point de nouvelles thérapeutiques.

5.1. Apport de l'immunohistochimie [125,126]:

5.1.1. Dans le diagnostic de l'ostéosarcome :

En raison de leur rôle central dans le processus de minéralisation, certaines protéines ont un potentiel DC pour les tumeurs ostéoformatrices : la phosphatase alcaline (PAL), l'ostéonectine, et l'ostéocalcine. L'ostéocalcine est produite exclusivement par les cellules ostéoformatrices et est donc un marqueur spécifique avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 54%. L'ostéocalcine a été associée à une sensibilité de 70% et une spécificité de 100%. Il est capital de distinguer l'OS des autres sarcomes osseux (HFM, FS, SE) vu les implications thérapeutiques. La plupart des OS exprime la vimentine et, selon certains auteurs, certaines tumeurs exprimeraient focalement la cytokératine et la desmine, bien que ces résultats n'aient pas été largement confirmés. Les protéines de la matrice osseuse (ostéocalcine, phosphatase alcaline PAL, et ostéonectine) sont exprimées dans les OS ; toutefois, leur présence a également été détectée dans les CS, le SE, FS, et l'HFM. Des précautions doivent être prises dans l'interprétation de l'expression localisée d'une variété de marqueurs (la PS-100, l'actine, l'antigène de membrane épithéliale) qu'on retrouve parfois dans des OS typiques. L'OS chondroblastique et le CS ne peuvent être distingués par l'IHC. La valeur de l'expression du CD31 ou CD34 dans le DC différentiel entre OS télangiectasique et ANG reste à confirmer.

Les différents types de collagène présent dans la matrice osseuse sont également produites par d'autres tumeurs et n'ont donc aucune application dans le DC différentiel. Cependant, de récentes études suggèrent que le gène calponine de base, un gène de différenciation du muscle lisse qui code pour une protéine liant l'actine impliquée dans la régulation de la contractilité du muscle lisse, est exprimée dans les OS. Cette expression aurait des implications pronostiques favorables.

L'OS à petite cellule est celui qui bénéficie le plus de l'apport de l'IHC . Le DC de cette entité est difficile en raison de la rareté de la substance ostéoïde et la ressemblance avec d'autres tumeurs à petites cellules rondes.

5.1.2. Dans le diagnostic du sarcome d'Ewing :

Les SE expriment la vimentine et parfois la cytokératine et la protéine gliale fibrillaire. Les antigènes liés à la différenciation neuroectodermique tels que la neurone spécifique éolase (NSE), la PS-100, et le CD 57 sont exprimés dans de nombreux cas. La protéine codée par le gène MIC-2 (CD99), détectés par des anticorps HBA 71, P 30/32, et O13, est présente dans plus de 95% de SE / PNET et a été considérée comme un marqueur utile voir indispensable pour le DC immunohistochimique des SE / PNET. Toutefois, certains rhabdomyosarcomes, lymphomes, et carcinomes neuroendocrines, ainsi que la composante mésenchymateuse à petites cellules des CS l'expriment également.

5.1.3. Dans le diagnostic des chondrosarcomes :

Peu de choses sont connues sur la biochimie de la matrice et la différenciation cellulaire dans les tumeurs chondrogéniques. Les chondrocytes non tumoraux expriment généralement la vimentine, la PS-100, et le collagène de type II. Les chondrocytes tumoraux conservent habituellement l'expression de la vimentine et de la PS-100 .Les tumeurs malignes du cartilage ne semblent donc pas avoir de profil antigénique spécifique .Des marqueurs de prolifération comme c-erb B2 ne sont pas observés dans le cartilage normal ou le chondrome, mais sont

fréquemment observés dans les CS, ce qui suggère qu'ils pourrait être utiles pour prédire le comportement de la lésion. Les CS peuvent également exprimer le CD 57 et la NSE . Bien que l'IHC ne contribue pas à la distinction entre un CS et le reste des tumeurs cartilagineuses, elle est utile dans la distinction avec le chordome qui exprime l'antigène de membrane épithéliale, les cytokératines, et parfois le CEA. L'expression des cytokératines est également utile dans la distinction entre les carcinomes métastatiques et le CS à cellules claires.

5.1.4. Dans le diagnostic des chordomes :

Les caractéristiques morphologiques des CH, bien que caractéristiques peuvent être difficiles à distinguer de celles du carcinome à cellules rénales, du CS myxoïde extraosseux, de l'adénocarcinome à cellules en bague à chaton, et d'une variété d'autre tumeurs à cellules claires. L'expression des cytokératines (CK) est utile pour distinguer les CH des CS. Les CH expriment toujours les CK8 , et CK19, et presque toujours les CK5. Ils n'expriment jamais les CK7 et CK20. Les CK ne sont jamais exprimées par les CS du squelette. Les CK8 et CK19 peuvent être exprimés par le CS myxoïde extraosseux , une tumeur qui pose toujours le DC différentiel avec les CH. L'HBME-1, est fortement exprimé par les CS squelettiques et le CH , mais n'est presque jamais exprimé dans le carcinome rénal ou colorectal. Ces derniers n'expriment pas également la CK5 . Le CH exprime aussi régulièrement la NSE et, focalement, la synaptophysine, mais n'exprime jamais la chromogranine. Les adénomes hypophysaires qui font partie des DC différentiels des CH du clivus, expriment régulièrement le spectre complet des marqueurs neuroendocrines et diffèrent du CH par l'absence d'expression des CK8 et CK 19. L'immunohistochimie est particulièrement utile dans le DC des CH en cas de petites biopsies qui offrent un matériel insuffisant pour l'étude morphologique.

5.1.5. Dans le diagnostic des tumeurs à cellules géantes :

Généralement, les ostéoclastes néoplasiques des TCG et les cellules géantes du granulome inflammatoire n'expriment pas le CD45, tandis que les cellules géantes d'origine

histiocytaire et les ostéoclastes expriment le CD68 et le CD45. Bien que la TCG de l'os soit bien reconnue avec ses caractéristiques cliniques et histopathologiques spécifiques, l'histogenèse des cellules tumorales, en particulier de la population mononucléaires, est encore débattue. Il s'agit d'une lésion rare caractérisée par une infiltration de la tumeur par des macrophages, cellules précurseurs des ostéoclastes et des cellules géantes de type ostéoclastique. Les transcrits du gène de la MCP-1, protéines du chimiotactisme des monocytes, sont détectés dans toutes les TCG au niveau du cytoplasme. Ceci suggère que le recrutement de cellules CD68 + de type macrophage peut être dû à la production de MCP-1 par les monocytes du stroma des cellules tumorales. Ces cellules CD68 + peuvent provenir du sang périphérique et auraient la capacité de se différencier en ostéoclastes au sein de la tumeur. Les cellules mononucléées du stroma expriment l'actine musculaire (HHF35) et l'actine musculaire lisse alpha-, tandis que les ostéoclastes comme les cellules géantes coexpriment fortement l'actine musculaire et le CD68 mais n'expriment pas l'actine musculaire lisse alpha. Ces résultats suggèrent une origine myofibroblastique des TCG. Néanmoins, l'histogenèse vraie de la population cellulaire, ainsi que les implications de ces résultats pour le DC des TCG à cellules restent à valider.

5.1.6. Dans le diagnostic de l'angiosarcome :

L'ANG est une maladie rare. Les caractéristiques clinicopathologiques, immunohistochimiques et ultrastructurales ne sont pas bien définies. Les ANG expriment fortement la vimentine et, au moins focalement, le factor VIII-related antigen. L'antigène CD34 est détecté dans 74% des cas et les cytokératines dans 35% des cas. L'antigène de membrane épithéliale, la protéine S-100, et l'HMB45 ne sont généralement pas exprimés. 55% des tumeurs contiennent des agrégats intracytoplasmique de laminine. L'actine musculaire lisse alpha est exprimée dans 24% des tumeurs. Les ANG ont un mauvais PC si plus de 10% des cellules expriment le MIB-1, un marqueur de prolifération.

Le tableau XXXXXIII reprend les différents types de marqueurs immunohistochimiques caractérisant les TOMP. Le tableau XXXXXIV représente les différents marqueurs utilisés en IHC dans le DC différentiel des proliférations malignes à cellules rondes.

Tableau XXXXXIII: Profil immunohistochimique des tumeurs osseuses malignes primitives

	OS	SE	CS	TCG	ANG	HFM	CH
Vimentine	+++	+++	+++				
Desmine	+/- expression focale						
Cytokératines	+/- expression focale	+/-					+++
CD99		+++	+/- CS mésenchymateux				
glial fibrillary protein		++					
Epithelial membran antigène	+/- expression focale						+++
S-100 Protein (PS-100)	+/- expression focale	++	+++				
CD 57			++				
Synaptophysine		++					
Neuron specifique enolase (NSE)		++	++				
CD45				+++			
muscle actin (HHF35)				+++			
Alpha smooth muscle actin				+++			
CD 31	+/- OS télangiectasique				+++		
CD 34	+/- OS télangiectasique				+++		
CD 68						+++	
MIC-2 Gene Product (CD99)							
PAL	+++						

Les tumeurs osseuses malignes primitives: aspects anatomocliniques et évolutifs

Osteonectine, Osteocalcine, collagène	+++		+++				
c-erb B2			+++ Facteur PC				
CEA							++
MIB-1					++ acteur PC		

Tableau XXXXIV: Antigènes utilisés dans le diagnostic différentiel des tumeurs à cellules rondes

	Vimentine	Keratine	Desmine	NF	LCA	NSE	CD57	O13	PS-100
OS à petite cellules	+	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	-	+
CS	+	-	-	-	-	+	+	-	+
Neuroblastome	+/-	-	-	+	-	+	+/-	+/-	+
Carcinome neuroendocrine	-	+	-	-		+	+	-	+/-
Rhabdomyosarcome	+	+/-	+	-	-	+	+/-	-	+/-
Lymphome	+/-	-	-	-	+	-	-	-	-
SE/PNET	+	+/-	-	+/-	-	+/-	+/-	+	+/-
NF = neurofilament protein LCA = leukocyte common antigen NSE = neuron-specific enolase									

5.2. Apport de la biologie moléculaire :

Certaines TOMP comme le SE et l'OS sont associées à des altérations géniques [2,33,34]. Les avancées récentes réalisées dans la compréhension de la biologie moléculaire des TOMP représentent un paradigme pour l'application de la biologie de base des cancers dans la

gestion clinique de la maladie. Ainsi La mise en évidence des aberrations géniques et des réarrangements moléculaires spécifiques de chaque tumeur, qui sont responsables du dérèglement de la fonction des modes de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire a trouvé son application dans le DC positif, la définition du PC, et le choix des cibles thérapeutiques et parfois la prédiction de la réponse thérapeutique pour chaque tumeur[127]. Des études récentes indiquent que l'OS affiche un large éventail de modifications génétiques et moléculaires associant délétions, mutations, réarrangements de régions chromosomiques, inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, et dérèglement des grandes voies de signalisation[128]. Toutefois, à l'exception de la p53 et / ou des mutations du gène RB, la plupart des modifications ne sont pas constamment détectées dans la majorité des OS. Grâce aux progrès réalisés dans les connaissances sur la biologie des cellules souches, l'OS est aujourd'hui considéré comme une maladie causée par l'interruption de la différenciation ostéoblastique des cellules souches mésenchymateuses par des phénomènes et des événements épigénétiques [129,130].

La famille des tumeurs d'Ewing comprend le SE classique des os et des tissus mous, les PNET, la tumeur d'Askin, et d'autres variantes moins fréquentes. La famille des cancers reliés au SE est caractérisée par une translocation entre les chromosomes 11 et 22. Ce groupe de tumeurs est définie par la présence constante de translocations entre les chromosomes 11 et 12, plus spécifiquement entre les gènes EWS et des sous types du facteur de transcription ETS, principalement FLI1 et ERG. Cela aboutit à un chromosome 22 remanié, dans lequel est localisé un oncogène chimérique: EWS/ Fli-1. La protéine EWS/Fli-1 joue un rôle important dans la transformation des cellules d'Ewing. Ces fusions, qui sont toujours présentes et caractéristiques de la tumeur, interfèrent dans le contrôle de la transcription de plusieurs gènes cibles, en grande partie inconnus, mais essentiels à la prolifération et la différenciation cellulaire. Elles permettent de diagnostiquer et classer les tumeurs à petites cellules rondes, de déterminer leur PC, de détecter les micrométastases et de surveiller la maladie résiduelle. Les altérations moléculaires secondaires, qui comprennent les mutations des gènes du cycle cellulaire de réglementation, ne

sont pas spécifiques de la tumeur, mais sont liés à sa prolifération et peuvent avoir une valeur pronostique. Elles sont également des cibles thérapeutiques potentielles. Ainsi la zone de la fusion au niveau de l'ARNm codant pour EWS/Fli-1 est une cible spécifique pour des stratégies antisens. Elle n'est en effet présente que dans les cellules de la tumeur. La famille des tumeurs d'Ewing est un excellent modèle de l'application des connaissances en biologie moléculaire des tumeurs dans la PEC clinique des patients [131,132,133,134].

IV. TRAITEMENT :

1. Chirurgie : [135,136,137,138,139]

1.1 – Principe du traitement chirurgical :

L'objectif et l'enjeu du TTT chirurgical en matière de TOMP est de concilier entre la préservation d'une fonction adéquate du membre, et la préservation de la survie du patient. Dans le passé, l'amputation était la principale forme de TTT chirurgical d'une TOMP. La survie de ces patients n'excédait pas 11% à 18 mois. Actuellement, la meilleure compréhension de la physiopathologie des TOMP, l'amélioration des techniques d'imagerie et particulièrement l'introduction de l'IRM, l'initiation de la CHT systémique en préalable à l'intervention chirurgicale, l'amélioration des compétences chirurgicales et des avancées en génie biomédical ont révolutionné la gestion des TOMP. À l'heure actuelle 85% des patients sont candidats à une CHX conservatrice et la survie se situe entre 60% et 92% .

2.2– Options chirurgicales :

♦ La chirurgie conservatrice :

La Chirurgie conservatrice des membres est actuellement le gold standard du TTT chirurgical dans les sarcomes osseux. Elle consiste en une résection première de la tumeur

avec des marges saines et par la suite une reconstruction du défaut osseux. Le but de cette CHX est de préserver le membre sans compromettre la survie du patient. La CHX conservatrice offre autant de chances de guérison que l'amputation. Simon [135] a montré dans un essai contrôlé randomisé que l'amputation n'offre aucun avantage de survie sur la CHX conservatrice du membre. Cependant, le risque de récurrence locale (RL) est plus important sans preuve démontrée d'un éventuel impact sur la survie globale (SG). Le risque de RL est directement lié à la marge d'exérèse et à la nécrose tumorale après CHT. Picci [135] a montré que chez les patients avec des marges d'exérèse économiques et moins de 90% de nécrose tumorale après la CHT, le risque de RL est élevé et peut aller jusqu'à 30%. Idéalement, la pseudocapsule tumorale ne doit pas être rompue et une marge d'au moins 1 cm doit être obtenue. Une CHX intralésionnelle ne devrait pas être effectuée en cas de sarcomes osseux de haut grade vu le risque élevé de RL même si le patient reçoit une RTH ou une CHT péri-opératoire. Elle peut être proposée pour les CS de bas grade, où on réalise un curetage intralésionnel avec utilisation d'un adjuvant (phénol, méthacrylate de méthyle, ou faisceau d'argon) cependant un faible taux de RL a été rapporté. La capacité de prédire l'efficacité de la CHT néoadjuvante permettrait une meilleure planification de l'acte chirurgical quant à la décision d'opter pour un TTT radical, et la gestion des marges d'exérèse. L'efficacité de la CHT néoadjuvante est généralement appréciée après la réalisation de la CHX, en évaluant le pourcentage de nécrose tumorale sur la pièce. Des tentatives d'identifier la nécrose tumorale après CHT en utilisant l'IRM de contraste dynamique ne sont toujours pas validées. La TEP aurait une meilleure efficacité dans cette indication. Plusieurs facteurs doivent être considérés dans l'indication d'un TTT chirurgical conservateur :

- ♦ le type histologique de la tumeur, sa taille, sa localisation, la proximité des structures neuro-vasculaire
- ♦ la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante
- ♦ la morbidité de la procédure chirurgicale

Le patient doit être impliqué dans la prise de décision. Des informations sur le type de reconstruction utilisé, le résultat fonctionnel et esthétique attendu et les risques et les

complications éventuelles de l'acte doivent être délivrées et acceptées par le patient. La CHX conservatrice est plus difficile et délicate chez l'enfant où la demande de la part des parents et du patient d'un résultat fonctionnel et esthétique performant est plus importante avec un défi supplémentaire dans la reconstruction osseuse en raison de la croissance continue. Les localisations les plus fréquentes étant le fémur distal, le tibia et l'humérus proximaux, La résection de la tumeur implique souvent l'excision de la plaque de croissance et donc une perte de la croissance.

♦ La reconstruction par prothèse :

La CHX moderne de reconstruction par endoprothèse a été introduite dans les années 1970. Actuellement, elle est devenue une méthode efficace de reconstruction grâce à une variété de prothèses. Les premières conceptions intéressaient le genou. Une prothèse à charnière simple a d'abord été mise au point, plusieurs modifications ont été apportées par la suite. Les plus importantes sont l'utilisation d'une charnière pivotante et l'utilisation d'implants qui se lient à l'os ce qui empêche le desserrage. Chez les enfants, en raison de la croissance osseuse, on utilise des endoprothèses extensibles. La technique d'allongement minimal invasif basée sur un mécanisme de vis permet un allongement fiable de l'os mais le risque d'infection est important. Ce risque est moindre avec les prothèses dotées de mécanisme d'allongement non invasif. L'allongement peut être fait sans anesthésie, en ambulatoire. L'inconvénient majeur est la présence d'un aimant qui rend impossible la surveillance du cancer par l'IRM pour la détection d'une éventuelle récurrence. Les complications de l'endoprothèse extensible comprennent l'infection, le relâchement, la raideur, la subluxation articulaire, les inégalités de membre, la rupture de l'implant, le descellement de la prothèse et la fracture périprothétique. Plusieurs de ces complications peuvent être évitées par une bonne kinésithérapie. L'infection est la complication la plus grave. Son incidence est de 13% à 10 ans. Elle est dépendante du site, la partie proximale du tibia ayant la plus haute incidence.

♦ La reconstruction biologique l'Autogreffe :

Les greffes de la fibula vascularisée sont couramment utilisées dans la reconstruction des défauts osseux après résection des sarcomes osseux, spécialement chez les enfants. Elles sont principalement utilisées pour remplacer les défauts diaphysaires au niveau du membre supérieur. Pour le membre inférieur, la fibula n'est pas assez solide pour supporter le poids du corps, le risque de fracture est élevé. Les allogreffes en combinaison aux autogreffes sont souvent utilisées dans un but de renforcement de la solidité de la reconstruction. Des tentatives ont été faites pour maintenir la croissance épiphysaire chez les enfants par la greffe du péroné tout en maintenant l'approvisionnement en sang de l'épiphyse dans la reconstruction de l'humérus proximal et le radius distal. Une autre option est d'utiliser l'os malade après stérilisation de la tumeur. Cette technique a été utilisée avec succès dans le TTT de l'OS et du SE du pelvis. L'os de la tumeur est excisée avec une grande marge. La composante des tissus mous est retirée puis l'os est stérilisé par irradiation extracorporelle, par micro-ondes ou pasteurisation. Ensuite, l'os est réimplanté dans le défaut.

L'Allogreffe :

L'allogreffe à partir d'une banque d'os peut être utilisée dans la reconstruction en fonction de la disponibilité de cette structure. Le tissu osseux n'étant pas vivant, il offre un bon support structurel, mais n'a aucune fonction ostéoinductrice. Ils peuvent être utilisés comme intercalaires, en combinaison avec une prothèse ou un greffon vascularisé du péroné.

♦ La Distraction osseuse :

Si la plaque de croissance n'est pas envahie par la tumeur il est possible de la conserver, elle agit comme une barrière naturelle, d'où l'intérêt de la distraction qui permet d'allonger l'os à ce niveau. La tumeur et l'os nouvellement formé sont excisés et remplacés par un allogreffe. Une bonne réponse à la CHT néoadjuvante est essentielle pour toutes les techniques de reconstruction biologique. Teplyakov a rapporté un taux de RL de 70% chez les patients qui

ont subi une distraction osseuse avec une mauvaise réponse à la CHT.

♦ La plastie par rotation :

La plastie par rotation a été décrite pour la première fois par Borggreve pour le TTT d'un membre raccourci et d'un genou ankylosé après une tuberculose. Cette technique a ensuite été adoptée pour la reconstruction des défauts osseux autour du genou comme alternative à l'amputation. Après l'exérèse de la partie distale du fémur comportant la tumeur, l'extrémité inférieure de la jambe est attachée au fémur restant grâce à une rotation de 180°. Ainsi, la cheville se comporte comme un genou. Winkelmann a rapporté son expérience avec 134 patients. Il y avait de très bons résultats fonctionnels avec la plupart des patients qui sont devenus en mesure de participer à des activités sportives. Peu de complications ont été rapportées, sept complications vasculaires, deux infections profondes, quatre pseudarthroses, deux paralysies des nerfs permanents et cinq fractures. Cette technique a été utilisée pour reconstruire le membre inférieur après exérèse totale du fémur. Les condyles du tibia sont placés dans la hanche. Le principal inconvénient de la plastie par rotation est l'aspect esthétique difficile à accepter des fois par le patient.

♦ L'amputation :

En cas de non faisabilité de la CHX conservatrice : marges de sécurité insuffisantes, siège délicat, l'amputation est une option chirurgicale valable. La principale complication est la douleur, notamment le membre fantôme et l'infection. Une hémostase minutieuse est nécessaire lors de la réalisation du geste. La règle pour le membre supérieur est d'amputer le plus bas possible. Les amputations au dessous du genou pour le membre inférieur ont un meilleur PC fonctionnel en raison de la conservation de l'articulation. Le choix de la technique dépend de facteurs tels que la présence d'une incision de biopsie et l'emplacement de la tumeur par rapport aux tissus mous qui serviront dans la couverture. Des membres prothétiques sont disponibles avec de bons résultats fonctionnels surtout pour une amputation distale.



Figure 86: Ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia (A et B), traité par résection large avec marges d'exérèse saines, reconstruction composite par allogreffe et endoprothèse (C et D) [136]

2. Chimiothérapie

2.1. Place de la chimiothérapie :

La place de la CHT dans la PEC thérapeutique des sarcomes osseux est capitale. Son rôle est actuellement avéré pour les OS et les SE en adjuvant ou en néoadjuvant à la CHX ou la RTH. Le CS est par contre chimiorésistant, l'utilisation de la CHT dans le TTT est limitée.

2.2. Indications de la chimiothérapie :

» Dans l'ostéosarcome : [22,139,140,141,142,143,144]

– Traitement de la maladie localisée :

À l'heure actuelle, la CHT néoadjuvante avec une CHX conservatrice suivie d'une CHT adjuvante est le standard de la PEC thérapeutique des OS localisé. Avant l'institution de la CHT, une maladie métastatique se développait chez 80% à 90% des patients ayant subi une

résection chirurgicale curative avec ou sans RTH, le taux de survie à 5 ans était inférieur à 20%. Dans les années 1980, les essais cliniques randomisés concernant la CHX seule versus CHX et CHT dans les OS résecables ont montré que l'ajout de la CHT péri-opératoire a conduit à une amélioration significative dans les taux de survie sans récurrence. Des essais randomisés récents ont montré que l'utilisation des nouveaux protocoles de CHT donnait un taux de survie à 5 ans d'environ 70%. Les bénéfices de la CHT néoadjuvante administrée dans l'OS sont :

- L'éradication précoce des micrométastases
- La facilitation de la prise en charge chirurgicale conservatrice
- Une diminution des douleurs
- Une diminution du volume de la tumeur
- La perte du caractère inflammatoire
- Une meilleure limitation de la masse tumorale par rapport aux tissus sains
- Elle permet de commencer la rééducation avant la chirurgie
- Elle améliore les conditions locales du membre et accorde aux chirurgiens le délai nécessaire pour préparer l'intervention.

L'examen anatomopathologique de la tumeur réséquée après CHT permet d'évaluer les effets de celle-ci. La réponse à la CHT néoadjuvante est devenue le plus important facteur prédictif de la survie. La médiane de survie des patients qui ont un OS avec plus de 90% de nécrose tumorale dans la pièce de résection est d'environ 90% à 5 ans. Un essai thérapeutique nord-américain multi-institutionnel (MIOS) a démontré l'efficacité de la CHT adjuvante dans les OS, puisque la survie sans rechute à 6 ans des patients recevant de la CHT était de 61 %, contre 11 % pour les patients qui n'en avaient pas reçu. Les principales drogues utilisées sont le méthotrexate fortes doses et l'acide folinique en association avec la doxorubicine, l'ifosfamide, et les sels de platine. La combinaison de base repose sur l'association doxorubicine-cisplatine, le reste des drogues permet d'améliorer l'efficacité.

La toxicité à moyen et long terme de cette CHT est importante :

- ♦ Azoospermie : 100% des patients qui ont reçu une dose totale d'ifosfamide > 75 g/m²
- ♦ Insuffisance rénale subclinique : 48% des patients traités avec des doses élevées d'ifosfamide
- ♦ hypoacousie : 40% des patients traités par le cisplatine
- ♦ Un cancer secondaire (2,1%)
- ♦ Cardiomyopathie (1,7%)

– Traitement de la maladie métastatique :

L'OS est métastatique chez environ 20% des patients au moment du DC. Le sarcome diffuse essentiellement par voie hématogène. Les poumons sont le site le plus fréquent de (60% des métastases) .Les patients avec des lésions pulmonaires métachrones sont initialement candidats à une CHT néoadjuvante agressive puis à une résection ultérieure de la tumeur osseuse ,ce qui entraîne des taux de survie sans récidence de 20% à 30% .La présence de métastases multiples est associée à un mauvais PC. Dans une étude de 202 patients pédiatriques et adultes présentant des métastases pulmonaires au moment du diagnostic d'OS,la présence de plus de 5 lésions métastatiques (qui a été rapporté chez 91 patients) était associée à une SG à 5 ans de 19%.

» Dans le sarcome d'Ewing : [22,140,142,146,147,148,149]

– Traitement de la maladie localisée :

L'objectif de la CHT néoadjuvante dans le SE localisé est de traiter les micrométastases présentes chez la plupart des patients au stade précoce de maladie. Un taux de SG à cinq ans de 50% à 72% a été rapporté chez les patients traité par une CHT néoadjuvante. Les molécules utilisées sont :

- ♦ **CHT intensive** : doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, et dactinomycine en alternance avec l'étoposide et ifosfamide

- ♦ doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, et dactinomycine

La CHT intensive donne de meilleurs résultats au prix d'une toxicité plus importante qui reste acceptable. Dans un essai randomisé portant sur 398 patients présentant un SE localisé, un taux de survie à 5 ans de 72% a été obtenu avec la CHT intensive, comparativement à 61% chez les patients traités avec un régime moins intense qui ne contient pas l'ifosfamide et l'étoposide ($P=0,01$). Les mêmes conclusions ont été rapportées par l'étude de l'Ewing sarcoma intergroup (60 % vs 24% pour la survie sans récidence à 5 ans).

– Traitement de la maladie métastatique :

Un sarcome d'Ewing métastatique est retrouvé chez 15% à 35% des patients nouvellement diagnostiqués. Le TTT repose sur l'administration d'une CHT intensive puis une CHX d'exérèse ou une RTH en cas de bonne réponse à la CHT. La toxicité à moyen et long terme de cette CHT comprend:

- ♦ Le syndrome myélodysplasique et myéloïde aigue
- ♦ La leucémie
- ♦ L'hématurie avec l'ifosfamide (~ 12% d'incidence)
- ♦ L'encéphalopathie : Somnolence légère, hallucinations, coma
- ♦ L'insuffisance rénale chronique : incidence de 6%
- ♦ La cystite hémorragique : traitée par mesna en intraveineux et

hyperhydratation

» Dans le chondrosarcome [22,139,141,149]:

Le chondrosarcome est réputé être une tumeur chimiorésistante, cependant des essais récents avec le docetaxel hebdomadaire pour le sous type mésoenchymateux ont donné des résultats prometteurs.

3. Radiothérapie :

3.1. Place de la radiothérapie [22,139,150]

Le TTT des TOMP a beaucoup évolué ces dernières décennies, et la place de la radiothérapie (RTH) dans l'arsenal thérapeutique s'est également modifiée. Plusieurs facteurs ont contribué à cette évolution :

- √ Le progrès de la CHX : le développement de la CHX conservatrice et des possibilités de reconstruction par greffe ou par prothèse
- √ Le progrès de la CHT : découverte de nouvelles drogues et nouvelles modalités d'administration
- √ Les progrès propres de la RTH

Le rôle de la RTH dans le TTT des sarcomes osseux est limité. Son application principale semble être dans le SE, pour lequel un TTT curatif nécessite une thérapie locale et systémique. Dans un moindre degré dans l'OS. La RTH était une pierre angulaire du TTT avant l'avènement de protocoles de CHT efficaces. Son utilisation actuelle dans l'OS est réservée à des situations précises.

3.2. Indications de la radiothérapie [22,139,150,151,152,153,154]:

Les facteurs intervenant dans l'indication de la RTH sont :

- √ Le type histologique de la TOMP : tumeurs radiosensibles, radiorésistantes,
et certaines de sensibilité intermédiaire
- √ Le volume tumoral
- √ L'extension aux parties molles
- √ L'extension métastatique à distance
- √ L'âge, l'état général du patient
- » Les tumeurs radiosensibles :

Il s'agit principalement du SE : avant l'introduction de la CHT, le contrôle local sous RTH seule variait entre 30% et 40% pour des doses de 30 à 45 Gy, et de 80% pour des doses plus élevées (60 à 70 Gy). Depuis l'introduction de la CHT intensive, le contrôle local avoisine les 90-95% pour des doses autour de 60 Gy. Le TTT local par RTH réalise le même taux de survie qu'une CHX radicale. La RTH comme TTT local exclusif est indiqué dans les lésions inopérables (rachis, sacrum, os du crâne) et dans les tumeurs de petite taille. Les patients à haut risque devraient recevoir une RTH néoadjuvante en préalable à la CHX. Plusieurs facteurs ont un impact sur les résultats de la RTH :

- ◆ la dose totale : 55 Gy sur le volume macroscopique
- ◆ le volume cible : marge de sécurité d'au moins 2 cm en fonction du volume de prétraitement, au moins 5 cm en extension proximale et distale de os longs
- ◆ Le siège de la tumeur : excellent pour les tumeurs distales des membres, le crâne et le rachis, moins bon pour l'humérus et le pelvis
- ◆ le moment d'irradiation : le plus tôt possible
- ◆ la qualité du traitement.

» Les tumeurs de radiosensibilité intermédiaire :

Il s'agit de l'OS et des TCGm. Le TTT chirurgical radical était le TTT de l'OS avant les années 1970. Il n'entraînait que 10 à 15 % de survie à 5 ans. Le PC était particulièrement mauvais : plus de la moitié des patients développaient des métastases pulmonaires dans les 6 mois suivant la CHX. Depuis la découverte de la chimiosensibilité de cette tumeur, le TTT a complètement changé. Les progrès de la CHT et de la CHX conservatrice ont contribué à diminuer les indications de la RTH d'autant plus que l'OS est décrit de longue date comme

radiorésistant, avec pour corollaire la nécessité de délivrer de hautes doses d'irradiation supérieures à 60 Gy avec un fractionnement et un étalement classiques, pour permettre la stérilisation tumorale. La RTH externe conventionnelle (photons et/ou neutrons) peut cependant être discutée en tant que TTT local à visée curative des tumeurs inopérables ou en tant que TTT adjuvant à la CHX dans certains cas. Excepté en cas de tumeur non accessible à la CHX ou de refus de la CHX, l'irradiation locale exclusive à visée curative n'est pas indiquée dans le TTT de l'OS en première intention ou dans le TTT des récidives locales opérables. En cas de tumeur non accessible à la CHX ou de refus de celle-ci, la dose totale d'irradiation pour le TTT doit être supérieure à 60 Gy, en fractionnement classique (2 Gy par séance, 5 jours par semaine). Le volume cible irradié doit être constitué :

- ♦ Pour les os longs : du volume tumoral, avec une marge de 4 à 5 cm de part et d'autre de la tumeur dans le sens craniocaudal et à une marge de 3 cm de part et d'autre en latéral. En l'absence d'envahissement tumoral, l'irradiation respecte la ou les articulations jouxtant la tumeur. L'irradiation circulaire au niveau des membres doit toujours être évitée.

- ♦ Pour les os plats : de l'ensemble de l'os, si possible, marge de sécurité de 3 cm. Excepté en cas de résection chirurgicale R1 ou R2 non réopérable, l'irradiation locale adjuvante prophylactique n'est pas indiquée dans le TTT de l'OS après CHT (néoadjuvante et/ou adjuvante) et CHX complète macro et microscopique. En cas de résection chirurgicale R1 ou R2 non réopérable, la dose totale d'irradiation pour le TTT des OS doit être supérieure à 60 Gy, en fractionnement classique (2 Gy par séance, 5 jours par semaine).

L'irradiation pulmonaire totale prophylactique n'est pas indiquée dans le TTT de l'OS non métastatique.

» Les tumeurs radiorésistantes :

Le CS est une tumeur étiquetée classiquement comme radiorésistante. Elle est la tumeur osseuse où les essais de radiosensibilisation ont été les plus nombreux. Si la CHX a une

place de choix dans le TTT local, la RTH peut être utilisée comme premier TTT quand la résection chirurgicale n'est pas possible ou serait très mutilante, ou post-opératoire en cas de CHX incomplète ou de récurrence après CHX ou dans un cadre palliatif pour le TTT d'une douleur par exemple. La dose délivrée sur la tumeur doit être élevée : 65 à 70 Gy en 6 à 7 semaines ou 50 Gy en 4 semaines. Les FS et HFM sont essentiellement des tumeurs chirurgicales. La RTH est réservée aux contre-indications de la CHX.

3.3. Modalités classiques d'irradiation [150,154] :

Plusieurs techniques sont d'utilisation courante dans l'irradiation d'une tumeur osseuse :

- » les photons de haute énergie : rendement en profondeur et homogénéité d'absorption entre tissu osseux et PM
- » Les électrons dans les localisations superficielles : côtes, sternum, crâne
- » Les neutrons et ions lourds : L'effet biologique est plus élevé que les photons, pour le TTT des tumeurs radiorésistantes L'efficacité de la RTH est améliorée par :
 - o L'utilisation de modalités de fractionnement adaptées à la cinétique cellulaire de chaque tumeur
 - o L'association chimio-radiothérapie : qui potentialise l'effet de la RTH
 - o l'utilisation de radiosensibilisants chimiques (Flagyl) et physiques (hyperthermie)
 - o l'utilisation d'une RTH hémicorporelle ou corporelle totale avec greffe de moelle pour les SE plurimétastatiques au niveau de l'os

L'irradiation classique se fait en deux dimensions. Pour un ciblage encore plus précis, la RTH conformationnelle, actuellement d'utilisation presque de routine, exploite les données du scanner pour reconstruire une image en trois dimensions et utilise des appareils de nouvelle génération équipés de collimateurs multilames, adaptant le champ d'irradiation à la forme exacte de la tumeur (Figure 87,88).



Figure 87: Accélérateur linéaire utilisée en radiothérapie conformationnelle

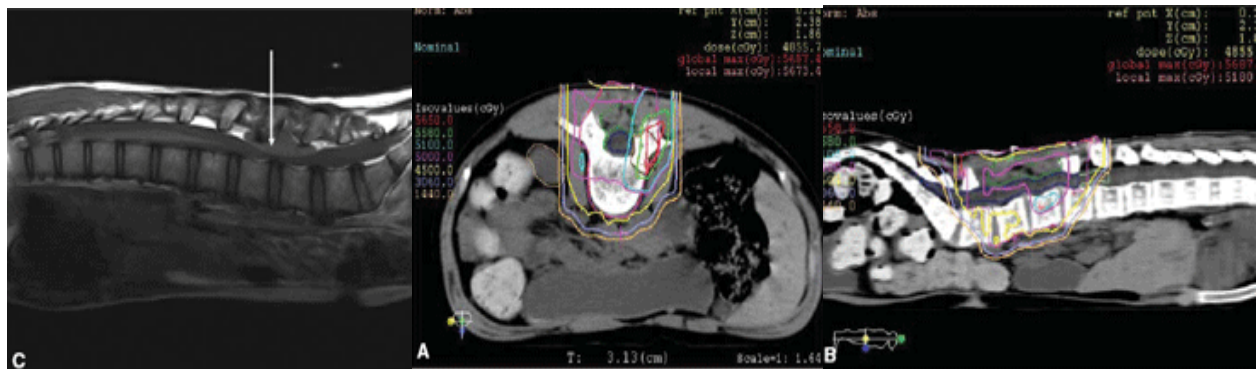


Figure 88 : Plan de traitement par radiothérapie conformationnelle (A et B) d'un sarcome d'Ewing rachidien (C) [155]

3.4. Modalités modernes d'irradiation [155] :

» La Proton therapy :

L'utilisation des protons au lieu de photons se justifie par la distribution de dose supérieure qui peut être réalisé avec les protons.

» La radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT):

L'IMRT permet une modulation de l'intensité du rayonnement en photons des champs d'irradiation au niveau du volume tumoral grâce à l'utilisation d'un collimateur multilames contrôlé par ordinateur, afin d'améliorer la couverture du volume tumoral tout en réduisant la dose du rayonnement au niveau des tissus sains. Ce qui rend possible de traiter des tumeurs de toute forme, même celles à proximité de la moelle épinière. Les dernières études dosimétriques comparant IMRT et RTH 3-D conformationnelle pour les sarcomes ont montré que dans les TOMP des extrémités, du bassin, le tronc, et des sinus paranasaux, les plans de TTT IMRT étaient plus conformes. Pour les tumeurs des extrémités, les doses reçues sous-cutanées ont été réduites de près de 20% avec une réduction des points chaud au niveau des tissus mous et de la peau.

Les figures ci-dessous représentent les plans de TTT par IMRT (figure A) et proton thérapie (Figure B) d'un patient de 18 ans suivi au Proton therapy center de Boston pour OS du bassin. Le patient a reçu une CHT néoadjuvante type association méthotrexate, cisplatine, doxorubicine et ifosfamide suivis par une ARC avec l'étoposide. La RTH comprenait une IMRT (25,2 Gy en 14 fractions), figure A et C, et des protons (19,8 CGE en 11 fractions), figure B et D pour le volume cible (contouré par la ligne magenta léger). Le champ prend la tumeur et les zones à risque d'extension microscopique avec un boost en protons (25,2 CGE en 14 fractions) (C) sur le volume tumoral macroscopique (contouré avec la ligne rouge mince), la dose totale reçue est visualisée sur la planification TDM et IRM. La dose totale est de 70,2 CGE (la ligne rouge en gras sur isodose D).

La dose reçue par l'intestin a été réduite (contouré avec la ligne verte mince) ainsi que les tissus antérieurs à la cible.

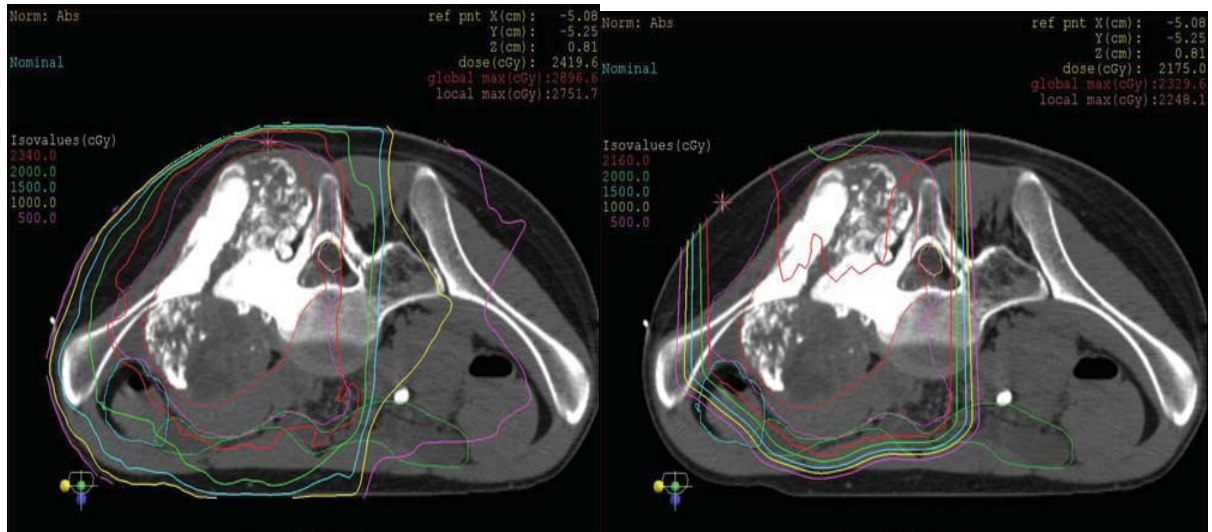


Figure A

Figure B

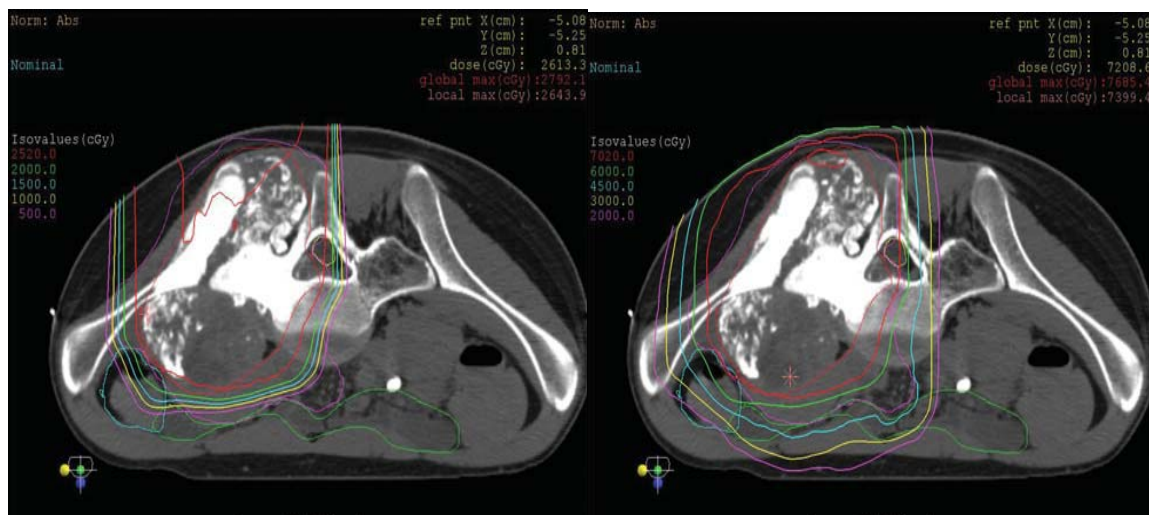


Figure C

Figure D

Figure 88 [155]: Radiothérapie par IMRT et proton thérapie d'un ostéosarcome du bassin

La modulation d'intensité peut également être appliquée à des faisceaux de protons ce qui pourrait optimiser la distribution de dose encore plus . Une comparaison entre IMRT et IMPT

montre une réduction marquée de la doses délivrées aux tissus sains dans l'IMPT ce qui ce qui diminuerait significativement la toxicité.

» La curiethérapie :

Elle trouve sa place dans les tumeurs rachidiennes, où du fait de la contrainte représentée par la moelle épinière, il est difficile, même avec l'IMRT d'atteindre des doses tumoricides supérieures à 70 Gy à la surface de la dure mère. La figure 89 montre une plaque de curiethérapie placée à la face postérieure de la dure-mère chez un homme de 55 ans ayant subi une résection d'un OS chondroblastiques du corps vertébral de D6, une stabilisation par ostéosynthèse du rachis a été faite.

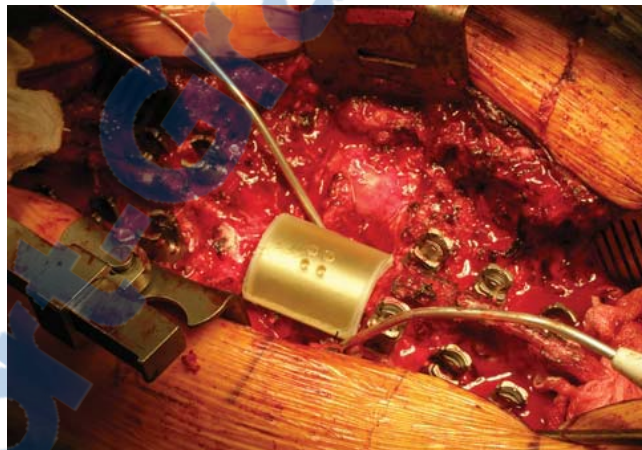


Figure 89 [155] : Abord postérieur du rachis pour curiethérapie par plaque d'un ostéosarcome rachidien

» Les particules chargées :

Les particules lourdes chargées (néon de carbone) et les neutrons rapides sont des rayonnement à transfert d'énergie linéaire élevé. Elles sont moins affectées par l'oxygénation des tissus et moins sensibles aux variations du cycle cellulaire et aux réparations de l'ADN. Les

distributions de dose des particules chargées sont meilleures ce qui suggère que l'effet physique et biologique est supérieur aux protons.

» La radiothérapie peropératoire

À l'exception des récives tumorales après RTH externe, où elle peut être utilisée comme seule forme de RTH au cours du TTT peropératoire. La RTH peropératoire est administrée en complément à la RTH externe. Pendant la CHX, 10 à 15 Gy sont délivrés avec des électrons ou à la curiethérapie à haut débit de dose peropératoire sur le site d'éventuelles marges microscopiquement positives qui exigeraient des doses de rayonnement supérieures à celles tolérées par les tissus sains. C'est le cas des TOMP du bassin, surtout les tumeurs radiorésistantes comme le CS ou le FS.

3.5. Les complications de la radiothérapie : [154,155]

Outres Les complications classiques à toute irradiation, certaines sont particulières au sarcomes osseux, elles dépendent de :

- ♣ La dose : moins de 3% de complications majeures pour des doses de 50 Gy contre 26% pour des doses de 70 Gy
- ♣ Le siège : fractures fréquentes pour les tumeurs du fémur
- ♣ L'âge : inhibition fréquente de la croissance pour les moins de 15 ans par irradiation de la moelle osseuse

4. Stratégie thérapeutique : [22,115,156]

Certains principes doivent être pris en compte dans la PEC des tumeurs osseuses malignes primitives :

- ♦ Une approche thérapeutique multidisciplinaire :

Dans les SE et l'OS, un TTT local seul n'est pas suffisant. 80 à 90% des patients atteints de cancer apparemment localisée vont développer des métastases si la CHT ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique. Les schémas thérapeutiques actuels comprennent une CHT néoadjuvante d'induction, suivie d'un TTT local (CHX et/ou RTH) et ensuite une CHT adjuvante ce qui permet de traiter les deux tiers des patients présentant une maladie localisée. La durée totale du TTT est habituellement de 8–12 mois. Ceci nécessite une coordination et une concertation entre les différents médecins traitants. Dans les pays développés, ces patients sont pris en charge dans des centres de référence qui offrent ce panel de soins.

♦ Un choix entre les différentes options thérapeutiques du TTT local :

Le choix entre les différentes techniques chirurgicales et la RTH doit être fondé sur :

- l'âge du patient , les tares associées
- le type histologique
- le siège de la tumeur et ses rapports avec les structures adjacentes
- La réponse à la chimiothérapie première

Dans l'OS, la CHX doit être proposée en première intention pour le contrôle local. La RTH longtemps considérée comme inefficace est recommandée chaque fois qu'une CHX avec des marges saines ne peut être obtenue. Le SE a longtemps été considéré du domaine de la RTH. Récemment, la CHX a été reconnue comme la méthode de choix du fait du meilleur contrôle local. La RTH est indiquée en cas d'impossibilité d'avoir des marges saine à la CHX. Une CHX de réduction avant la RTH n'a aucun intérêt. La RTH exclusive réalise le même taux de contrôle local qu'une RTH adjuvante après une CHX intralésionnelle.

Les figures 89,90,91 synthétisent la conduite à tenir thérapeutique en matière d'OS,SE et CS selon les recommandations du national comprehensive cancer network (NCCN) américain [156].

Ostéosarcomes

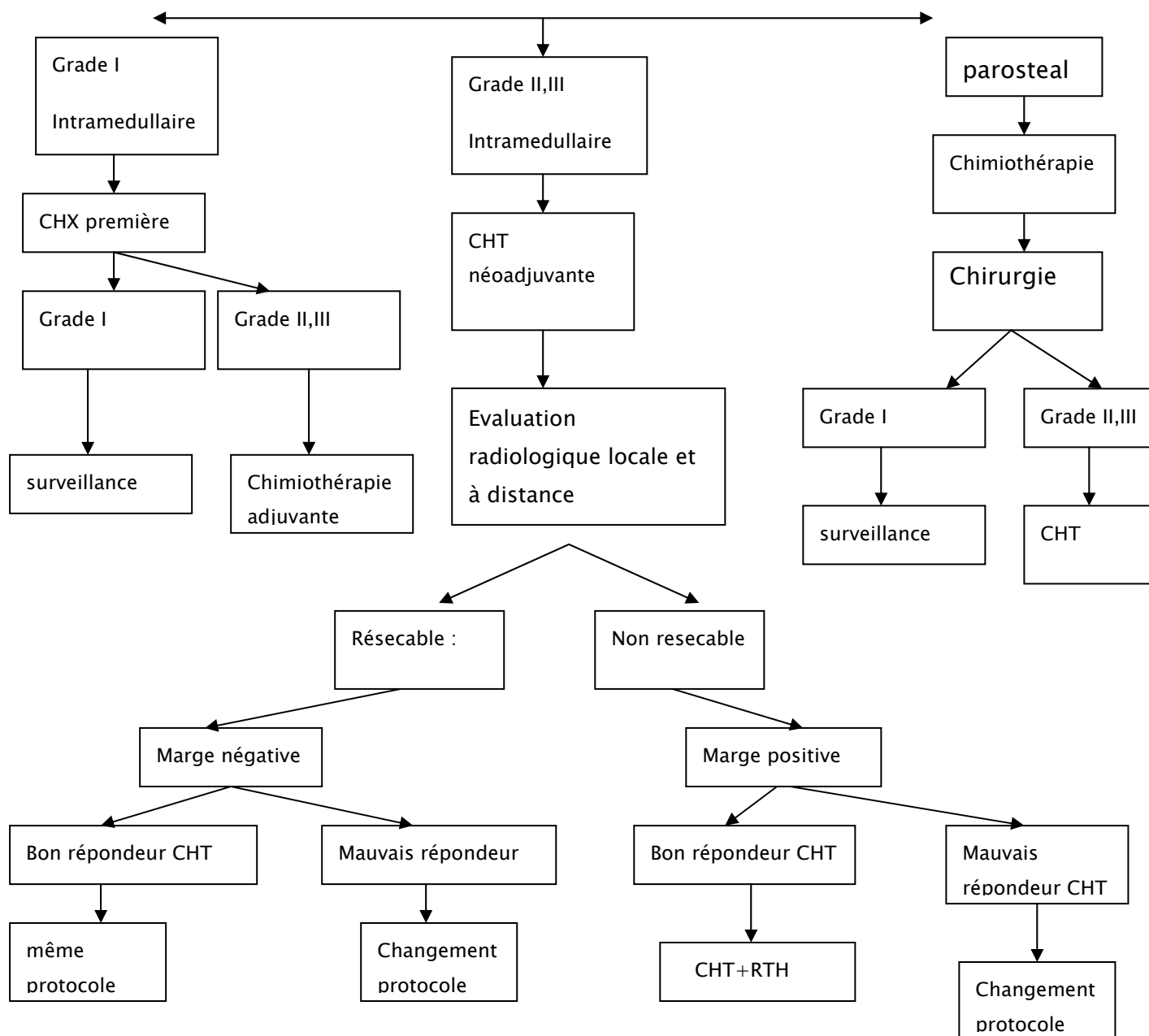


Figure 89 : Stratégie de prise en charge thérapeutique dans l'ostéosarcome

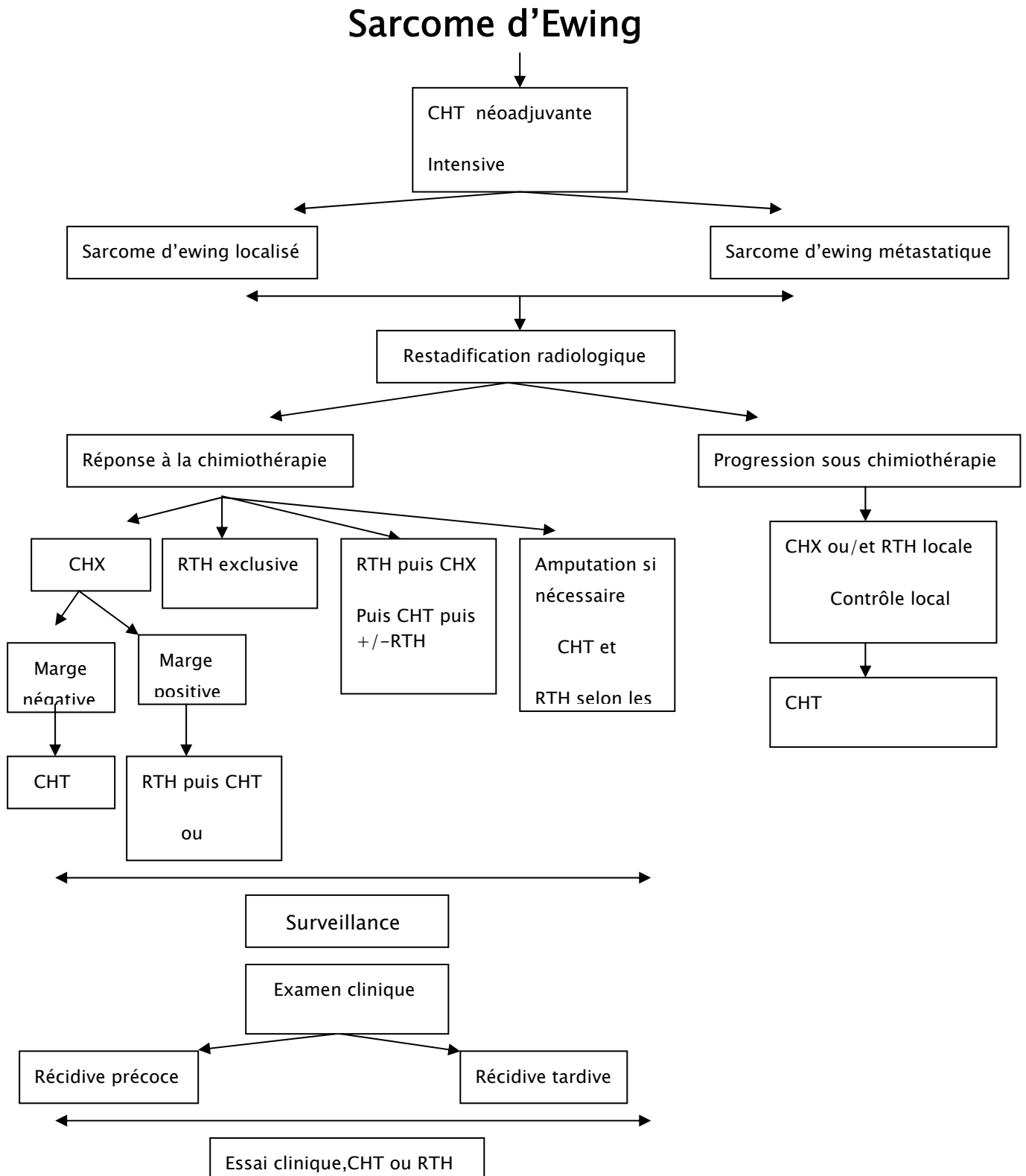


Figure 90: stratégie de prise en charge thérapeutique dans le sarcome d'Ewing [156]

Chondrosarcome

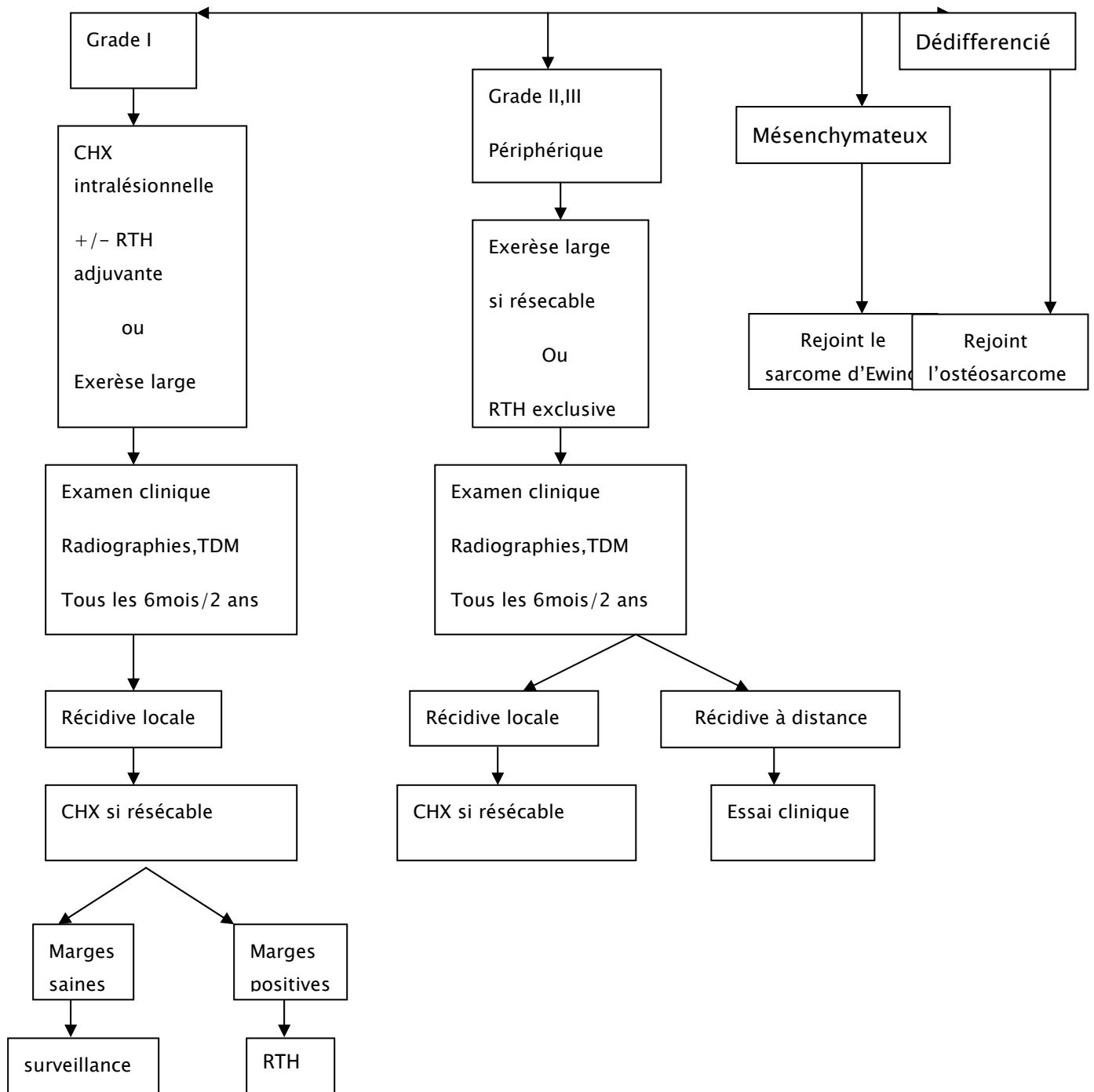


Figure 91: stratégie de prise en charge thérapeutique dans le chondrosarcome [156]

L'évolution des CH est lente. Sans TTT, la médiane de survie est inférieure à 30 mois et dans certaines séries, elle est inférieure à 1 an. L'association de la CHX avec la RTH adjuvante est le TTT de choix pour cette tumeur rare. La CHT n'a pas fait preuve de son efficacité. La CHX est le principal pilier du TTT. La résection de la tumeur doit être la plus complète possible. Les taux de contrôle avec une RTH adjuvante sont meilleurs en cas de masse résiduelle faible. Le taux de récurrence, même après exérèse complète, ce qui est exceptionnel, reste encore élevé. Les interventions chirurgicales peuvent être à l'origine de déficit neurologiques ou d'handicaps permanents chez 25% des patients. Par conséquent, la qualité de vie et la morbidité de l'acte chirurgical devraient être prises en considération dans la planification du TTT. La qualité des marges d'exérèse chirurgicale constitue le facteur PC majeur. La RTH a été utilisée en adjuvant à la CHX en cas de marges positives ou économiques. Elle a été utilisée comme TTT exclusif pour les lésions non résécables ou récurrentes. La RTH conventionnelle aux photons ne semble pas augmenter le taux de survie, mais il a été démontré qu'elle augmente la SSR avec des doses moyennes de 50–60 Gy. Le contrôle local à 5 ans avec RTH externe est de 23–47% (avec une moyenne de 33,5%). Le CH répond généralement à des doses plus élevées qu'on peut atteindre difficilement devant les contraintes imposées par le siège (proximité de la moelle épinière, structures nerveuses...). La dose optimale qui devrait être administrée après la CHX n'est pas encore bien établie et il n'existe pas de relation dose-réponse clairement mise en évidence dans la littérature[157]. La protonthérapie qui offre l'avantage de délivrer une dose élevée au niveau de la tumeur tout en épargnant les tissus avoisinant est actuellement le gold standard dans le TTT. Avec des doses supérieures à 70 CGE, elle permet un taux de contrôle local 67,4 à 87,5% à 3 ans, et de 46 à 73 % à 5 ans et de 54 % à 10 ans [158]. Du fait de la relative rareté des tumeurs à cellules géantes malignes, il n'existe pas de consensus sur un TTT propre. La stratégie thérapeutique tend à rejoindre celle de l'OS à savoir une CHT néoadjuvante d'induction suivie d'une CHX puis d'une CHT adjuvante. Le PC reste sombre[17]. L'ANG primitif de l'os est une tumeur rare, peu de données concernant la PEC existent dans la littérature. Le plus souvent il s'agit de cas isolés rapportés. Abraham.J [30] a rapporté une des

plus grande série. Elle comprend 8 patients. 5 ont reçu une CHX exclusive, 3 patients ont reçu une RTH adjuvante à la CHX du fait de la positivité des marges d'exérèse. Aucune RL n'a été enregistrée. 1 seul patient est décédé de la maladie. Wold LE [17] recommandait dans son étude une CHX avec un TTT adjuvant systématique soit une RTH ou une CHT adjuvante type sarcomes.

V-SURVEILLANCE :

1. Objectif [22,140, 15]:

o Au cours du traitement :

La surveillance permet d'évaluer la réponse thérapeutique et de rechercher et traiter les complications précoces liées au traitement, particulièrement à la CHT et à la RTH.

o Après le traitement :

La surveillance permet de détecter les récurrence loco-régionales et les métastases ainsi que les complications tardives et les séquelles de traitement. La surveillance à long terme en matière de sarcome osseux n'a pas de limite dans le temps. En principe, elle devrait s'étaler au minimum sur 10 ans en raison du risque de survenue de cancers secondaires à la RTH, des leucémies peuvent compliquer la CHT.

2. Modalités :

2.1. Evaluation de la réponse thérapeutique :

2.1.1. Evaluation clinique [22,115]:

L'évaluation de la douleur (échelle visuelle analogique) est importante. Elle permet d'une part d'adapter un éventuel TTT antalgique insuffisant. Sa diminution est un indicateur de réponse à la CHT première. Un examen clinique général et local soigneux doit être entrepris à chaque consultation ,particulièrement la prise des mensurations cliniques de la masse au cours du TTT par la CHT première.

2.1.2. Evaluation paraclinique :

♣ Les radiographies standard : insuffisantes à cause des difficultés d'interprétation et de la variabilité inter observateurs [97].

♣ La tomodensitométrie : Elle compare le volume tumoral avant et après TTT; en appréciant la proportion respective du contingent nécrotique et de la couronne cellulaire active après l'injection de PDC. [87,97]. Les habituels critères de bons résultats du TTT sont :

- la diminution du volume de la tumeur
- la meilleure limitation de la lésion
- une réapparition des plans graisseux normaux entre les muscles
- parfois une réossification des lésions

Cependant :

Elle ne prédit pas de manière fiable la réponse tumorale à la CHT préopératoire.

Elle ne différencie pas la tumeur d'un hématome (si biopsie préalable) ou d'un tissu cicatriciel.

♣ L'imagerie par résonance magnétique : de nombreux travaux traitent de l'apport

de l'IRM, particulièrement de l'IRM dynamique dans l'évaluation de la réponse à la CHT néoadjuvante [97] à travers l'évaluation comparative du volume tumoral et de l'extension des zones de nécrose ou ossifiées par rapport aux zones actives.

♣ La scintigraphie osseuse [100] :elle est utile dans la définition des critères

d'évolution reposant sur l'intensité et, surtout, le nombre des foyers hyperfixants. L'étude comparative de toutes les phases de l'examen peut être extrêmement importante dans l'évaluation de la réponse tumorale à la CHT préopératoire (modifications de la vascularisation tumorale et/ou de l'activité ostéoblastique). L'évaluation qualitative des données angioscintigraphiques, tout comme l'IRM dynamique, ne prédit correctement la réponse histopathologique qu'en fin de CHT. Cependant, en utilisant les modèles mathématiques d'analyse factorielle des images, il semblerait qu'une identification des mauvais répondeurs soit évidente déjà à mi-traitement. Le fluorodesoxyglucose marqué ^{18}F (^{18}F FDG) et le gallium ^{67}Ga n'ont pas montré une supériorité particulière. D'autres traceurs, plus spécifiques, ont été également proposés afin d'évaluer in vivo le degré de cellularité dans le but de modifier précocement le choix thérapeutique. En effet, la nécrose tumorale constitue une évaluation de l'efficacité de la CHT et un des meilleurs indicateurs pronostiques. Les traceurs à fixation tumorale élective (proportionnelle au degré de cellularité), comme le thallium (^{201}Tl) ou le methoxyisobutylisonitrile marqué au technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) permettent d'étudier in vivo la vitalité cellulaire loco-régionale et sa variation sous TTT. Lors de l'évaluation de deux scintigraphies successives sous TTT, une attention particulière devra être portée au flare phenomenon (aggravation transitoire de la scintigraphie correspondant à des phénomènes de recalcification et non à une progression de la maladie).

♣ La tomographie par émission de positrons (TEP) : Plusieurs auteurs ont montré une corrélation entre la diminution du taux de captation du ^{18}F -FDG sous CHT et le degré de nécrose tumorale [102,103,105], cependant La valeur de la TEP au FDG dans l'évaluation du TTT en l'occurrence la CHT n'est pas encore claire [103].

2.1.3. Evaluation histologique [22, 139,160] :

La réponse histologique à la CHT néoadjuvante constitue le facteur PC le plus important en matière d'OS et de SE. L'évaluation histologique met l'accent sur le pourcentage de la nécrose. La difficulté que trouve le pathologiste est l'interprétation de petits foyers de cellules atypiques

avec noyaux hyperchromatiques, chromatine en motte, et un cytoplasme vacuolisé sur un fond de nécrose, de calcification, ou de fibrose. Ces cellules individuelles atypiques occupent généralement une partie des coupes. Bien qu'il soit difficile de trancher avec certitude entre une origine néoplasiques ou réactive, l'approche actuelle consiste à les qualifier de cellules tumorales «Viable». Plusieurs classifications ont été établies, pour l'évaluation de la réponse histologique dans l'OS. La plus adoptée est celle de Huvos modifiée par Rosen. Le children oncology group recommande la classification de Wold. Concernant le SE, on utilise les mêmes classifications que celles de l'OS, notamment la classification de Huvos et celle de Salzer-Kuntschik. Picci a mis au point une classification propres au SE non métastatique des extrémités (Tableau XXXXX).

2.2 .Surveillance après traitement :

2.2.1. Clinique :

√ Evaluation de la douleur :

La réapparition d'une douleur après TTT peut témoigner d'une récurrence

√ Examen clinique complet et soigneux particulièrement de l'appareil locomoteur et respiratoire.

2.2.2. Paraclinique :

♣ La radiologie standard conventionnelle [94]:

Elle reste intéressante dans la détection des récurrences locorégionales.

♣ La tomodensitométrie :

Elle permet la détection des récurrences locorégionales de l'ordre d'un ou deux centimètres lorsqu'elles s'accompagnent d'une minéralisation des tissus pathologiques ou si leur densité est différente de celle des tissus avoisinants [92,94]. L'injection de PDC permet d'accentuer ces différences de contraste. On peut également détecter les lésions osseuses qui accompagnent cette récurrence [94,97].

Tableau XXXXXV : Evaluation histologique des tumeurs osseuses malignes primitives osseuses [160]

Classification	Grades
Huvos	Viable
	Partiellement nécrotique
	Largement nécrotique
	Totalement nécrotique
Rosen	I : peu ou pas d'effet de la CHT
	II : réponse partielle, <50% nécrose, quelques cellules viables
	III : > 90% de nécrose tumorale, rares cellules viables
	IV : aucune cellule viable apparente
Raymond	Pourcentage de nécrose estimée quantitativement
Picci	Bonne réponse : >90% nécrose
	Réponse moyenne : entre 60 et 90% de nécrose
	Mauvaise réponse : <60% de nécrose
Wold ♣	I. Aucun effet de la CHT
	II. Foyers de nécrose
	A. > 50% de cellules viables
	B. 5% -50% de cellules viables
♣	III. Foyers éparse; <5% de cellules viables
	IV. Aucune cellule viable

♣

♣ L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est la meilleure technique de surveillance. L'étude de la dynamique de la prise de contraste permet au cours du suivi, de distinguer un hygroma qui ne prend pas le contraste, d'une récurrence tumorale qui se rehausse de façon intense et d'un remaniement inflammatoire prenant le contraste plus tardivement et plus faiblement [100,101].

♣ La scintigraphie osseuse :

Elle garde une place importante dans la détection des récidives osseuses locales ou à distance surtout dans les SE. Dans l'OS, Après la CHX, la scintigraphie centrée recherche la RL qui correspond à une lésion hypervascularisée, en général peu étendue, associée à une hyperfixation précoce et tardive, siégeant au niveau ou à proximité du foyer opératoire. Il est souvent difficile d'identifier une récidive précoce d'une simple réaction mécanique post-chirurgicale. Tout foyer d'hyperfixation doit être considéré comme suspect en cas d'aggravation des signes scintigraphiques ou persistance de ceux-ci à distance de l'intervention chirurgicale (trois mois au minimum) .Concernant la surveillance post-thérapeutique, le rythme du suivi scintigraphique est en fonction des risques de rechute, tous les quatre mois les deux premières années tous les six mois les 3ème et 4ème année, tous les ans les 5ème et 6ème année, en cas de symptôme après six ans. [106]

♣ La tomographie par émission de positrons:

La détection de récidive locale est souvent difficile en raison de la perturbation de l'anatomie normale par une intervention chirurgicale antérieure ou une RTH. Contrairement aux autres techniques d'imagerie comme l'IRM et la TDM , qui sont plus adaptées pour la visualisation de l'anatomie, la TEP apporte une information fonctionnelle qui permet de dépasser ces contraintes [103,104,105]. Dans une petite étude s'intéressant au suivi des patients atteints de sarcomes osseux (six OS et 21 SE), les récidives locales ont été diagnostiquées aussi bien par la TEP que par l'imagerie conventionnelle, qui présentait toutefois un taux de faux positifs plus élevé [161].

3. Rythme : [22,156]

Le patient sera revu en consultation de surveillance toutes les 6 semaines à 3 mois pendant les deux premières années; puis tous les 2 à 4 mois pour la troisième et la quatrième année, puis tous les 6 mois pour de la cinquième à la dixième année. Au-delà de 10 ans, il est

recommandé de poursuivre une consultation de surveillance tous les 6 à 12 mois.

VI. EVOLUTION :

1. Récidive : [22-156-160-162]

La récurrence locale (RL) ou à distance des TOMP traitées avec une rémission complète (RC) de la maladie est fréquente. Les résultats thérapeutiques du TTT des RL ou métastatiques sont mauvais, avec une SG de seulement 10 à 20% pour les SE et l'OS. Parmi les facteurs de bon pronostic on site :

- √ Le nombre réduit de lésions de rechute
- √ Une récurrence confinée aux poumons
- √ Un intervalle de survenue long
- √ la réponse à un traitement de deuxième ligne ont tous été associés

à

1.1 Dans l'ostéosarcome :

D'après les données de la littérature, 30% des OS localisés et 80% des OS métastatiques en RC vont récidiver. Dans notre série, 57% des OS en RC ont récidivé. La CHX d'exérèse des récurrences locale et pulmonaire est la plus efficace, elle doit être carcinologique. Une CHT seule permet de gagner uniquement quelque mois de survie, avec un protocole de deuxième ligne.

1.2 Dans le sarcome d'Ewing

Le risque de récurrence est de 40% pour les sarcomes d'Ewing. Le taux de récurrence était de 30% dans notre série. Le TTT de la récurrence est généralement basé sur la CHT, la CHX ou la RTH selon le site de récurrence. La littérature sur la résection chirurgicale de la maladie métachrone ne permet pas de conclusions définitives. La CHX peut avoir un rôle dans la récurrence locale ou osseuse limitée et les récurrences pulmonaires résiduelles après la CHT d'induction. Comme dans

les métastases primaires pulmonaires bilatérales, la RTH semble avoir un rôle dans le TTT de certaines récidives pulmonaires. Récemment, la combinaison topotécan – cyclophosphamide a été utilisée avec un certain succès. D'autres combinaisons comme le docetaxel–gemcitabine, ou l'etoposide–ifosfamide–carboplatine ont également données de bons résultats avec une SG à un an de 51%.

1.3. Dans le chondrosarcome :

Le taux de récurrence rapporté dans les différentes études tourne autour de 60 %. La qualité des marges d'exérèse chirurgicale et le grade histologique de la tumeur semblent être les facteurs les plus importants. Le TTT des RL du CS est basé sur la CHX d'exérèse large. En cas de marges positives, ou de difficultés à réaliser la CHX, le TTT fait appel à la RTH. Le TTT des récidives à distance est basée sur la CHX mais le PC reste sombre. Il est conseillé d'inclure ces patients dans des essais cliniques.

2. Survie [22-140-160-165] :

La survie des TOMP a été bouleversée par l'adoption de la CHT dans la PEC des OS et des SE. Le CS reste une tumeur de PC relativement plus péjoratif.

2.1. Dans L'ostéosarcome

Après une résection chirurgicale et / ou une RTH seule dans l'OS localisé, 80 à 90% des patients développeront une récurrence, avec un taux de survie à 2 ans de 15 à 20% . Dans les stratégies adoptant une CHT néoadjuvante et adjuvante, le taux de survie à 5 ans se situe entre 20 et 60%. Le tableau XXXXXVI rapporte les survies rapportés dans les différentes études des groupes de travail sur les OS. Dans notre série, le taux de survie des OS à 2 ans était de 34%.

Tableau XXXXXVI : Survie des ostéosarcomes [140]:

Etude	Protocole thérapeutique	survie
Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS-86)	CHX/RTH + ifosfamide, doxorubicine, metothrexate haute dose et cisplatine	Survie globale à 10 ans :72% Survie sans récurrence à 10 ans: 66%
Istituto Ortopedico Rizzoli Osteosarcoma Studies (IOR/OS-2, OS-4)	CHX +doxorubicine, metothrexate haute dose et cisplatine	Survie sans récurrence à 11, 5 ans : 61%
Pediatric Oncology Group (POG-8651)	metothrexate haute dose ,doxorubicine,bleomycine, cyclophosphamide, et dactinomycine	Survie sans récurrence à 5 ans : 61%
Scandinavian Sarcoma Group (SSG-VIII)	Neoadjuvant : methotrexate haute dose, cisplatine, doxorubicine Adjuvant: Mauvais répondeur: étoposide,ifosfamide	Survie sans récurrence à 7 ans : 74% bon répondeur 61% mauvais répondeurs

2.2. Dans le sarcome d'Ewing :

Après l'introduction de la CHT en tant que standard dans la PEC dans les années 1970, la survie des SE non métastatiques se situait entre 50 et 60% . Elle est actuellement de 60 à 80 % après l'introduction de l'ifosfamide et de l'etoposide. La survie à long terme des SE métastatiques ne dépasse pas 20 %. Dans notre série, le taux de survie à 5 ans des SE est de 31 % ce qui est nettement inférieur aux données de la littérature (Tableau XXXXXVII).

2.3. Dans le chondrosarcome :

Une étude rétrospective publiée par Mayo Clinic portant sur 42 patients traités entre 1986 et 2000 fait état d'un taux de survie médiane de 7,5 mois et d'une survie sans maladie à 5 ans de 7,1%. Sur les 42 patients, 23 ont reçu une CHT néoadjuvante, 2 ont reçu une RTH, et 2 ont reçu un TTT combiné. 90% des patients ont développé des métastases à distance. La série du Rizzoli Institut qui représente une revue de 74 cas, rapporte une SG à 5 ans de 13% [139].

Tableau XXXXXVII : survie des sarcomes d'Ewing [139] :

Etude	Protocole thérapeutique	survie
Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS-86)	CHX/RTH + CHT VACD: vincristine, adriamycine, actinomycin-d, cyclophosphamide VAID: high-risk group: vincristine, adriamycine, actinomycin-d, ifosfamide.	Survie globale à 10 ans : 52 % Survie globale à 10 ans pour les haut risque : 51%
European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS-92)	CHX /RTH + CHT vincristine, actinomycin-d, ifosfamide, adriamycine (VAIA) suivi par VAIA ou VACA (cyclophosphamide à la place de l'ifosfamide)	Survie globale à 5 ans : 70% Survie sans récurrence à 5 ans : 59 %
United Kingdom Children's Cancer Study Group/Medical Research Council (UKCCS/MRC) studies	CHX/RTH + CHT VAID: vincristine, adriamycine, actinomycin-d, ifosfamide	Survie globale à 5 ans de 62%
Italian Association for Pediatric Hematology-Oncology/National Council of Research (CNR) Study (SE 91-CNR Protocol)	CHX/RTH + CHT VACD-IE: vincristine, adriamycine, actinomycin-d, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide	Survie globale à 3 ans : 86,3 % Survie sans récurrence à 3 ans : 77,8 %
Intergroup studies. Of the predecessors of the most recently closed American Intergroup study on Ewing's sarcoma, IECS-II	CHX/RTH + CHT intensive VACD : vincristine, actinomycin-d, cyclophosphamide, et doxorubicine	Survie globale à 5,6 ans : 77 % Survie sans récurrence à 5,6 ans : 68 %

VII- Facteurs pronostiques :

L'identification de facteurs déterminant le PC des TOMP est intéressante dans la mesure où ça permettra la stratification de ces patients en sous-groupes à risque de récurrence locale, de

métastases, de résistance thérapeutique et de décès. L'utilisation de ces facteurs pronostiques permettrait à des patients à risque d'être sélectionnés pour des TTT spécifiques où plus agressif dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques.

1 – Facteurs épidémio-cliniques :

1.1. Age : [163,164,165]

L'âge a été considéré comme un facteur PC des OS et SE dans plusieurs études. Ferrari, conforté par Raymond a montré qu'un âge supérieur à 10 ans était corrélé à un meilleur PC dans l'OS. Certaines études ont montré que la SG et la SSR étaient meilleures pour les patients de moins de 12 ans qui présentent un SE. Pour d'autres auteurs, l'âge n'est pas un facteur PC significatif dans ces deux tumeurs. Toutes ces études adoptent des méthodes statistiques variées. Grimer et al ont montré que pour les CS, les patients âgés de moins de 60 ans avaient une SG à 5 ans de 32%, alors que ceux âgés de plus de 60 ans avaient une SG à 5 ans de 22% .

1.2. Sexe [163,164,165,166]:

Plusieurs études ont montré que le sexe masculin était corrélé à un mauvais PC dans le SE, l'OS et le CS.

1.3. Siège [163,164,165,166]: :

Le siège sur le squelette périphérique est corrélé à un meilleur PC dans le SE ,l'OS et le CS par rapport au siège sur le squelette axial.

1.4. Taille tumorale [163,164,165,166,167]:

Dans plusieurs études, la taille tumorale importante apparaît comme un facteur de mauvais PC

pour les trois principales TOMP, des cut-off de 10, 12 et 15 cm ont été utilisés. D'autres études ont montré que ce paramètre ne revêtait pas d'impact PC.

1.5. Stade : [163,164,165,166,167,168]:

Le stade est un facteur PC déterminant dans les TOMP, la présence de métastases au moment du DC influence négativement la survie globale et sans récurrence, il s'agit également du premier paramètre tenu en compte dans la décision thérapeutique. Dans le SE métastatique le seul facteur PC était le type de métastases, les patients avec métastases pulmonaires ont une survie meilleure que ceux qui présentent des métastases extra-pulmonaires.

1.6. Fracture pathologique [60]:

La survenue d'une FP avant ou pendant le TTT peut, au mieux, conduire à une modification de la stratégie thérapeutique ; au pire, mettre en péril la survie et les résultats des patients. Bacci n'a trouvé aucune différence dans le taux de RL des OS avec une fracture pathologique par rapport à celui des tumeurs sans fracture la survie sans récurrence à 5 ans sans récurrence était de 63% comparativement à 61%, et le taux de taux de récurrence était de 4,3% comparativement à 4,8%. Les facteurs qui semblent être liés à un meilleur résultat sont la réponse à la CHT et la consolidation de la fracture.

2- Facteurs histopathologiques et moléculaires :

2.1. Sous type histologique [164] :

Dans l'OS, la variante ostéoblastique était le sous type histologique le plus commun. Des études comparant les OS ostéoblastique et non ostéoblastiques ont montré que l'OS ostéoblastique aurait une meilleure SSR et une meilleure SG. D'autres études ont abouti à la conclusion inverse en comparant le sous type ostéoblastique avec chacune des autres variantes à savoir, le sous type chondroblastique, télangiectasique ou fibroblastique. Le PC de ces derniers

était plus favorable. Les sous types histologique des CS en dehors du CS conventionnel représentent des défis de DC en raison de leur rareté. Le CS dédifférencié réalise des taux de survie à 5 ans <20% [3-5] en grande partie en raison de la dissémination métastatique précoce. Le CS mésenchymateux est un CS de haut grade, il affecte une population relativement plus jeune et est caractérisé par un taux de récidives locales et à distances plus élevé.

2.2. Grade tumoral : [169]

Plusieurs auteurs ont fait mention du grade tumoral comme facteur PC indépendant des sarcomes osseux. Shin a rapporté le grade comme seul facteur pronostique indépendant dans l'analyse d'une cohorte de 46 patients suivis pour TOMP pelvienne. Jawad a analysé les facteurs pronostic de 1185 cas de TOMP du pelvis. Les facteurs indépendants de la survie comprenaient l'âge, le stade, le grade, la taille de la tumeur, et l'utilisation du TTT chirurgical. Marcove a rapporté le suivi à long terme de 113 cas de CS de la partie proximale du fémur et du bassin. Le taux de survie chez les patients avec un CS de grade I, II ou III ont été respectivement de 47%, 38% et 15%. Le taux de SG était de 52%. Aucune différence significative n'a été observée entre les grades I et II, mais le taux de mortalité pour la catégorie III était significativement plus élevé ($P = 0,02$) que pour les deux autres.

2.3. Facteurs moléculaires [167]

En 2002, Akutsaka a montré qu'une surexpression transmembranaire de l'ErbB2 glycoprotéine était corrélée à une meilleure survie dans les OS leurs patients. Dans l'étude de Baldini, l'expression de la glycoprotéine P dans l'ostéosarcome était associée à une diminution de la SSR.

3. Facteurs biologiques [165]:

Des concentrations élevées de lactico-déshydrogénase (LDH) et de phosphatase alcaline ont été associées à un PC péjoratif dans l'OS ainsi que le SE. Dans une étude de l'Institut Rizzoli qui a inclus 359 patients atteints d'un SE, le PC en cas de maladie non métastatique était négativement influencé par deux facteurs biologiques qui sont l'anémie, le taux de LDH sérique élevé.

4. Facteurs thérapeutiques :

4.1. Marges d'exérèse [165,167] :

Plus les marges d'exérèse sont économiques, plus le risque de récurrence locale est important. Les marges d'exérèse sont le facteur PC le plus important dans le CS, dont la CHX constitue le pilier de la PEC. Evans a rapporté que dans le CS de grade I et II, le taux de récurrence dépendait de la qualité des marges d'exérèse, en cas de curetage ou de résection à ras le taux de récurrence est de 92%, après une résection large il est de 16%. Bramer dans une méta-analyse des facteurs PC dans l'OS localisé a rapporté la qualité des marges d'exérèse chirurgicales retrouvée comme facteur PC dans la majorité des études.

4.2. Réponse à la chimiothérapie [165-167-170-171-172]

Le degré de nécrose tumorale après CHT néoadjuvante a été rapporté comme facteur prédictif de bon PC pour l'OS et pour le SE. Dans l'étude de Wunder, le grade de la nécrose tumorale post-chimiothérapie était fortement associé à la survie sans récurrence. Le degré de nécrose tumorale peut être approché par l'imagerie, notamment l'IRM, mais l'étude des pièces de résection chirurgicale est le seul moyen pour avoir une évaluation fiable. La méta-analyse des facteurs PC de l'OS localisé de Bramer a conclu que la réponse à la CHT était le principal facteur pronostic. Un mauvais répondeur a 2,4 fois plus de risque de décéder de la maladie. Dans notre

série, malgré le fait que l'échantillon ayant eu une évaluation de la réponse histologique à la CHT première soit restreint (11 patients), il semblerait que cette réponse soit un facteur pronostic important déterminant la survie, suivant les résultats de survie en fonction de la réponse que à la CHT que nous avons noté chez ces patients (tableau XXXVI).

VIII– PERSPECTIVES ET AXES DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE :

1. Dans le diagnostic : [173–174–175]

Du fait de l'importance de l'imagerie dans le DC et le suivi des TOMP, beaucoup d'efforts sont fournis dans la mise au point de techniques performantes. Ces efforts sont également déployés dans le domaine de la biologie moléculaire :

- * L'intérêt du FDG–PET–CT dans la différenciation entre lésions malignes et bénignes de l'os et des tissus mous a été souligné par plusieurs auteurs, la valeur des informations fournies dans la planification des interventions chirurgicales est en cours d'évaluation.

- * L'utilisation de Protons découplés par Spectroscopie par résonance magnétique du phosphore dans l'identification de marqueurs pronostiques dans les sarcomes osseux est en cours d'évaluation.

- * Certains chercheurs ont réussi à identifier des marqueurs moléculaires à valeur pronostique, l'expression de la V intégrines serait corrélée à la survenue de récurrence, alors que l'expression du VEGF serait corrélée au risque de survenue de métastase .

2. Dans le traitement : [155–176]

L'ensemble des volets de la PEC thérapeutique des TOMP, incluant CHX, CHT et RTH sont les domaines de recherches scientifiques et d'avancées technologiques importantes :

* La chirurgie assistée par ordinateur dans les sarcomes osseux pédiatriques pourrait permettre la résection d'une tumeur métaphysaire tout en préservant la plaque de croissance ainsi que le cartilage articulaire adjacent. Un cas de résection d'une tumeur maligne du sacrum a été rapporté par Seong Cho chez ces patients. Cette technique a contribué à l'exactitude, la précision de la résection chirurgicale et la réduction de la gêne fonctionnelle souvent observée après la résection des tumeurs malignes du sacrum.

* Les métastases osseuses et les OS concentrent avidement les ostéotropes radioisotopes pharmaceutiques. De hautes doses de ^{153}Sm ethylene diamine tetramethylene phosphonate (^{153}Sm -EDTMP, Quadramet) ont été évaluées dans les OS, leur effet a été renforcé par la gemcitabine en tant que radiosensibilisant.

* Dans la reconstruction après exérèse tumorale, l'application des techniques de génie tissulaire est une nouveauté récente. Il s'agit d'une méthode visant à restaurer les tissus perdus ou endommagés par un tissu vivant qui intègre le tissu de l'hôte, et qui est sensible aux conditions locales et aux signaux systémiques, qui prend et adopte la structure et la fonction de tissu qu'il remplace. Cette technique repose sur trois éléments de base à savoir une matrice synthétique, des cellules, et des gènes ou protéines. Les gènes et les protéines sont à l'origine de signaux qui vont stimuler les cellules pour proliférer et se différencier. L'utilisation de BMP-2 ou de l'ostéogénine protéine-1 pour la stimulation de la formation osseuse dans les pseudarthroses est un exemple de cette approche [177].

* En matière de chimiothérapie, le tripeptide muramyl pourrait être une option thérapeutique de TTT en cas de non réponse aux CHT standard dans l'OS. Cependant, des études sont nécessaires avant qu'il ne soit recommandé de routine [178].

* Certaines études suggèrent que le risédronate diminuerait l'expression de la MMP-2 et MMP-9, responsable du développement de métastases par la stimulation de l'invasion des cellules tumorales dans l'OS [179].

* L'acide zolédronique permettrait de contrôler les douleurs osseuses associées aux TOMP, des études sont en cours pour confirmer cet effet [180].

La recherche de thérapies ciblées est peut être la voie qui connaît le plus d'engouement et de nouveautés :

* L'identification des voies critiques de signalisation, comme les récepteur de type 1 du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1R) pour le SE et éventuellement l'OS, et la ERBB pour l'OS, et la voie des mTOR et Ras, pourrait permettre de mettre en point des inhibiteurs de ces voies. L'inhibition des mTOR en particulier est susceptible d'améliorer la survie, des essais cliniques sont toujours en cours. Actuellement, on sait peu de choses sur les voies de signalisation des CS, des travaux dans ce sens sont nécessaires[181].

* Le sorafénib est capable d'inhiber la transduction du signal, à la fois in vitro et in vivo, des ERK1 / 2, MCL-1 et des voies de MCE actifs dans les OS et aurait un effet anti-angiogénique. Il pourrait trouver sa place comme option thérapeutique potentielle dans l'OS métastatique ou récidivant ne répondant pas aux traitements standards [182].

* Le développement de thérapies ciblant l'ostéoclaste, les cellules tumorales de l'ostéosarcome qui font partie de la lignée ostéoblastique sécrètent de l'osteoclast inducing facteur qui active les ostéoclastes[183].

* Le développement de thérapie visant à restaurer la fonction des gènes suppresseurs de tumeur comme le gène P53 en le ciblant par des vecteurs adénoviraux [184].

* Des recherches ont permis d'identifier les gènes responsables du développement de résistance au methotrexate dans l'OS, il s'agit du DKK1, UGT1As et EE1A1 . La mise au point de thérapeutiques ciblées contre ces gènes utilisant la technologie siRNA a permis d'obtenir une sensibilité des tumeurs au methotrexate [185].

CONCLUSION

En dépit de sa rareté, la pathologie tumorale osseuse maligne a connu ces dernières décennies des avancées scientifiques et technologiques majeures que ce soit dans la compréhension de sa physiopathogénie ou au niveau de la démarche diagnostique et thérapeutique. Actuellement, la prise en charge est relativement bien codifiée grâce aux recommandations des différentes écoles et groupes de recherche intéressés par ces tumeurs. Ceci a permis de révolutionner littéralement le pronostic de ces cancers, en particulier l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, que se soit en matière de survie ou sur le plan fonctionnel.

Cette étude nous a permis de constater que les tumeurs osseuses malignes primitives dans notre région ne présentaient pas de nettes spécificités épidémiologiques ou cliniques. Cependant nous relevons certains points inhérents aux conditions de l'exercice médical et à la précarité du système de soins et de la santé en général dans notre contexte :

- o Un nombre important de patients perdus de vue après le diagnostic histologique de la tumeur au niveau du service d'anatomie pathologique ou en cours de traitement et dont nous n'avons aucune information sur la prise en charge thérapeutique et l'évolution. Il s'agit de 25 patients soit 31,7 % de notre effectif.

- o Sur le plan de la conduite diagnostique, nous déplorons la faible réalisation d'examens complémentaires indispensables à la stadification des patients et à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique adéquate. Notamment la réalisation de l'imagerie par résonance magnétique dont le coût financier était élevé à la période intéressée par l'étude et de la scintigraphie osseuse qui en plus du coût élevé, exige le déplacement à Casablanca ou Rabat vu l'absence d'une unité de médecine nucléaire au sein du centre hospitalier Mohammed VI et dans la région. Son ouverture prochaine permettra de surmonter cette difficulté.

- o Toujours à l'étape diagnostique, l'élaboration d'une grille regroupant les critères anatomopathologiques majeurs qui sera associée au compte rendu anatomopathologique permettra certainement de mieux uniformiser la rédaction des compte-rendu anatomopathologiques, de mieux mettre en exergue les éléments de diagnostic positif et

les facteurs histopronostique et de lever ainsi certaines ambiguïtés de lecture chez les cliniciens.

- o La majorité des publications scientifiques récentes confirme l'intérêt de la génétique et de la biologie moléculaire dans le diagnostic de ces tumeurs. Certaines tumeurs comme le sarcome d'Ewing ont actuellement une définition génétique. Le développement de la génétique et de la biologie moléculaire dans notre pratique aiderait à mieux caractériser le profil et les particularités de ces tumeurs dans notre contexte.

- o Concernant la prise en charge thérapeutique, la place du traitement chirurgical conservateur et celle de la chirurgie de reconstruction est à consacrer dans notre pratique. Seulement 40,5% des patients opérés étaient candidats à une chirurgie conservatrice. Sans oublier la place importante de la kinésithérapie d'accompagnement pour ces malades.

- o Nous avons également noté un faible recours à l'évaluation histologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante sur pièce d'exérèse chirurgicale. Cette étude anatomopathologique a été réalisée pour seulement 11 (34,3%) des 32 patients qui ont reçu une chimiothérapie première alors qu'il s'agit d'un facteur pronostique capital reconnu par la majorité des études scientifiques.

- o L'ouverture de l'unité de radiothérapie au sein du centre hospitalier universitaire Mohammed VI sera également l'occasion de définir la place de chacun de ces trois volets thérapeutiques : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie dans le processus thérapeutique de ces tumeurs, à travers l'élaboration de protocoles standardisés de traitement.

- o Sans oublier l'importance capitale du suivi psychologique et de la réinsertion socioprofessionnelle et scolaire chez ces patients, appelés à faire face à un handicap physique par la suite.

Tout ceci ne fait que souligner l'intérêt primordial de la concertation et la collaboration multidisciplinaire dans la prise en charge des tumeurs osseuses malignes primitives. Ainsi que la nécessité de créer au niveau de notre centre hospitalier un groupe de travail et de recherche dédié à ces cancer, regroupant chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, oncologues,

radiothérapeutes, et psychologues pour une amélioration et une optimisation future de notre prise en charge à tous les niveaux.



Annexe 1 :

**Classification des tumeurs osseuses malignes primitives selon
l'organisation mondiale de la santé 2002 [1]**

Les tumeurs cartilagineuses :

Chondrosarcome	Central ,Primaire et Secondaire
	Périphérique
	Dedifférencié
	Mésenchymateux
	A cellules claires

Tumeurs ostéogéniques :

Osteosarcome	Conventionnel : osteoblastique
	Chondroblastique
	Fibroblastique
	Télangiectasique
	A petite cellule
	Central de bas grade
	Secondaire
	Paraostal
	Periostal
	Haut grade, de surface

Tumeurs neurectodermiques: Sarcome d'Ewing

Tumeur des vestiges embryonnaires : Chordome

Adamantinome

Tumeurs fibrogéniques : Fibrosarcome :

Tumeur fibrohystiocytique : Histiocytome fibreux malin

Tumeurs à cellules géantes : Tumeurs à cellules géantes malignes

Tumeur vasculaire Angiosarcome

Tumeurs du muscle lisse : Léiomyosarcome

Tumeurs lipogéniques : Liposarcome

Annexe 2 : Classification TNM selon l'American joint
committee

on cancer (AJCC), édition 2002 [186]

♦ La tumeur (T)

TX: la tumeur ne peut être évaluée

T0: pas de signes de tumeur

T1: tumeur supérieure à 8 cm dans son plus grand diamètre

T2: tumeur inférieure à 8 cm dans son plus grand diamètre

T3 :tumeur discontinue dans le site osseux primaire

♦ Les ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX: les ganglions régionaux ne peuvent être évalués

N0: pas de métastase ganglionnaire régionale

N1: métastase ganglionnaire régionale

Note: l'envahissement des ganglions régionaux est rare et les cas dans lesquels le statut ganglionnaire n'est pas évalué de façon clinique ou pathologique peut être considéré N0 au lieu de NX ou pNX.

Les métastases à distance (M)

MX: les métastases à distance ne peuvent être évaluées

M0: absence de métastases à distance

M1: métastases à distance

M1a: poumon

M1b: autres site distant

Annexe 3:

Stadification TNM selon l'American joint committee on cancer (AJCC), édition 2002 [186]

<u>Stade</u>	<u>Classification TNM</u>	<u>Grade histologique</u>
IA	T1 N0,NX M0	bas grade,
IB	T2 N0,NX M0	bas grade
IIA	T1 N0,NX M0	Haut grade
IIB	T2 N0,NX M0	Haut grade
III	T3 N0,NX M0	Quelque soit le grade
IVA	Quelque soit T N0,NX M1a	Quelque soit le grade
IVB	Quelque soit T N1 quelque soit M	Quelque soit le grade
	Quelque soit T quelque soit N M1b	Quelque soit le grade

Annexe 4 :

Fiche d'exploitation

Tumeurs osseuses malignes primitives : Aspects anatomocliniques et évolutifs

I. Identité :

Nom :

N°F :

N.D :

Tel :

Age :

Sexe:

☐ F

☐ M

Résidence :

profession :

☐ Couverture médicale

II. ATCD :

1. ATCD personnels :

☐ Traumatisme Date :

☐ Fracture Type:

☐ Matériel d'ostéosynthèse Date de mise en place :

☐ Prothèse Date de mise en place :

☐ Irradiation Date :

☐ Tumeur osseuse bénigne :

☐ Autre cancer :

☐ Maladie de paget de l'os ☐ Maladie d'ollier

☐ Osteite chronique : ☐ Ostéogénèse imparfaite

Autres :

2. ATCD familiaux

- ☐ Tumeur osseuse primitive :
- ☐ Pathologie osseuse :
- ☐ Rétinoblastome
- ☐ Autre cancer :
- Autres :

III. Mode de révélation :

Délai de consultation :

Motif de consultation :

- ☐ Douleur : ☐ inflammatoire ☐ mécanique ☐ mixte
- ☐ Limitation de la mobilité ☐ Masse
- ☐ Fracture pathologique
 - ☐ Adénopathie ☐ Fièvre ☐ Amaigrissement
- ☐ Métastase : ☐ siège : ☐ clinique :

IV. Diagnostic positif :

1. Clinique :

- Siège : ☐ Os long : ☐ Epiphyse ☐ Diaphyse ☐ Métaphyse
- ☐ Os court :
- ☐ Os plat:
- Dimensions initiales :
- ☐ Signes inflammatoires ☐ Fixité ☐ Amyotrophie
 - ☐ Signes de compression locorégionale

2. Paraclinique :

2.1 Bilan radiologique :

Examens réalisés : ☐ Radiographies standard

☐ TDM

☐ Scintigraphie osseuse

Incidence :

☐ IRM

☐ Echographie

Résultats :

☐ Ostéolyse :

☐ Ostéocondensation

☐ Corticale soufflée

☐ corticale rompue

☐ Réaction périostée : ☐ Lamellaire ☐ En feu d'herbe ☐ Eperon de codman

☐ Calcifications

☐ Envahissement des parties molles

☐ Métastase osseuse/ skip métastase

2.2. Bilan Biologique :

Examens réalisés ☐ PAL ☐ NFS+pq ☐ VS ☐ CRP ☐ LDH ☐ Autre :

Résultat :

3. Etude anatomopathologique :

A. Matériel d'étude :

☐ **Biopsie :** ☐ A l'aiguille fine ☐ Au trocard ☐ A ciel ouvert ☐ Extemporane :

☐ Matériel significatif

☐ Matériel représentatif

☐ Résection osseuse

☐ Amputation

☐ Poids

☐ Dimensions :

B. Résultat :

1. Type histologique

Tumeurs ostéogéniques : ☐Osteosarcome

◇Chondroblastique

◇Fibroblastique

◇osteoblastique

◇Télangiectasique

◇A petite cellule

◇Central de bas grade

◇Secondaire

◇Paraostal

◇Periostal

◇Haut grade,de surface

Tumeurs cartilagineuses : ☐Chondrosarcome : ☐ Central ☐ Primaire ☐

Secondaire

☐ Périphérique

☐ Dedifférencié

☐ Mésenchymateux

☐ A cellules claires

Tumeurs neurectodermiques: ☐Sarcome d'Ewing

Tumeur des vestiges embryonnaires : Chordome

Adamantinome

Tumeurs fibrogéniques : ☐Fibrosarcome :

Tumeur fibrohystiocytique : ☐Histiocytome fibreux malin

Tumeurs à cellules géantes : ☐Tumeurs à cellules géantes malignes

Tumeur vasculaire ☐ Angiosarcome

Tumeurs du muscle lisse : ☐Léiomyosarcome

Tumeurs lipogéniques :

☐ Liposarcome

2. Grade histologique : ☐ grade I ☐ grade II ☐ Grade III ☐ Grade IV

3. Immunohistochimie : ☐ oui ☐ Non

Vimentine	☐ positif	☐ négatif
Cytokératines	☐ positif	☐ négatif
Desmine	☐ positif	☐ négatif
Actine- α	☐ positif	☐ négatif
Actine musculaire	☐ positif	☐ négatif
Epithélial membrane	☐ positif	☐ négatif
antigen	☐ positif	☐ négatif
Synaptophysin	☐ positif	☐ négatif
Ostéocalcine	☐ positif	☐ négatif
CD31	☐ positif	☐ négatif
FVIII antigène	☐ positif	☐ négatif
CD68	☐ positif	☐ négatif
MIC-2 Gene Product (CD99)	☐ positif	☐ négatif
LCA	☐ positif	☐ négatif
CEA	☐ positif	☐ négatif

V- Bilan d'extension:

- ☐ Radiographie du thorax face :
- ☐ TDM thoracique:
- ☐ Echographie abdomino pelvienne:
- ☐ TDM abdomino-pelvienne :
- ☐ Scintigraphie corps entier :
- ☐ Myélogramme :
- ☐ BOM :
- ☐ Autre :

VI- Classification TNM :

VII- Décision thérapeutique

VIII-Traitement :

1- Chimiothérapie :

Visée thérapeutique : ☐ Néoadjuvante ☐ Adjuvante ☐ palliative

Protocole :

A- Ostéosarcome :

- ☐Méthotrexate ◇ LDMTX ◇ HDMTX
- ☐VP16 ☐ Ifosfamide ☐doxorubicine ☐ Bléomycine ☐Dactinomycine
- ☐Cisplatine

B- Sarcome D'Ewing :

VACA ◇ Vincristine ◇ Actinomycine ◇ Doxorubicine ◇ Cyclophosphamide

VAIA ◇ Vincristine ◇ Actinomycine ◇ Doxorubicine ◇ Ifosfamide

EVAIA ◇ Etoposide ◇ Ifosfamide ◇ Vincristine ◇ doxorubicine ◇

Actinomycine

VIDE ◇ Vincristine ◇ Etoposide ◇ Ifosfamide ◇ Doxorubicine

C– Autres :

Protocole :

Molécules :

Date de la première cure :

Date de la dernière cure :

Nombre de cures : ☐ néoadjuvant : cycle :

☐ adjuvant :

☐ palliatif :

Complications

2– Chirurgie :

Date :

Type d'intervention : ☐Chirurgie intralésionnelle ☐Résection marginale

☐Résection large ☐Résection radicale

☐Résection contaminée ☐Amputation

☐Reconstruction :

Complications :

Examen anatomopathologique de la pièce opératoire :

A. Macroscopie :

Poids de la pièce : Dimensions de la pièce : Dimensions de la
tumeur :

Description :

B. Microscopie :

Confirmation du diagnostic de la biopsie : ☐ oui ☐ non

Siège : ☐ médullaire ☐ cortical ☐ juxta- cortical
☐ Franchissement de la corticale ☐ Franchissement du cartilage de conjugaison
☐ Envahissement articulaire ☐ Colonisation tumorale du trajet de la biopsie

Limites de resection : ☐ saines ☐ tumorales

Diagnostic :

Chimiothérapie néoadjuvante :

Classification utilisée pour l'évaluation :

Pourcentage de cellules viables :

Pourcentage de nécrose :

Tumeur résiduelle :

Evaluation de la réponse thérapeutique : ☐ bon répondeur ☐ mauvais répondeur

Chimiothérapie de rattrapage ☐

Type

Nombre de cures :

3. Radiothérapie :

Visée thérapeutique : ☐ Néoadjuvante ☐ Adjuvante ☐ palliative

Type : ☐ Radiothérapie externe ☐ curithérapie

Dose : fractionnement : Etagement :

Date de début : Date de la fin :

Nombre de séances faites :

IX – Surveillance

Résultat thérapeutique thérapeutique :

- ☐ Rémission complète
- ☐ Rémission partielle
- ☐ Stabilisation
- ☐ Progression :
 - ☐ locale :
 - ☐ A distance :
 - siège :
 - Traitement :

Evolution

- ☐ Récidive :
 - ☐ locale :
 - délai :
 - Traitement :
 - ☐ A distance :
 - délai :
 - siège :
 - Traitement :

Date de la dernière consultation :

Recul :

- ☐ Vivant
- ☐ décédé
- ☐ Perdu de vue

Annexe 5 :

Indice de Karnofsky [187]

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins;requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10 0	Mourant ; mort imminente Décédé



RESUME

Les tumeurs osseuses malignes primitives désignent un groupe hétérogène de tumeurs prenant naissance au niveau des différents éléments constituant l'os, qui se distinguent par leur présentation clinique, leurs caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques. Elles représentent moins de 0,2% de tous les cancers. Les ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing, et chondrosarcomes sont les plus fréquents. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique ont largement bénéficié des progrès réalisés dans le développement des techniques d'imagerie, d'immunohistochimie et de cytogénétique, et des avancées en matière de chirurgie, de chimiothérapie et de radiothérapie. Quatre vingt cinq cas de tumeurs osseuses malignes primitives ont été colligés au service d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire de Marrakech entre Janvier 2003 et Décembre 2009. Parmi eux 35 cas d'ostéosarcome, 31 cas de sarcome d'Ewing, 10 cas de chondrosarcome, 5 cas de chordomes, 3 cas de tumeurs à cellules géantes malignes et 1 cas d'angiosarcome. L'âge moyen des patients était de 24,14 ans. Le délai de consultation moyen était de 6,03 mois. La symptomatologie était dominée par la douleur et la présence d'une masse à l'examen clinique. La tumeur siégeait sur un os long chez 58 % des patients. Elle était métastatique au moment du diagnostic chez 29 % des patients. La chirurgie était pratiquée chez 48,2 % des patients. La chimiothérapie a été administrée à 70,6 % des patients et 20 % ont reçu une radiothérapie. La réponse thérapeutique était évaluable chez 83 % des malades, avec 42,3% de réponse thérapeutique complète, 19,3 % de réponse partielle, 5,7 % de stabilisation de la maladie et 32,7 % d'échec thérapeutique. Au jour de notre étude, 18 patients sont toujours vivants. Le recul moyen était de 11,5 mois.

ABSTRACT

Primary malignant bone tumors are heterogeneous tumors arising from the various elements of the bone and distinguished by their clinical presentation, epidemiological characteristics, radiological and histological findings. These tumors represent less than 0.2% of all cancers. Osteosarcoma, Ewing sarcoma and chondrosarcoma are the most frequent. The diagnosis and therapeutic management have largely benefited from advances in the development of imaging techniques, immunohistochemistry and cytogenetics and advances in surgery, chemotherapy and radiotherapy. 85 cases of bone sarcoma were collected at the Department of pathology of the university hospital center of Marrakesh between January 2003 and December 2009. Among them 35 cases of osteosarcoma, 31 cases of Ewing sarcoma, 10 cases of chondrosarcoma, 5 cases of chordoma, 3 cases of malignant giant cell tumor and one case of angiosarcoma. The mean age was 24.14 years. The mean delay to consultation was 6.03 months. Symptomatology was dominated by pain and swelling. 58% of tumors were located on a long bone and 29% were metastatic at diagnosis. Surgery was performed in 48.2 % of patients. 70.6 % received chemotherapy and 20% received radiotherapy. The therapeutic response was assessable in 83% of our patients, with 42.3% of full therapeutic response, 19.3% of Partial response, 5.7% of stable disease and 32.7% of treatment failure. The mean follow up was 11.5 months.

ملخص

أورام العظام الخبيثة الأولية هي مجموعة غير متجانسة من الأورام تنبع في مختلف العناصر المكونة للعظم و تتميز بخصائص تقديمها السريري والوبائي وخصائص إشعاعية ونسجية. تمثل هذه الأورام أقل من 0.2 % من جميع حالات السرطان. السرقوم العظمي , سرقوم إوينغ والسارقوم الغضروفي هي الأكثر شيوعا بينها. وقد استفاد التشخيص وإدارة العلاج إلى حد كبير من التقدم الحاصل في تقنيات الأشعة، و الاستكشاف بأدوات علم المناعة و الوراثة الخلوية، وتطور الجراحة و العلاج الكيميائي والإشعاعي. أحصت دراستنا 85 حالة ورم خبيث أولي في مصلحة التشريح المرضي بالمستشفى الجامعي لمراكش ما بين يناير 2003 وديجنبر 2009 ، من بينها 35 حالة سرقوم عظمي، 31 حالة سرقوم إوينغ، 10 حالة سرقوم غضروفي، 5 حالة ورم حبلي، 3 حالات ورم الخلايا العملاقة الخبيث وحالة واحدة للغرن الوعائي. متوسط عمر المرضى لدينا 24.14 سنة. كما أن المعدل الزمني المتوسط الذي يفصل بين بداية الأعراض وأول فحص طبي يناهز 6.03 أشهر. ويمثل الألم و وجود كتلة في الفحص السريري أهم الأعراض الملاحظة . 58. % من الأورام تشكلت على مستوى العظام الطويلة. وقد تم اكتشاف 29 % منها في حالة انبثاث. شملت الجراحة 48.2 % من المرضى. و تلقى 70.6 % منهم علاجا كيميائيا و 14 % علاجا إشعاعيا. تمكنا من تقييم الاستجابة للعلاج بالنسبة ل 83 % من المرضى، 43.3 % منهم في استجابة علاجية كاملة، 19.3 % في استجابة علاجية جزئية 5.7 % حالة

مستقرة و32.7 % فشل في العلاج. يبلغ المعدل الزمني المتوسط ما بين نهاية العلاج وآخر فحص طبي 11.5 شهر.



BIBLIOGRAPHIE

1. **DM Fletcher C, Unni KK, Mertens F**
Pathology and Genetics of Tumours of Soft tissue and Bone
IARC Press, Lyon, 2002.
2. **Burshill SA**
Molecular abnormalities in Ewing's sarcoma
Expert rev Anticancer Ther. 2008;8:1675-87
3. **Guisse T, O'Keefe R, Lor Randall R, Terek RM**
Molecular Biology and Therapeutics in Musculoskeletal Oncology
J Bone Joint Surg Am. 2009;91:724-32
4. **Kamina P**
Anatomie générale 1
Maloine, Paris, 1997, p
5. **Poirier J, Catala M**
Histologie : les tissus
Masson, Paris, 2006 :94-108
6. **Wheater.P.R, Young.B , Heath J.W**
Histologie fonctionnelle
Boeck et Larcier s.a, Paris, 2004 :172-92
7. **Coujard R, Poirier J , Racadot J**
Précis d'histologie humaine
Masson, Paris, 1980 :210-50
8. **Unni KK, Dahlin DC**
bone tumors : General aspects and data on 11087 cases
Philadelphia, lipincott Williams and Wilkins, ed 5, 1996,
9. **Baker LH**
Soft Tissue and Bone Sarcomas: A disease State Overview
The Practicing Oncologist's Perspective. 2010;6:1-6

10. National cancer intelligence network

Bone Sarcomas: incidence and survival rates in England

NCIN Data Briefings, september 2010

11. Aksnes. LH, Sundbay Hall K, Folleraas G

Management of high-grade bone sarcomas over two decades: The Norwegian Radium Hospital experience

Acta Oncologica. 2006; 45: 38-46

12. Al-Eid HS, Arteh SO,

Cancer Incidence Report Saudi Arabia 2004

Ministry of Health Saudi Cancer Registry, 2004

13. Bouhadeb A, Hammouda D

Registre des tumeurs d'Alger année 2006

Registre des tumeurs d'Alger, 2009

14. Sellami A, Hsairi M, Achour N, Jlidi R

Incidence des Cancers Années 1997 – 1999

Registre du Cancer du Sud Tunisien, 2002

15. Tazi MA, Benjaafar N, Erraki A

Incidence des cancers à Rabat, année 2005

Registre des cancers de Rabat, 2009

16. Dorfman HD, Czerniak B

Bone cancers

Cancer. 1995; 75: 203-10

17. Bertoni F, Bacchini P, Staals EL

Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone

Cancer. 2003; 97(10): 2520-9

18. Moradi B, Zahlten-Hinguranage A, Lehner B, Zeifang F

The impact of pathological fractures on therapy outcome in patients with primary malignant bone tumours

International Orthopaedics. 2010; 34: 1017-23

19. Blackwell JB, Threlfall TJ, McCaul KA

Primary malignant bone tumours in Western Australia, 1972–1996.
Pathology. 2005;37(4):278–83.

Rapport-Gratuit.com

20. Peko JF, Gombe-Mbalawa A

Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers primitifs des os à Brazzaville

Mali Médical.2003;18(1):43-4

21. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J,Raymond L,Young J

Cancer Incidence in Five Continents.

IARC Press.1997

22. Athanasou N,Bielack S,De Alava E, Dei Tos AP, Ferrari S,Gelderblom H,

Grimer R,Sundby Hall K, Hassan B, W Hogendoorn PC, Jurgens H,Paulussen M, Rozeman.L, Taminiau AHM, Whelan J, Vanel D

Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology.2010;21(5): 204-13

23. Jemal.A

Cancer statistics,2009

CA Cancer J Clin. 2009;59:225-49.

24. van den Berg H, Kroon HM, Slaar A

Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration 'PALGA'

J.Pediatr Orthop.2008;28:29-35

25. Leavey PJ, Collier AB

Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment

Expert Rev Anticancer Ther.2008(8):617-24

26. Giuffrida.A.Y

Chondrosarcoma in the United States(1973 to 2003): An Analysis of 2890 Cases from the SEER Database

J Bone Joint Surg Am. 2009;91:1063-72

27. Vinh T.S

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur : Chordome

Schering-Plough,Paris,1990:77-89

28. Nascimento NG, Huvos AG, Marcove RC

Primary malignant giant cell tumor of bone: a study of 8 cases and review of the literature

Cancer. 1979;44:1393-402

29. Hutter.RVP, Worcester.JN, Francis.KC,Foote.FW,Stewart.FW

Benign and malignant giant cell tumors of bone. A clinicopathological analysis of the natural history of the disease

Cancer. 1962;15:653-90

30. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW

Giant cell tumors: a study of 195 cases

Cancer. 1970;25:1061-70

31. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM

Bone and Soft Tissue Sarcomas:Treatment and Outcome of 82 Patients with Angiosarcoma

Annals of Surgical Oncology.2007;14(6):1953-67

32. Hauben EI, Hogendoorn PCW

Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases

Bone Cancer:Progression and Therapeutic Approaches. Academic Press, London, 2009 (1);3-8

33. Miller SL, Hoffer FA

Malignant and benign bone tumors.

Radiol Clin North Am 2001;39:673-99

34. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW

Giant cell tumors: a study of 195 cases.

Cancer. 1970;25:1061-70.

35. Brien EW, Mirra JM, Kessler S, Suen M, Ho JKS, Yang WT

Benign giant cell tumor of bone with osteosarcomatous transformation ("dedifferentiated" primary malignant GCT): report of two cases.

Skeletal Radiol. 1997;26:246-55.

36. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J,Tanizawa T, Shigemitsu T, Izawa N

Malignant change secondary to fibrous dysplasia

Int J Clin Oncol.2006;11:229-35

37. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, Collins MS, Wenger DE, Sim FH
Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients
*Clin Orthop Relat Res.*2003;411:193–206.
38. Wosniak.A, Nowaczyk.M.T, Osmola.K,Golusinski.W
Malignant transformation of an osteoblastoma of the mandible:case report
and review of the literature
*Eur Arch Otorhinolaryngol.*2010;267:845–49
39. Ostrowski ML,Johnson ME,Truong LD,Hicks MJ,Smith FE, Spjut HJ
Malignant chondroblastoma presenting as a recurrent pelvic tumor with DNA
aneuploid and p53 mutation as supportive evidence of malignancy
*Skeletal Radiol.*1999;28:644–50
40. Dean JFB, Whitwell D
Epidemiology of bone and soft-tissue sarcomas
*Orthopedics and traum.*2009; 23(4):224–30
41. Bouchida A, Rifi M, Yacoubi H, Mahfoud M, El Bardouni A , Ismael F,Berrada MS,
El Manouar M,El Yacoubi M
La dégénérescence carcinomateuse sur ostéomyélite chronique
Rev Maroc Chir Orthop Traumato. 2008;36:18–21
42. Beck A.
Zur Frage des Rontgensarkoms,zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des
Sarkoms
*Munchener Med Wochenschr.*1922;69:623–5
43. Martland H, Humphries RE
Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint
*Arch Pathol.*1929;7:406–17
44. Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL,Stewart FW,Coley BL
Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases
*Cancer.*1948;1:3–29
45. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG
Radiation-induced sarcoma of bone
*Cancer.*1971;28:1087–99

- 46. Robinson E, Neugut AI, Wylie P**
Clinical aspects of postirradiation sarcomas
J Natl Cancer Inst. 1988;80:233–40.
- 47. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A**
Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer: a Swedish population-based study
Eur J Cancer. 1998;34(13):2068–75.
- 48. Ron E, Modan B, Boice Jr JD**
Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp
Am J Epidemiol. 1988;127(4):713–25
- 49. Gillespie WJ, Frampton CM, Henderson RJ, Ryan PM**
The incidence of cancer following total hip replacement
J Bone Joint Surg. 1988;70:539–42.
- 50. Visuri TI, Pukkala E, Pulkkinen P, Paavolainen P**
Cancer incidence and causes of death among total hip replacement patients: a review based on Nordic cohorts with a special emphasis on metal-on-metal bearings
Proc Inst Mech Eng H. 2006;220(2):399–407.
- 51. Keel SB, Jaffe KA, Petur NG, Rosenberg AE**
Orthopaedic implant-related sarcoma: a study of twelve cases
Mod Pathol. 2001;14: 969–77
- 52. Lasson U, Harms D, Wiedemann HR**
Osteogenic sarcoma complicating osteogenesis imperfecta tarda
European Journal of Pediatrics. 1978, 129(3): 215–8
- 53. Rutkowski R, Resnick JH, McMaster JH**
Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta. A case report
J Bone Joint Surg Am. 1979;61:606–8.
- 54. Takahashi S, Okada K, Nagasawa H, Shimada Y**
Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta
Virchows Archiv. 2004;444(5):454–58

55. Torres FX, Kyriakos M

Bone infarct-associated osteosarcoma.

Cancer.1992;70:2418-30

56. Mirra JM, Bullough PG, Marcove RC, Jacobs B, Huvos AG (1974).

Malignant fibrous histiocytoma and osteosarcoma in association with bone infarcts; report of four cases, two in caisson workers

J Bone Joint Surg Am.1974;56:932-40

57. Domson GF, Shahlaee A, Reith JD, Bush CH, Gibbs P

Infarct-associated Bone Sarcomas

Clinical Orthopaedics and Related Research.2009;467(7):1820-25

58. Casas-Ganem J, Healey JH

Advances that are changing the diagnosis and treatment of malignant bone tumors

Curr Opin Rheumatol.2005;17(1):79-85

59. Ilaslan H, Schils J, Lietman SA, Nageotte W, Sundaram M

Clinical presentation and imaging of bone and soft-tissue sarcomas

Cleveland clinic Journal of medicine.2010;77(1):2-7

60. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF

Pathological fractures in primary bone sarcomas

Injury,Int.J.Care Injured.2008;39:395-403

61. Rosenstock JG, Jones PM, Pearson D

Ewing's sarcoma adjuvant chemotherapy and pathologic fracture

Eur J Cancer.1978;14:799-803

62. Enneking WF

A system of staging musculoskeletal neoplasms

Clin Orthop.1986;204:9-24

63. Fuchs B, Valenzuela R, Sim F.

Pathologic fracture as a complication in the treatment of Ewing's sarcoma

Clin Orthop.2003;415:25-31

- 64. Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D.**
Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications
J Bone Joint Surg Am 2002;84:49–57
- 65. Kuttesch Jr JF, Wexler LH, Marcus R,**
Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas
J Clin Oncol.1996;14:2818–25.
- 66. Bacci G, Ferrari S, Longhi A,**
Non metastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation
Acta Orthop Scand.2003;74(4):449–54
- 67. Thompson Jr RC, Pritchard DJ, Nelson TE**
Pathologic fractures in osteosarcoma
J Bone Joint Surg Br.1992;74B(SIII):277
- 68. Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, et al. Pathologic fracture in**
osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival
Cancer.1987;59:701–9
- 69. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG.**
The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma
J Bone Joint Surg Am.1998;80A:1020–33
- 70. Wagner LM, Neel M, Pappo A**
Fractures in Pediatric Sarcoma
J Pediatric Hematology/Oncology. 2001;568–71
- 71. Damron TA, Sim FH, O'Connor MI,**
Ewing's sarcoma of the proximal femur
Clin Orthop.1996;322:232–44
- 72. Delepine G, Goutillier D**
Complications of limb salvage. In: Prevention management and outcome
Montreal: ISOLS.1991:575–6

73. Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM

The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma
J Bone Joint Surg. 1996;78:694-8
Chirurg 2000;71:1121-5

75. Hoffmann C, Jabar S, Ahrens S.

Prognose des Ewingsarkompatienten mit initialen pathologischen Frakturen im Primartumorbereich
Klin Padiatr. 1995;207:151-7

76. Widhe.B , Widhe.T

Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma
The Journal of Bone and Joint Surgery. 2000;82(A(5)):667-78

7. Aksnes.L.H, Sundry Hall.K

Management of high-grade bone sarcomas over two decades: The Norwegian Radium Hospital experience
Acta Oncologica, 2006; 45: 38_ 46

78. Sneppen O, Hansen LM

Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma
Acta Radiol Oncol. 1984;23(2-3):159-62.

79. Robert J Meckenna

Sarcomata of ostéogénic series : an analysis of 552 cases
The journal of bone and joint surgery. 1966;48-A (1):1-27

80. Bernstein M,Heinrich K,Paulussen M

Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management
The Oncologist 2006;11:503-19

81. Deloin.X,Tomeno.B,Anract.A

Pelvic chondrosarcomas: Surgical treatment options
Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2009; 95:393-401

82. Dahlin DC,Coventry MB

Ostéogenic sarcoma:a study of six hundred cases
J.Bone joint surg. 1967;49A:101-10

83. Baldini N, Boriani S, Campanacci M

Giant cell tumor of bone

Bone joint surg. 1987;69A:106-14

84. Codman EA

The Classic: Registry of Bone Sarcoma: Part I.—Twenty-Five Criteria for Establishing the Diagnosis of Osteogenic Sarcoma. Part II.—Thirteen Registered Cases of “Five Year Cures” Analyzed According to These Criteria
Clin Orthop Relat Res. 2009 ;467:2771-82

85. Khaïr M

Tumeurs osseuses malignes primitives : kit d'autoenseignement.

Thèse Méd, Casablanca, 2000, n°213

86. Pallardy G

Contraintes techniques de la radiologie ostéoarticulaire.

Encycl Méd Chir. Radiodiagnostic 1.2004,30218-A-10

87. El amraoui F, Talaoui M

Apport de l'imagerie dans les tumeurs osseuses malignes.

Rev Maroc Chir Orthop Traumato. 2006;29:5-16

88. Diard F, Chateil JF, Moinard M, Soussotte C, Hauger O

Approche diagnostique des tumeurs osseuses.

Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 2000 ;31-480-A-10

89. Zelazny A, Reinus WR, Wilson AJ

Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of Ewing's sarcoma of bone
Investigative Radiol. 1997;32: 59-65.

90. Chevrot A

Le scanner X à rotation continue.

Scanner spiralé et pathologie ostéo-articulaire, Masson, Paris, 1995:1-13

91. Wegner Otto H

Bases techniques de la tomодensitométrie /Tumeurs osseuses.

TDM corps entier. Ed. Arnette, Paris, 1994

92. Vanel D, Coffre C, Missenard G.

L'examen tomodensitométrique dans les tumeurs osseuses primitives

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur. Schering-Plough, Paris, 1990:77-89.

93. Wilfred C. G. Peh

The role of imaging in the staging of bone tumors

Critical Reviews in Oncology/Hematology. 1999; 31(2):147-67

94. Nomikos GC, Murphey MD, Kransdorf MJ, Bancroft LW, Peterson JJ

Primary bone tumors of the lower extremities

Radiologic clinics of north America. 2002, 40 (5): 971-90

95. Kind-Dumas M, Diard F, Pallusiere J, Moinard M, Hauger O.

IRM des tumeurs osseuses malignes (bilan d'extension et thérapeutiques)

Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie- Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur. 2001 ; 31-531-A-10

96. Osemont. B

Valeur de l'IRM de diffusion dans la caractérisation des tumeurs ostéo-articulaires

Thèse de médecine, Faculté de médecine de Nancy, 2010, thèse n°ddc:610

97. Stines J, Vanek D, Mole D.

Sarcome des parties molles et tumeurs malignes des os

Imagerie et surveillance post-thérapeutique en oncologie. Paris, 2000:375-99

98. Balzarini L, Sicilia A, Ceglia E

Magnetic resonance imaging of primary bone tumors: Review of 10 years experience

Radiol Med. 1996;91:344-7

99. Campanacci M, Mercuri M, Gasbarrini A, Campanacci L

The value of imaging in the diagnosis and treatment of bone tumors

European Journal of Radiology. 1998; 27:116-22

100. Giammarile F, Chauvot P

Place de la scintigraphie osseuse dans les tumeurs osseuses primitives de l'enfant

Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique-2001;25(4) :227-32

101. Shin DS

The clinical efficacy of (18)F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors

Ann Nucl Med. 2008;22(7):603-9

102. Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M

Tomographie par émission de positons. Quelle place en pathologie ostéoarticulaire ?
Revue du Rhumatisme. 2007;74:17-26

103. Bastiaannet E

The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis.
Cancer Treat Rev. 2004;30(1):83-101

104. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O

FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy
Eur J Nucl Med 2000;27:1305-11

105. Bischof M, Bischof G, Buck A, Reske SN

Integrated FDG-PET-CT: its role in the assessment of bone and soft tissue tumors
Arch Orthop Trauma Surg. 2010;130:819-27

106. Clairotte M, Bonneville P, Roche H, Railhac JJ

Les ostéosarcomes
Imagerie des tumeurs osseuses. Sauramps Médical, Paris, 2000:185-219

107. Baunin Ch, Rubie H.

Sarcome d'Ewing
Imagerie des tumeurs osseuses, Sauramps Médical, Paris, 2000:405-23.

108. Clairotte M, Bonneville P, Roche H, Durroux R, Bouchet A.

Les chondrosarcomes.
Imagerie des tumeurs osseuses, Sauramps Médical, Paris, 2000:305-28.

109. Maaquili R, Moustaine M, Jamily A

Chordome sacré: à propos d'un cas
Revue marocaine de chirurgie orthopédique et de traumatologie. 2002;16:63-6

110. Wenger DE, Wold LE

Malignant vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features
Skeletal Radiol 2000;29:619-31

111. Tomeno B, Courpied JP

Ostéosarcome

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur, hopital Cochin, ed Schering-Plough, paris, 1990:3.1.1-1-9

112. Tomeno B

Chondrosarcome

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur, hopital Cochin, ed Schering-Plough, Paris, 1990:3.2.1-1-11

113. Bacci G, Longhi A, Bertoni F

Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: An analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998

Acta Oncologica.2006;45:469-75

114. Vanel D, Le Cesne A, Missenard G

Stratégie de prise en charge des tumeurs primitives

Revue du Rhumatisme.2008;75:362-68

115. Miller TT

Bone Tumors and Tumorlike Conditions: Analysis with Conventional Radiography

Radiology.2008; 246(3):662-74

116. Zamiati S, Marnissi F, Karkouri M

Rôle du clinicien dans le diagnostic anatomopathologique d'une tumeur osseuse

Rev.Maroc.Chir.Orthop.Traumato.2005;25:5-7

117. Forest M

Ostéosarcome: anatomie pathologique

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur, Monographie Tome 1, ed Schering-Plough

118. Klein MJ, Siegal GP

Osteosarcoma Anatomic and Histologic Variants

Am J Clin Pathol 2005;123:75-90

119. Mazabaud A

Anatomie pathologique osseuse tumorale

Edition springer verlag, Paris, 1994

120. Forest M

Chondrosarcome: anatomie pathologique

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur, Monographie Tome 1, ed Schering- Plough, 3.2.1-A1-A9

121. Bullough PG, Bansal M

Malignancy in giant cell tumour

Pathology and Genetics of Tumours of Soft tissue and Bone, IARC Press, Lyon, 2002

122. Roessner A, Boehling T

Angiosarcoma

Pathology and Genetics of Tumours of Soft tissue and Bone, IARC Press, Lyon, 2002

123. Mulhall KJ , O'Callaghan J, McCabe JP

Primary angiosarcoma of the femur: a diagnostic dilemma with a rare bone tumour

Eur J Surg Oncol. 2001;27(4):435-6

124. Verbeke S, Bertoni F, Bacchini P

Distinct histological features characterize primary angiosarcoma of bone

Histopathology. 2011;58(2):254-64

125. Muro-Cacho CA.

The Role of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary Tumors of the Bone.
Cancer Control. 1998;5(6):561-569.

126. Zhenqiang G , Kahn LB

The application of immunohistochemistry in the diagnosis of bone tumors and tumor-like lesions

Skeletal radiology. 2005;34(12):755-770

127. Sadikovic B, Thorner P, Chilton-MacNeill S

Expression analysis of genes associated with human osteosarcoma tumors shows correlation of RUNX2 overexpression with poor response to chemotherapy

BMC Cancer. 2010;10:202

128. Luo J , Haydon RC, Tong-Chuan H

Osteosarcoma Development and Stem Cell Differentiation

Clin Orthop Relat Res. 2008;466:2114-30

129. Sadikovic B ,Yoshimoto M,

Identification of interactive networks of gene expression associated with osteosarcoma oncogenesis by integrated molecular profiling

*Human Molecular Genetics.*2009;18 (11):1962–75

130. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, Kotoura Y, Takada N, Kawaguchi N, Kaneko Y, Nakamura Y, Sasaki MS, Ishizaki K.

Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q

*Cancer Res.*1992;1,52(9):2419–23.

131. De Alava E, Gerald WL

Molecular Biology of the Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor Family

*J Clin Oncol.*2008 ;18:204–13

132.de Alava E, Pardo J.

Ewing tumor: tumor biology and clinical applications.

*Int J Surg Pathol.*2001;9(1):7–17.

133. Ramon AL,Malvy.C

Vers une thérapeutique ciblée du sarcome d'Ewing par une stratégie antisens

*Oncologie.*2009;11 (12,6):159–64

134. Kevin A, Lee W

Ewings family oncoproteins: drunk, disorderly and in search of partners

*Cell Research.*2007;17:286–88

135. Abed R, Grimer R

Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children

*Cancer Treatment Reviews.*2010,36:342–47

136. Lietman SA,Joyce MJ

Bone sarcomas: Overview of management, with a focus on surgical treatment considerations

*Cleveland Clinic Journal of medicine.*2010,77(1):8–12

137. Marulanda GA,Henderson ER, Johnson DA

Orthopedic Surgery Options for theTreatment of Primary Osteosarcoma

*Cancer Control.*2008,15(1):13–20

138.Franklin H. Sim

Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases

*J Bone Joint Surg.*2003;85:1644–5

139. Hartmann JT, Kopp HG

Bone sarcomas

Update on cancer therapeutics.2006,1:65-74

140. Sakamoto A,Iwamoto Y

Current Status and Perspectives Regarding the Treatment of Osteosarcoma:Chemotherapy

Reviews on Recent Clinical Trials.2008,3: 228-31

141.Wesolowski R, Budd GT

Use of chemotherapy for patients with bone and soft-tissue sarcomas

Cleveland Clinic Journal Of Medicine.2010,77(1):23-6

142. Brugieres L, Piperno-Neumann S

La chimiothérapie des ostéosarcomes

Oncologie.2007;9: 164-169

143. Bacci G, Longhi A

Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities:

27 year experience at Rizzoli Institute, Italy

European Journal of Cancer.2005;41: 2836-45

144. Song WS, Jeon DG, Kong CB, Cho WH

Tumor volume increase during preoperative chemotherapy as a novel predictor of local recurrence in extremity osteosarcoma

Ann Surg Oncol. 2011 Jun;18(6):1710-6.

145. Bacci G, Mercuri M, Longhi A

Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone:recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute

European Journal of Cancer.2002; 38:2243-51

146. Sirvent N,Kanold J

Non-metastatic Ewing's sarcoma of the ribs:the French Society of Pediatric Oncology Experience

European Journal of Cancer 38 (2002) 561-67

147. Burdach S, Jurgens H

High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT)

Critical Reviews in Oncology/Hematology.2002,41:169-89

148. Elomaa I, Blomqvist CP, Saeter G

Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol

*European Journal of Cancer.*2000, 36: 875-80

149. Gorelik B, Ziv I, Shohat R

Efficacy of Weekly Docetaxel and Bevacizumab in Mesenchymal Chondrosarcoma: A New Theranostic Method Combining Xenografted Biopsies with a Mathematical Model

*Cancer Research.*2008;68: (21):9033-40

150. Sheplan LJ, Juliano JJ

Use of radiation therapy for patients with soft-tissue and bone sarcomas

*Cleveland Clinic Journal Of Medicine.*2010,77(1):27-9

151. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA

Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2004;60(3):830-8.

152. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A

A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. Pediatric Oncology Group

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1998;42(1):125-35

153. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP

Malignant sarcoma of the pelvic bones: treatment outcomes and prognostic factors vary by histopathology.

*Cancer.*2011;117(7):1529-41

154. Jaulerry C

Radiothérapie des tumeurs osseuses

Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur, Monographie **Tome 1**, ed Schering-Plough, hôpital Cochin Paris, 5.2.1-1-12

155. Patel S, De Laney TF

Advanced-technology radiation therapy for bone sarcomas.

*Cancer Control.*2008; 15(1):21-37

156. Mc Millian N, Sundar H

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: bone sarcoma

*The Journal of the National Comprehensive Cancer Network.*2010; 8(6):5–25

157.Casali.P.G,Stacchiotti. S

Chordoma

*Current Opinion in Oncology.*2007;19(4):367–70

158.Amichetti.M, Cianchetti.M, Amelio.D

Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review

*Neurosurgery Revue.*2009; 32:403–16

159.Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Ivins JC, Bruckman JE, Dahlin DC.

Hemangioendothelial sarcoma of bone.

Am J Surg Pathol. 1982 Jan;6(1):59–70

160.Coffin.CM,Lowichik.A

Treatment Effects in Pediatric Soft Tissue and Bone Tumors:Practical Considerations for the Pathologist

Am J Clin Pathol 2005;123:75–90

161. Franzius C, Daldrup–Link HE, Wagner–Bohn A, Sciuk J, Heindel WL,Jürgens H.

FDG–PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging.

Ann Oncol 2002;13:157–60

162.Bielack SS,Carrle D

State–of–the–art approach in selective curable tumors:bone sarcoma

*Annals of Oncology.*2008;19 (7): 155–60

163. Bispo Júnior RZ, Camargo OP

Prognostic factors in the survival of patients diagnosed with primary non–metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy

*Clinics.*2009;64(12):1177–86

164.Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A,

Dedifferentiated chondrosarcoma:prognostic factors and outcome from a European group.

Eur J Cancer. 2007 Sep;43(14):2060–5. Epub 2007 Aug 27.

165. Iliæ.I,Manojlovicæ.S, Æepulicæ.M

Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents: Retrospective Clinicopathological Study

Croatian medical journal.2004;45(6):740-5

166.Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen H

Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group.

J Clin Oncol.2000 ;18(17):3108-14.

167.Bramer JAM , van Linge JH., Grimer RJ, Scholten RJPM

Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: A systematic review

EJSO.2009;35:1030-36

168.Rodriguez-Galindo.C, Liu.T, Krasin.M.J

Analysis of Prognostic Factors in Ewing Sarcoma Family of Tumors: Review of St. Jude Children's Research Hospital Studies

Cancer.2007,110(2):375-84

169. Jawad MU, Haleem AA ; Scully SP

Malignant Sarcoma of the Pelvic Bones Treatment Outcomes and Prognostic Factors Vary by Histopathology

Cancer.2011;1529-41

170.Van der Woude HJ, Bloem JL

Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery

American Journal of Roentgenology.1995(165):593-9

171. Brisse.H,Ollivier.L, Edeline.V

Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment

Pediatric Radiology ,2004,34:595-605

172.Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH

The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma.

J Bone Joint Surg Am.1998;80(7):1020-33

173. Bischof B, Bischof G

Integrated FDG-PET-CT: its role in the assessment of bone and soft tissue tumors

Arch Orthop Trauma Surg. 2010,130:819-27

174. Zakian KL, Shukla-Dave A

Identification of Prognostic Markers in Bone Sarcomas Using Proton-Decoupled ³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy

Cancer Research. 2003(15): 9042-47

175. Valerae O. Lewis

What's New in Musculoskeletal Oncology

J Bone Joint Surg Am. 2009;91:1546-56.

176. Seong Cho.H, Guy Kang.H

Computer-assisted sacral tumor resection

The journal of bone and joint surgery. 2008;90 (1):45-9

177. Guise. TA, O'Keefe R

Molecular Biology and Therapeutics in Musculoskeletal Oncology

The Journal of bone and joint Surgery. 2009, 91-A d (3):724-32

178. Meyers PA

Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma.

Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9(8):1035-49.

179. Feng Xin Z, Kyung Kim Y, Taek Jung S

Risedronate inhibits human osteosarcoma cell invasion

Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2009, 28:105

180. Montella L, Addeo R

Zoledronic acid in metastatic chondrosarcoma and advanced sacrum chordoma: two case reports

Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 2009, 28:7

181. Geryk-Hall M, Hughes HPM

Critical signaling pathways in bone sarcoma: Candidates for therapeutic interventions

Current Oncology Reports. 2009;11(6):446-53

182. Pignochino Y, Grignani G, Cavalloni C

Sorafenib blocks tumour growth, angiogenesis and metastatic potential in preclinical models of osteosarcoma through a mechanism potentially involving the inhibition of ERK1/2, MCL-1 and ezrin pathways

Molecular Cancer 2009, 8:118

183. Akiyama.T, .Dass.D.R,

Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone resorbing activity, and apoptosis pathway

Mol Cancer Ther 2008.2008, 7(11):3461–69

184.Joshi A, Zhao B, Romanowski C, Rosen D, Flomenberg P

Comparison of human memory CD8 T cell responses to adenoviral early and late proteins in peripheral blood and lymphoid tissue

PLoS One.2011;6(5):e20068

185. Selga E, Oleaga C

Networking of differentially expressed genes in human cancer cells resistant to methotrexate

Genome Medicine 2009, 1: 83

186. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M

AJCC Cancer Staging Manual 2002

Springer,2002 ,6th ed, New York

187. Karnofsky DA, Burchenal JH

The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.

Evaluation of Chemotherapeutic Agents,ed MacLeod CM,Columbia Univ Press,1949:196

قسم الطبيب



جامعة القاضى عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 109

سنة 2011

أورام العظام الخبيثة الأولية :
الجوانب السريرية النسيجية والتطورية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

الآنسة سلمى الجناتي

المزدادة في 11 يناير 1983 بالرباط

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام العظام الخبيثة – علم الأحياء – علاج – تطور.

اللجنة

الرئيس

السيد ع. صدقي

أستاذ في الفحص بالأشعة

المشرف

السيدة ب. بلعابدية

أستاذة في التشريح المرضي

السيد ط. فكري

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

الحكام

السيد ع. الطاهري جوتي حساني

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة

السيد ي. ناجب

أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل

السيد ر. الفيزازي
أستاذ في جراحة الأطفال