

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**وزارة التعليم العالي والبحث العلمي**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**  
**Scientifique**  
**جامعة محمد بوقرة بومرداس**



**Faculté des Sciences**  
**Département de Biologie**

Mémoire de fin d'étude En vue de l'obtention d'un Diplôme de  
**MASTER**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Biotechnologies et santé  
**Spécialité :** Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

**Thème**

**Histo-étude épidémiologique des ostéosarcomes**

Présenté par : **Lakama Nedjma** et **MadjiChahinez**

Devant le jury composé de :

Mme Lounis Saida	MAA (UMBB)	Présidente
Mme Rezkallah Nabila	MCB (UMBB)	Examinatrice
Mme Mahiddine Leila	MCB (UMBB)	Promotrice
MmeKhelfatHakima	MEDECIN ASSISTANTE (CHU Mustapha Bacha)	Co-Promotrice

Année universitaire 2022/2023

## ❧ Remerciements ❧

*Après des années d'études et de travail continu, le moment attendu  
Est arrivé. Nos sincères remerciements s'adressent à priori à **Allah** qui nous  
protège à tout moment de notre vie et qui nous a donné la force et la patience  
pour réussir à nos études.*

*Nos remerciements les plus vifs s'adressent, à notre promotrice M<sup>me</sup>  
MAHHIDINE LEILA et notre Co-promotrice docteur KHELFAT pour leurs  
encouragements, conseils, et surtout leur confiance.*

*Aux membres de jury la présidente M<sup>me</sup> LOUNIS SAIDA et l'examinatrice M<sup>me</sup>  
REZKALLAH NABIL Ad'avoir bien accepté de juger ce travail, nous vous en  
sommes très reconnaissants pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez  
à notre sujet. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance.*

*J'adresse également mes remerciements à toute l'équipe de CHU Mustapha Alger  
pour leur accueil sympathique au sein de service d'anatomie et cytologie  
pathologique et de biopathologie.*

*Nous remercions également le Département de Biologie de la Faculté des Sciences  
de l'UMBB, particulièrement Mr. Dr. MESSAOUDENE Djamel.*

*Ainsi tous les membres associatifs et administratifs qui ont contribué à la  
réalisation de ce travail.*

*A tous ce qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de travail.*

❧ **MERCI INFINIMENT** ❧

## ❧ Dédicaces ❧

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :  
A mon support dans ma vie qui m'a supporté et ma dirigé tout au long de mon  
parcours... Mon père d'amour ABDEL KADER...*

*A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour  
inconditionnel, à la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ses prières ...  
Ma chère maman SALIHA ...*

*A mes adorables sœurs SABRINA et son mari FAYCAL, CHAHINEZ et son mari  
WAHAB, à mon petit frère SAID. Je voudrais vous remercier pour votre amour,  
générosité et compréhension, votre soutien fut une lumière dans tout mon  
parcours.*

*A la personne qui occupe une place tellement spéciale dans mon cœur.*

*A tous les membres de ma famille et toute personne qui porte les noms  
LAKAMA et REMACHE.*

*A ma meilleure amie NOUR EL HOUDA, pour notre amitié et notre complicité,  
merci d'être à mes côtés.*

*A mon binôme CHAHINEZ et sa famille, pour les bons moments passés ensemble.*

*A mes chers amis IKRAM, RAHMA, THANINA, MIYASSA, KHADIDJA, SOUHILA,  
LAMIA, WISSAL, ROMEISSA...*

*Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout amour.  
Je vous aime ...*

**NEDJMA**

# ❧ Dédicaces ❧

*Avant tout nous remercions ALLAH pour le tout.  
Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer  
ce travail de recherche, je dédie ce mémoire :*

*A ma mère décédée prématurément, que Dieu Tout-Puissant ait pitié de toi et  
te place dans ses vastes paradis, qui sera très fier de moi.*

*A ma Grand-Mère La lumière de mes jours, la source de mes efforts, celle qui  
s'est toujours sacrifiée pour me voir réussir à toi ma chère mamita MASSAOUDA*

*...*

*A ma deuxième maman Souad qui était toujours accordé en témoignage de ma  
reconnaissance envers sa confiance, ses sacrifices et sa tendresse*

*A tous mes tentes Amina, Djamila, Fatima ,Houria et tous mes oncles pour leur  
encouragement et leur bonté qu'elles m'ont accordé .*

*A mes sœurs Ilham, Fetoum ,Siham ,Asma ,Sousou ,Chaima ,Aya et Israa pour  
leur amour*

*A mes neveux Sidra ,Ritadj , Basmaah ,Malak et Mohamed*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur Cilia*

*A L'homme de ma vie Youcef*

*A mon adorable binôme Nedjma , ma partenaire de mémoire, avec Laquelle j'ai  
pris beaucoup de plaisir à travailler. Nous avons formé une belle équipe. Cette  
année fut riche en émotions.*

*A tous mes amis Ikram et Rahma pour notre amitié*

*A tous ceux qui ont participé à ma réussite.*

**Chahinez**

## Résumé

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente chez les enfants et les adolescents. Il est la conséquence d'un dérèglement des cellules responsables du renouvellement osseux. A cet effet, une étude épidémiologique et histologique a été menée chez 32 patients et nous a permis de noter que les personnes les plus touchées sont ceux âgés entre 11 et 20 ans suivi des enfants âgés entre 1 et 10 ans avec une légère prédominance masculine. L'analyse histologique des coupes osseuses nous a permis de distinguer les différents types d'ostéosarcomes répondus parmi nos patients. En effet, les formes les plus rencontrées sont l'ostéosarcome conventionnel ostéoblastique, suivi de la forme chondroblastique, puis fibroblastique et enfin télangiectasique, qui se localisent préférentiellement au niveau des extrémités (inférieures du fémur et supérieures du tibia). La prise en charge de cette pathologie rencontre des difficultés considérables en Algérie, du fait du retard dans le diagnostic et de l'insuffisance du plateau technique. Plusieurs facteurs environnementaux et génétiques dont certaines mutations sont à l'origine et nécessiteraient d'être investiguées sur le plan moléculaire. Aussi une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la formation des métastases osseuses est nécessaire pour pouvoir développer de nouvelles approches thérapeutiques.

**Mots clés :** ostéosarcome, population algérienne, analyse histologique, fémur et tibia.



# Sommaire

Liste des abreviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction Générale.....1

**Chapitre I : Partie théorique**

<b>1</b>	<b>Composition de l'os :</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Généralités sur les ostéosarcomes :</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Épidémiologie</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Classification des ostéosarcomes selon l'OMS</b> .....	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Origine et facteurs de risques :</b> .....	<b>7</b>
5.1	Facteurs génétiques .....	7
5.2	Facteurs environnementaux .....	8
5.3	L'âge.....	8
5.4	La taille.....	8
5.5	La race .....	9
<b>6</b>	<b>Caractéristiques macroscopiques et microscopique des ostéosarcomes</b> .....	<b>9</b>
6.1	Ostéosarcome central de bas grade.....	9
6.2	Ostéosarcome conventionnel.....	9
6.2.1	Ostéosarcome ostéoblastique.....	9
6.2.2	Ostéosarcome chondroblastique .....	10
6.2.3	Ostéosarcome fibroblastique .....	10
6.3	Ostéosarcome télangiectasique.....	10
6.4	Ostéosarcome à petites cellules .....	10
6.5	Ostéosarcome parostéal .....	10
6.6	Ostéosarcome périostéal .....	11
6.7	Ostéosarcome de surface de haut grade.....	11
6.8	Ostéosarcome secondaire (métastatique).....	11
<b>7</b>	<b>Manifestations cliniques des ostéosarcomes</b> .....	<b>11</b>
<b>8</b>	<b>La physiopathologie des ostéosarcomes</b> .....	<b>11</b>
<b>9</b>	<b>Le diagnostic</b> .....	<b>13</b>
9.1	Examen clinique .....	13
9.2	Imagerie médicale.....	14
9.3	Biopsie.....	15
9.4	Le bilan d'extension.....	15
<b>10</b>	<b>Dépistage de l'ostéosarcome</b> .....	<b>16</b>
<b>11</b>	<b>Traitements proposés</b> .....	<b>17</b>
11.1	La chirurgie .....	17
11.2	La chimiothérapie .....	18
11.2.1	La chimiothérapie néo adjuvante (pré-opératoire).....	18
11.2.2	La chimiothérapie post opératoire .....	18
11.3	L'immunothérapie.....	21

<b>11.4</b>	<b>La radiothérapie</b> .....	<b>22</b>
11.4.1	La radiothérapie externe (radiothérapie transcutanée - RTE) : .....	22
11.4.2	La curiethérapie ou brachythérapie : .....	22
11.4.3	La radiothérapie métabolique : .....	22
<b>12</b>	<b>La recherche continue pour la lutte contre l'ostéosarcome</b> .....	<b>22</b>
<b>1</b>	<b>Matériel</b> .....	<b>27</b>
1.1	Population d'étude .....	27
1.2	Matériel non biologique .....	27
<b>2</b>	<b>Méthodes</b> .....	<b>27</b>
2.1	Prélèvement tissulaire .....	27
2.2	Examen macroscopique .....	28
2.3	Étude microscopique .....	29
<b>1</b>	<b>Étude épidémiologique</b> .....	<b>34</b>
1.1	Répartition des patients selon le sexe .....	34
1.2	Répartition des patients selon l'âge .....	34
1.3	Répartition des patients selon le siège de la tumeur .....	35
1.4	Répartition des patients selon le type d'ostéosarcome .....	35
1.5	Répartition des patients selon le grade de la tumeur .....	36
<b>2</b>	<b>Étude histologique des ostéosarcomes</b> .....	<b>37</b>

## Liste des abréviations

<b>ADN :</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ARN :</b>	Acide RiboNucléique
<b>CDK :</b>	Kinase Dépendante des Cyclines
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CLT4 :</b>	Cytotoxique T Lymphocyte Antigen 4
<b>C-MYC :</b>	Cellular-Myelocytomatosis
<b>EGFR :</b>	Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique
<b>G :</b>	Grossissement
<b>GH :</b>	Hormone de Croissance (Growth Hormone)
<b>HE :</b>	Hématoxyline Éosine
<b>HGFR :</b>	Récepteur du Facteur de Croissance des Hépatocytes
<b>IGF-1R :</b>	Récepteur du Facteur de Croissance 1 ressemblant à l'Insuline
<b>IL-6 :</b>	Interleukine 6
<b>IL-17 :</b>	Interleukine 17
<b>IRM :</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LDH :</b>	LacticoDésHydrogénase
<b>miRNAs</b>	Micro Acide RiboNucléique Simple brin
<b>MDM2 :</b>	Mouse Double Minute 2
<b>MMP-9 :</b>	MétalloProtéinase Matricielle 9
<b>O :</b>	Ostéosarcome
<b>OCC :</b>	Ostéosarcome Conventionnel Chondroblastique
<b>OCF :</b>	Ostéosarcome Conventionnel Fibroblastique
<b>OCO :</b>	Ostéosarcome Conventionnel Ostéoblastique
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OT :</b>	Ostéosarcome Télangiectasique
<b>PLK-1:</b>	Polo-Like Kinase 1
<b>RANK-L:</b>	Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand
<b>RB1:</b>	RétinoBlastome 1
<b>RTK:</b>	Receptor Tyrosine Kinase
<b>siRNA:</b>	Small InterferingRibonucleic Acid
<b>SMAC:</b>	Mitochondria derived Activator of Caspase
<b>STIR :</b>	Séquence d'Inversion-Récupération
<b>TDM :</b>	TomoDensitoMétrie
<b>TGF-<math>\beta</math> :</b>	Facteur de Croissance Transformant $\beta$
<b>TNF-1 :</b>	Facteur de la Nécrose Tumoral 1
<b>TP-53:</b>	TumorProtein 53
<b>VEGF:</b>	VascularEndothelialGrowth Factor
<b>VEGFR:</b>	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
<b>VS :</b>	Vitesse de Sédimentation

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Les localisations les plus fréquentes de l'ostéosarcome (Schwartz, 2018).....	4
<b>Figure 2</b> : Dérèglement du processus de renouvellement cellulaire à l'origine du développement des tumeurs osseuses (Trehard, 2009). .....	13
<b>Figure 3</b> : Types de chirurgie selon Enneking (Erlor , 2004). La partie en rouge représente la tumeur. (1 : Radicale - 2 : large – 3 : marginale -4 :intralesionnelle). .....	18
<b>Figure 4</b> : Essais cliniques récents de différentes thérapies anti-ostéosarcome (Brown H K et al., 2018).....	23
<b>Figure 5</b> : Caractéristiques structurales générales et mécanisme d'activation d'un RTK (Tian et al., 2020).....	23
<b>Figure 6</b> : coupe sagittale d'une pièce de résection (extrémité supérieure du fémur), siège d'un processus tumoral blanchâtre intramédullaire de 5*4 cm. (Flèche blanche). .....	28
<b>Figure 7</b> : Cassettes utilisées pour la préparation des échantillons pour l'étude microscopique. ....	28
<b>Figure 8</b> : Automate de circulation Leica. ....	29
<b>Figure 9</b> : Préparation des blocs de paraffine. ....	30
<b>Figure 10</b> : Réalisation des coupes histologiques à l'aide du microtome. ....	31
<b>Figure 11</b> : Batterie de coloration (xylène, éosine, hématoxyline).....	32
<b>Figure 12</b> : lames montées.....	32
<b>Figure 13</b> : Représentation graphique de la répartition des patients atteints d'ostéosarcomes selon le sexe. ....	34
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients présentant un ostéosarcome selon la tranche d'âge.....	34
<b>Figure 15</b> : Répartition des ostéosarcomes selon le siège de la survenue de la tumeur.....	35
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon le type d'ostéosarcome diagnostiqué. (OCO : Ostéosarcome Conventionnel Ostéoblastique, OCC : Ostéosarcome Conventionnel Chondroblastique, OCF : Ostéosarcomes Conventionnels Fibroblastique, OT : Ostéosarcome Téliangiectasique. ....	36
<b>Figure 17</b> : Répartition des cas d'ostéosarcomes selon le grade de la tumeur. ....	36
<b>Figure 18</b> : (B) Observation sous le microscope optique d'un ostéosarcome conventionnel ostéoblastique (G×400). (Flèches bleu : noyau atypique des cellules tumorales malignes, Flèche rose : substance ostéoïde). ....	38
<b>Figure 19</b> : (B) Observation microscopique d'un ostéosarcome conventionnel fibroblastique au microscope optique (G×200).(Flèchebleu : nappe de cellules tumorales fusiformes atypiques infiltrant le muscle), Flèche blanche : muscle coloré en rose).....	38
<b>Figure 20</b> : (B) Observation d'un ostéosarcome conventionnel chondroblastique au microscope optique (G×100). (Flèche bleu : cartilage immature coloré en bleu violacé).....	39
<b>Figure 21</b> : (B) Observation d'un ostéosarcome télangiectasique au microscope optique (G×100) (Flèche rose : description de la tumeur mésoenchymateuse maligne infiltrant les travées osseuses, Flèchebleu: les traveés osseuses, Flèche blanche : cavité sanguine dilatée extasiée a contenu hématique abondant). ....	40

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Les différents molécules utilisées en chimiothérapie pour le traitement de l'ostéosarcome (Monderer, 2013).....	20
<b>Tableau 2</b> : Les différents inhibiteurs des tyrosines kinases utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome (Gobin, 2013).....	21



# Introduction Générale

L'ostéosarcome (OS) est la tumeur osseuse primitive (débutant dans l'os) la plus commune. Elle se caractérise par la formation directe d'os ou d'une substance ostéoïde sécrété par les cellules tumorales. Cette tumeur maligne englobe une grande variété de lésions avec des manifestations cliniques et radiologiques, ainsi qu'un aspect microscopique très varié (Longhi A *et al.*, 2006).

Dans la plupart des cas, l'ostéosarcome survient chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, avec une incidence rapportée plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Nous recensons environ 5,4 cas par million d'hommes et 4 cas par million de femmes par an dans le monde (MirabelloL *et al.*, 2009a). En France, l'ostéosarcome atteint 100 à 150 personnes par an (JafariF *et al.*, 2020). De même en Algérie, nous n'estimons pas moins de 150 à 200 nouveaux cas par an (Goldwasser, 2007). L'ostéosarcome est classé selon OMS en plusieurs types histologique dont l'ostéosarcome centrale de bas grade, l'ostéosarcome conventionnel l'ostéosarcome à petits cellules, l'ostéosarcome parostéal et celui periostéal mais aussi l'ostéosarcome de haut grade de surface et l'ostéosarcome secondaire selon (WHO classification of tumourseries, 5<sup>th</sup>ed). Cette classification se base sur les caractéristiques histologiques des tissus tumorales observés au microscope ainsi que la localisation de la tumeur (Fletcher DMC *et al.*, 2014).

Dans ce présent travail, notre principal objectif est réaliser une étude épidémiologique permettant entre autres de rechercher la tumeur maligne osseuse primitive la plus fréquente ainsi qu'une étude histologique des échantillons osseux prélevés chez des patients suivi au niveau du service d'anatomie et cytologie pathologique et de biopathologie au Centre Hospitalo-Universitaire CHU de Mustapha Bacha Alger.

L'étude anatomopathologique présente un triple intérêt. Premièrement pour le diagnostic en recherchant les caractéristiques histologiques spécifiques permettant de typer les ostéosarcomes. Ce qui permet en un second temps, la mise en place du traitement adéquat, sachant que le plus souvent une chimiothérapie néo-adjuvante est administrée avant la chirurgie et delà découle l'intérêt pronostique que le pathologiste établira grâce à la mise en évidence de la réponse thérapeutique post chimiothérapie sur pièce d'amputation opératoire.

Le présent manuscrit comporte quatre chapitres, le premier est une synthèse bibliographique sur les aspects fondamentaux de l'ostéosarcome en l'occurrence sa classification et facteurs de risques de sa survenue. Le deuxième chapitre comporte le protocole de diagnostic basé sur une analyse histologique des biopsies et des pièces opératoires. Le troisième et quatrième volet sont

consacrés à la présentation des résultats de notre étude ainsi que leur confrontation avec les résultats d'autres études.



**Chapitre I :**  
**Synthèse bibliographique**

## 1 Composition de l'os :

**Le tissu osseux est composé de cellules (ostéoblastes, ostéocytes,ostéoclastes) et d'une matrice extracellulaire.**

**1.1 La matrice extracellulaire :** elle occupe entre 92 et 95% du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22%) et inorganique (69%). La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation (Poirier, 1977).

.La matrice organique représente 22% de la masse osseuse et forme l'ostéoïde. Elle est composée à 90% de substance fibrillaire contenant des protéines structurales (collagène, 90% et élastine) ou adhérentes (fibronectine) et de substance inter fibrillaire (10%) englobant les glycosaminoglycanes, protéoglycanes, petites protéines non collagéniques (ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine et sialoprotéine osseuse) ainsi que de petites quantités de lipides.

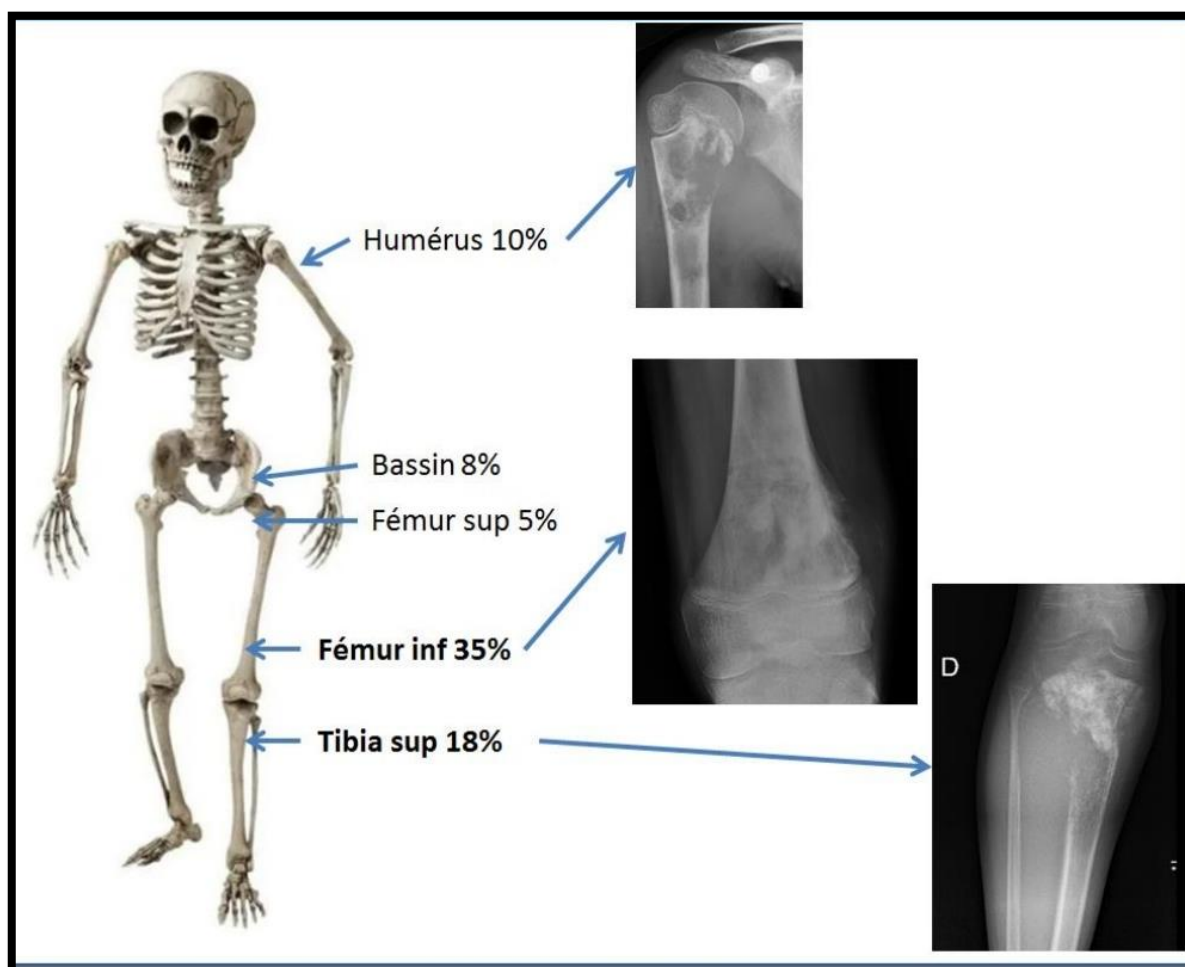
.La matrice inorganique représente 69% de la masse osseuse. Les sels minéraux les plus abondants sont le calcium (27%) et le phosphore (12%) (Poirier, 1977).

- Le tissu osseux présente des propriétés de rigidité et d'élasticité ce qui lui permet d'exercer des fonctions principales (Julie TALBOT, 2012 ; David MONDERER, 2013).
- **Une fonction métabolique** assurée par le remodelage constant, ce dernier est caractérisé par la libération de sels minéraux<sup>3</sup>, dans ce cas-là, le tissu osseux régule l'homéostasie phosphocalcique (Julie TALBOT, 2012).
- **Une fonction hématopoïétique** assurée par la moelle hématopoïétique qui est responsable de la formation des cellules sanguines (Julie TALBOT, 2012 ; David MONDERER, 2013).
- **Une fonction immunologique**, en plus de la formation des cellules sanguines la moelle osseuse est le site de formation des cellules immunitaires(David MONDERER, 2013).
- **Une fonction mécanique :** la rigidité du tissu osseux lui confère le soutien et protection des organes internes, l'attachement et point d'ancrage ou le système musculaire, locomotion (Aude SEGALINY, 2014 ; Julie TALBOT, 2012).

## 2 Généralités sur les ostéosarcomes :

L'ostéosarcome est l'une des tumeurs osseuses malignes primaires, qui se développe à partir des cellules osseuses, du cartilage ou du tissu fibreux, contrairement au cancer secondaire de l'os qui est

une métastase cancéreuse située dans un autre organe (Goldwasser F, 2007). Cette tumeur représente le cancer primitif des os le plus courant, qui se produit au niveau des os longs, en particulier le fémur, le tibia et l'humérus. Il est aussi retrouvé dans les os plats tels que le crâne, les côtes et le bassin (**Figure 1**) (Schwartz, 2018). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéosarcome comme une tumeur maligne mal limitée, infiltrante et à croissance rapide caractérisée par des cellules tumorales produisant du matériel osseux ou ostéoïde (Zadegan, 2007).



**Figure 1** : Les localisations les plus fréquentes de l'ostéosarcome (Schwartz, 2018).

### 3 Épidémiologie

L'ostéosarcome est une forme rare de cancer, dont le nombre de cas recensés par année en Algérie est estimé entre 150 et 200 cas (Goldwasser F, 2007). Pour comparaison, l'incidence évaluée en Tunisie serait de 4,6 cas par million d'habitants (Goldwasser F, 2007). Selon les ultimes données épidémiologiques relatives aux ostéosarcomes dans le monde, il est à noter que ces derniers varient selon l'âge, le sexe et la répartition géographique. L'ostéosarcome survient le plus

souvent chez les enfants et les jeunes adultes âgés de 10 à 20ans, mais il peut également se développer chez les personnes plus âgées. Aussi, il a été rapporté une légère prédominance chez les hommes (OttavianiG et Jaffe N,2009).

Concernant la localisation géographique, il semblerait que les taux les plus hauts soient observés en Afrique de sud avec un nombre élevé de cas signalés au Nigeria, en Ouganda et au Soudan .L'incidence annuelle de l'ostéosarcome aux Etats Unis est d'environ 900 cas chez les adultes et de 400 cas chez les enfants et les adolescents de moins de 20 ans. En Europe, l'incidence est relativement faible, environ 3 à 4 cas pour 1 million d'habitants par an. En Asie, les ostéosarcomes sont plus fréquents dans certaines régions, notamment en Inde où ils représentent environ 8 à 10 % de tous les cancers pédiatriques (MirabelloL et al., 2009b; OttavianiG et Jaffe N, 2009 ) .

#### 4 Classification des ostéosarcomes selon l'OMS

Les ostéosarcomes sont classés en fonction de différents critères, notamment l'âge du patient, leur localisation, l'apparence microscopique et caractéristiques histologiques et génétique (International Agency for Research on Cancer; 2020).Voici les principaux sous types :

- a. **Ostéosarcome central de bas grade** : qui se caractérise par la présence de cellules tumorales à croissance lente qui produisent de l'ostéoïde.
- b. **Ostéosarcome conventionnel** : il présente 3 types.
  - **Ostéosarcome ostéoblastique** : ce type d'ostéosarcome se caractérise par une production excessive de tissu osseux immature (ostéoïde) par les cellules cancéreuses. Il représente environ 50% des cas d'ostéosarcome.
  - **Ostéosarcome Chondroblastique** : ce type d'ostéosarcome produit de grandes quantités de cartilage immature (chondroïde) en plus de l'ostéoïde qui produisent de l'os. Il représente environ 25 % des cas d'ostéosarcomes.
  - **Ostéosarcome fibroblastique** : les cellules cancéreuses de ce type produisent un tissu osseux immature et fibreux (fibroblastes). Il représente environ 10% des cas d'ostéosarcomes.
- c. **Ostéosarcome télangiectasique** : ce type se caractérise par la formation de vaisseaux sanguins anormaux dans la tumeur. Il est rare et représente moins de 5 % des cas d'ostéosarcomes.
- d. **Ostéosarcomes à petites cellules** : est une forme rare qui présente des cellules très petites et indifférenciées. Il est souvent très agressif.

- e. **Ostéosarcome parostéal de surface de bas grade**: cette catégorie affecte les os de surface, tels que le crâne, le bassin, les côtes et les vertèbres. Il survient généralement chez les personnes âgées.
- f. **Ostéosarcome périostéal de bas grade** : il se développe à partir des cellules de la couche externe de l'os appelée périoste.
- g. **Ostéosarcome haut grade de surface** : englobe les ostéosarcomes qui ont des caractéristiques histologiques de malignités plus élevées que les autres formes.
- h. **Ostéosarcome secondaire** : ce sous type est causé par la propagation du cancer d'une autre partie du corps à l'os.(WHO classification of TumoursEditorialBoard. Soft Tissue and bone tumours. Lyon(France) : International Agency for Research on Cancer ;2020.(WHO classification of tumours séries.152, 3\_13).

Une autre classification dite de Rosen post thérapeutique est adoptée. Elle permet d'évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie et de savoir s'il reste des cellules viables ou pas. Cette classification permet d'attribuer un grade à la tumeur.

En fonction du pourcentage des cellules viables on distingue :

- **Classe 1**....95%de cellules vivantes
- **Classe 2a**.....50-94% de cellules vivantes
- **Classe 2b**.....6-49% de cellules vivantes
- **Classe 3**....1-5% de cellules vivantes
- **Classe 4** ....0% de cellules vivantes

Les tumeurs de classes 3 et 4 sont dits bons répondeurs (International Agency for Research on Cancer; 2020).

Par ailleurs, la détermination du stade du cancer est basé sur la mesure de la taille de la tumeur, la présence ou l'absence de ganglions lymphatiques atteints et la présence ou l'absence de métastases(Marina *et al.*,2021).Les stades possibles sont :

- **Stade 1** : tumeur de petite taille, pas de propagation vers d'autres parties de corps.
- **Stade2** : tumeur de taille moyenne, pas de propagation vers d'autres parties du corps ou bien c'est une tumeur de petite taille avec propagation vers un ganglion lymphatique régional.
- **Stade3** : tumeur de grande taille avec propagation vers d'autres parties du corps comme les poumons.

## 5 Origine et facteurs de risques :

L'ostéosarcome est une forme de cancer qui affecte les os et qui est fréquent chez les enfants et les jeunes adultes en particulier pendant la période de croissance osseuse. Il peut survenir de manière sporadique, sans aucune cause évidente. Aussi, il peut être lié à différents facteurs de risque connus qui peuvent augmenter les chances de sa survenue (Anderson M E, 2016).

### 5.1 Facteurs génétiques

La biogénèse des ostéosarcomes fait référence aux processus biologiques qui mènent à la formation et la croissance de cette tumeur maligne. Plusieurs études ont montré que les ostéosarcomes sont associés à des anomalies génétiques et épigénétiques (Daniel P, 2014). Les altérations génétiques peuvent inclure des mutations dans plusieurs gènes tels que *TP53* (Tumor factor 53), le gène suppresseur de la tumeur *RBI* qui code pour une protéine appelé rétinoblastome, le *CDKN2A* (cycline dépendent Kinase inhibitor 2A) qui code pour la protéine p16INK4a, l'oncogène C- *MYC* et le gène *MET* qui code pour le récepteur de facteur de croissance des hépatocytes HGFR. Ces gènes sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, la mort cellulaire programmée (apoptose) ainsi que le développement osseux (Moriarty B S *et al.*, 2015).

En effet, il a été mis en évidence l'implication des voies de signalisation telles que la voie Wnt / $\beta$ -caténine et la voie de l'hormone de croissance (GH) /IGF-1 dans la biogénèse des ostéosarcomes. Le dysfonctionnement de ces voies de régulations de la prolifération et de mort cellulaire programmée peut favoriser la croissance tumorale (Zhang X *et al.*, 2021).

Aussi, la modulation de l'expression du gène suppresseur de tumeur le *N-MYC* est incriminée dans la biogénèse des ostéosarcomes. La protéine codée par ce gène permet d'inhiber la croissance, la migration et l'invasion des cellules ostéosarcomateuses en induisant leur apoptose. Sa surexpression pourrait être une cible thérapeutique pour le traitement de cette maladie (Li Y *et al.*, 2018 ; Chen L *et al.*, 2019 ).

De plus, il est également reconnu que des facteurs environnementaux tels que certaines substances chimiques et les radiations ionisantes peuvent contribuer à la biogénèse de l'ostéosarcome en endommageant l'ADN des cellules osseuses et en perturbant leur cycle cellulaire normal.

En somme, la biogénèse de l'ostéosarcome est complexe et implique des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux. Une meilleure compréhension de ces mécanismes

pourrait aider à développer des stratégies de préventions et de traitements plus efficaces contre cette pathologie (Anract, 2005).

Par ailleurs, il existe quelques syndromes cancéreux héréditaires rares qui sont associés au développement des ostéosarcomes, notamment :

**Le rétinoblastome héréditaire**, qui touche généralement les enfants porteurs de la mutation du gène *RBI*. Ces enfants sont également plus susceptibles de développer des cancers des os, notamment des ostéosarcomes (Audrey L, 2015).

**La maladie de Paget** qui est une maladie osseuse chronique, présentant un remodelage osseux intense affectant principalement les personnes âgées et pouvant conduire à des ostéosarcomes dans 1% des cas (Appelman-Dijkstra et Papapoulos, 2018).

**Le Li-Fraumeni syndrome** qui est lié à une mutation du gène *TP53*. Les personnes atteintes de cette mutation génétique rare sont plus susceptibles de développer certains cancers, notamment le cancer du sein, les tumeurs cérébrales et l'ostéosarcome (Audrey, 2015).

### 5.2 Facteurs environnementaux

L'ostéosarcome peut être causé par plusieurs facteurs environnementaux dont l'exposition à des produits chimiques toxiques et l'utilisation prolongée de certains médicaments de chimiothérapie qui sont des facteurs de risque reconnus. De plus, une carence en vitamine D peut également augmenter le risque d'ostéosarcome (Enzo-Munoz L *et al.*, 2010a).

Enfin, les traumatismes osseux, comme les fractures, peuvent parfois conduire au développement de cette forme de cancer des os .

### 5.3 L'âge

un pic d'incidence est observé au moment de la puberté qui est une période de fort remodelage osseux et de croissance osseuse (Mirabello L *et al.*, 2009a).

### 5.4 La taille

Les enfants et les adolescents qui présentent une taille plus grande pour leur âge ont plus de risques de développer cette tumeur. Cela serait dû à des mutations de l'ADN qui se produisent pendant les poussées de croissance. Pendant cette période de croissance rapide, il se produit des divisions cellulaires intensives et des mutations génétiques peuvent se produire de manière

aléatoire. Certaines de ces mutations peuvent affecter les gènes responsables de la régulation de la croissance cellulaire (Longhi A *et al.*, 2005; Zhang C *et al.*, 2018).

### 5.5 La race

L'ostéosarcome survient à des taux légèrement plus élevés dans les populations noires que dans les populations blanches ou d'autres races (Ottaviani G et Jaffe N, 2009).

## 6 Caractéristiques macroscopiques et microscopique des ostéosarcomes

Les caractéristiques macroscopiques sont celles qui sont visibles à l'œil nu, tandis que les caractéristiques microscopiques sont celles qui sont observées au microscope ou à la loupe. Les caractéristiques macroscopiques peuvent inclure des propriétés physiques telles que la couleur, la texture, la forme, la taille, la densité, l'odeur et le goût. Elles sont souvent utilisées pour identifier des objets ou des substances. Les caractéristiques microscopiques, en revanche, sont des propriétés qui ne peuvent être observées qu'avec un microscope ou une loupe, telles que la structure moléculaire, la composition chimique, la taille des particules et la forme des cristaux (Fleury, 2014).

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) mise à jour en 2020, les ostéosarcomes sont classés en plusieurs sous-types, chacun ayant des caractéristiques macroscopiques et microscopiques distinctes.

### 6.1 Ostéosarcome central de bas grade

**Macroscopique :** Apparence souvent bien délimitée, avec un mélange de tissu osseux immature et mature.

**Microscopique :** Présence de cellules tumorales ressemblant à des ostéoblastes, avec des zones de matrice osseuse produite de manière désorganisée.

### 6.2 Ostéosarcome conventionnel

#### 6.2.1 Ostéosarcome ostéoblastique

**Macroscopie :** tumeur solide, grande avec des noyaux volumineux et souvent hyperchromatiques. D'une couleur blanchâtre ou grisâtre, souvent avec des zones de nécrose centrale. A la coupe, il peut avoir une texture grumeleuse et granuleuse en raison de la production de matrice osseuse.

**Microscopie** : on observe une prolifération de cellules tumorales atypiques qui produisent de la matrice osseuse immatures (otéoïde).

### 6.2.2 Ostéosarcome chondroblastique

**Macroscopie** : c'est une tumeur solide blanche ou jaunâtre, avec une texture cartilagineuse et des zones hémorragiques.

**Microscopie** : présence de cellules tumorales malignes.

### 6.2.3 Ostéosarcome fibroblastique

**Macroscopie** : présence d'une masse tumorale bien définie. La tumeur peut être solide, blanchâtre ou jaunâtre, et elle peut être entourée d'une capsule fibreuse. La surface de la tumeur peut être bosselée ou lobée.

**Microscopie** : présence de cellules tumorales malignes produisant une matrice osseuse anormale associée à de larges nappes de tissu fibreux

## 6.3 Ostéosarcome télangiectasique

**Macroscopie** : c'est une tumeur rougeâtre et molle, avec des vaisseaux sanguins dilatés.

**Microscopie** : présence de cellules tumorales atypiques et de vaisseaux sanguins dilatés remplis de sang.

## 6.4 Ostéosarcome à petites cellules

**Macroscopique** : Généralement moins bien délimité que le type central de bas grade, avec une apparence plus infiltrant.

**Microscopique** : Présence de cellules tumorales de petite taille, agencées en nappes solides, souvent associées à des tissus conjonctifs.

## 6.5 Ostéosarcome parostéal

**Macroscopique** : Origine en dehors de l'os, généralement près de la surface, se présentant comme une masse exophytique.

**Microscopique** : Présence de tissu cartilagineux mature et de matrice osseuse bien organisée.

### 6.6 Ostéosarcome périostéal

**Macroscopique :** Origine également en dehors de l'os, souvent attaché au périoste, formant une masse en forme de chapeau de champignon.

**Microscopique :** Caractérisé par une matrice osseuse bien ordonnée et des cellules tumorales ressemblant à des ostéoblastes.

### 6.7 Ostéosarcome de surface de haut grade

**Macroscopique :** Apparence plus agressive, avec une croissance rapide et des marges moins délimitées.

**Microscopique :** Présence de cellules tumorales atypiques, souvent hautement mitotiques, avec moins de production de matrice osseuse.

### 6.8 Ostéosarcome secondaire (métastatique)

**Macroscopique :** Peut présenter des caractéristiques similaires au type primaire, mais généralement multiple et se propageant à partir d'autres sites.

**Microscopique :** Ressemble généralement au type d'ostéosarcome primaire d'origine, avec des cellules tumorales agressives.

## 7 Manifestations cliniques des ostéosarcomes

Les manifestations cliniques de l'ostéosarcome peuvent varier. La douleur est souvent le premier symptôme de l'ostéosarcome. Elle peut être intermittente ou constante et peut s'aggraver la nuit . L'ostéosarcome peut provoquer un gonflement ou une masse à l'endroit où se trouve la tumeur (Suneja *et al.*, 2021). Si l'ostéosarcome affecte l'articulation, il peut limiter les mouvements de l'articulation touchée. Aussi, il peut affaiblir l'os et le rendre fragiles et plus susceptible de se fracturer (Meyers P A *et Golick R*, 2021). Dans des cas rares, il peut provoquer une fièvre persistante qui ne disparaît pas avec le temps (Marina Net *et al.*, 2021). L'ostéosarcome peut aussi provoquer une perte de poids et une fatigue inexplicée (MirabelloL *et al.*, 2021).

## 8 La physiopathologie des ostéosarcomes

L'ostéosarcome est le résultat d'un dérèglement et d'un contrôle anormal des cellules osseuses immatures appelées ostéoblastes, qui sont responsables du renouvellement osseux (Pouillart *Pet Tomeno B*, 2005). Le dérèglement du remodelage osseux peut se manifester de différentes façons.

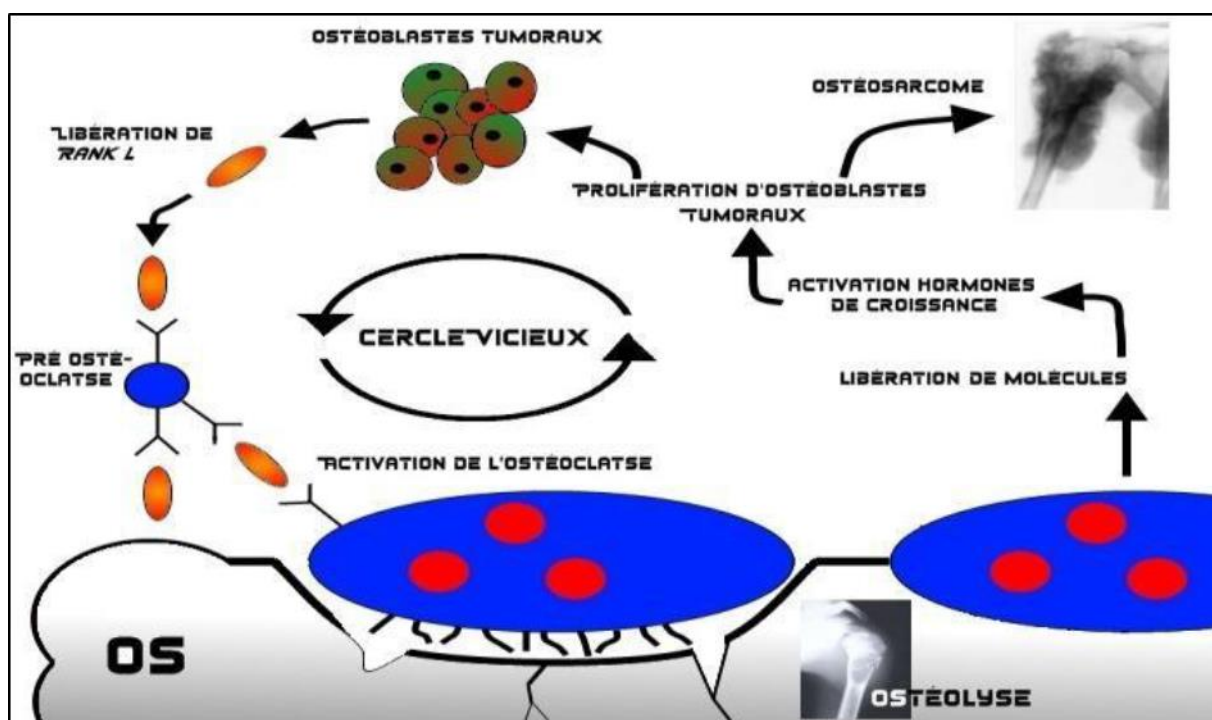
Ou bien par la présence d'une zone de tissus osseux manquante suite à une ostéolyse ou bien par une ostéoformation, qui construit à une masse osseuse inutile sur tissu (Pouillart P et Tomeno B, 2005).

En effet, il arrive qu'une cellule du système osseux, l'ostéoblaste, devienne anormale. Elle se divise alors sans aucun contrôle et finit par former une cellule cancéreuse. Les tumeurs sont souvent localisées à l'extrémité des os longs (tibia, fémur, humérus) et plus particulièrement sur les sites de cartilages de croissance où les ostéoblastes sont très nombreux. La croissance est donc fortement liée à la formation de ces tumeurs (Pouillart *Pet Tomeno B*, 2005) .

L'hormone GH (Growth hormone) est une hormone de croissance secrétée par l'hypophyse pendant la période de croissance d'un individu jusqu'à la fin de son adolescence. Elle agit par l'intermédiaire d'IGF 1 (Insuline like Growth Factor 1), qui est synthétisée par le foie et stimule les ostéoblastes. Si ces derniers sont cancéreux, alors l'IGF 1 stimule le développement d'un ostéosarcome (Pouillart *P et Tomeno B*, 2005).

Les cellules tumorales libèrent différentes molécules, dont le RANK L (Receptor activator of nuclear Factor Kappa -B ligand) qui va induire la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes mature capables de dégrader l'os. Cette dégradation va libérer des facteurs de croissance stimulant la prolifération des cellules tumorales qui vont libérer plus de RANK L et induire plus d'ostéolyse ainsi que la libération d'une quantité plus importante de facteurs de croissance mettant ainsi en place un cercle vicieux (**Figure 2**) (Pouillard P et Tomeno B ,2005)

Comme pour la plupart des tumeurs malignes, l'ostéosarcome présente un risque de métastases, principalement des métastases pulmonaires (Kominsky SL *et al.*, 2008). En effet, les poumons sont le site de métastases le plus courant chez les patients atteints d'ostéosarcome. Les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primaire dans l'os et se propagent par la circulation sanguine jusqu'aux poumons (Kominsky SL *et al.*, 2008). Les métastases pulmonaires peuvent se présenter sous forme de nodules ou de masses dans les poumons . Deux types de métastases sont retrouvées, les métastases osseuses qui se propagent vers d'autres parties de l'os adjacent ou à distance de la tumeur primaire.



**Figure 2 :** Dérèglement du processus de renouvellement cellulaire à l'origine du développement des tumeurs osseuses (Trehard, 2009).

Dans ce cas, les ostéosarcomes peuvent se propager vers d'autres organes distants tels que le foie, les reins, le cerveau ou d'autres parties du corps. Cependant, les métastases à distance sont moins fréquentes que les métastases pulmonaires ou osseuses (Endo-Munoz L *et al.*, 2010b).

## 9 Le diagnostic

### 9.1 Examen clinique

Le médecin spécialiste utilise plusieurs méthodes combinées pour poser le diagnostic d'un ostéosarcome. Cela débute par une enquête sur l'état de santé du malade et ses antécédents médicaux (exposition aux radiations) et familiaux (proches parents atteints de rétinoblastome) (Debiais, 2013).

Un examen clinique approfondi est réalisé afin de mettre en évidence la texture, la taille, le rapport de la grosseur avec la peau ainsi que l'existence d'une seconde lésion, sur tout le corps (Debiais, 2013). Les ganglions lymphatiques de l'aîne (inguinaux), sous les aisselles (axillaires) et au-dessus la clavicule (sus-claviculaires) est palpés. Tout développement ou induration de ces ganglions lymphatiques peut donner des informations précises sur l'extension du sarcome (Debiais, 2013).

## 8.1 Analyse des paramètres sanguins

Plusieurs paramètres biologiques peuvent être dosés. Le résultat peut être normale ou révéler des anomalies. Les principaux marqueurs évocateurs sont :

- Une élévation de la vitesse de sédimentation (VS).
- Une élévation du taux des phosphatases alcalines et de la LDH en cas d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing.
- Une légère anémie ou une augmentation du taux de globules blancs, en cas de sarcome d'Ewing.
- Un taux sucre anormal (glycémie) est parfois observé en cas de chondrosarcome (Lafage-Proust MH, 2010).

## 9.2 Imagerie médicale

**Radiographie simple** est la première étape de l'évaluation d'une tumeur osseuse. Les radiographies doivent inclure les articulations sus-et sous-jacentes lorsqu'elles explorent un os long. Les anomalies qui peuvent être suspectées sont :

- L'existence d'une destruction osseuse ;
- La formation d'*os de novo* ;
- La présence d'un gonflement périostique ;
- La présence d'un œdème des tissus mous (Debiais, 2013).

**IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)** est un examen qui permet d'évaluer l'extension locale des tumeurs osseuses en raison, notamment, du contraste tissulaire entre les différentes structures : moelle osseuse, corticale, muscle, graisse, structures vasculaires ou nerveuses (Debiais, 2013). Les séquences de l'examen sont :

- Les séquences pondérées en T1 étudient la moelle osseuse,
- La séquence d'inversion-récupération (STIR) qui est un bon moyen pour identifier les zones d'œdème,
- Les séquences en T2 permettent une étude discriminante des différents tissus (Ndour O *et al.*, 2013)

**Scintigraphie osseuse** permet de rechercher si la lésion osseuse est unique ou si elle s'intègre dans une pathologie multifocale, cas des métastases osseuses, d'un lymphome ou d'un myélome multiple. Elle permet, également de détecter des lésions quiescentes ou actives et d'étudier la réponse d'une tumeur à une chimiothérapie néoadjuvante. Le traceur habituellement utilisé pour la

scintigraphie osseuse est un bisphosphonate marqué au technétium 99 qui se fixe sur l'os à la phase précoce en raison d'une vascularisation importante, puis sur les zones d'ostéogenèse à la phase tardive (zones où sont formés les cristaux calciques) (Debiais, 2013).

### 9.3 Biopsie

Le diagnostic repose aussi sur un examen histologique à partir d'un échantillon représentatif obtenu par une biopsie chirurgicale. Plusieurs techniques de biopsie peuvent être proposées en fonction de la localisation de la tumeur. La biopsie doit être réalisée, dans un centre spécialisé par l'équipe chirurgicale qui se chargera ensuite de la résection du sarcome (Debiais, 2013).

Deux types de biopsies sont souvent réalisables :

**La biopsie au trocart ou chirurgicale :** c'est une technique standard guidée par l'imagerie médicale. Elle permet l'obtention d'un fragment de tissu suffisant pour déterminer le grade de la tumeur et de réaliser des études cytogénétiques. Les inconvénients de cette technique sont le risque d'hématome, de surinfection et d'envahissement secondaire de la cicatrice cutanée. De plus, si la lésion est profonde, la réalisation de la biopsie chirurgicale impose une anesthésie générale (Debiais, 2013).

**La cytoponction à l'aiguille fine :** peut parfois suffire pour des anatomo-pathologistes expérimentés, mais cette technique n'est pas encore généralisée et standardisée (Debiais, 2013). Sa particularité réside dans la rapidité des résultats étant une procédure non chirurgicale impliquant l'utilisation d'une aiguille fine insérée dans la lésion ou la masse suspecte afin d'aspirer des cellules. Le diagnostic cytologique qui en découle est relativement fiable, avec peu de complications tels que l'infection et les douleurs (Ndour O *et al.*, 2013).

### 9.4 Le bilan d'extension

Il est souvent réalisé en parallèle de la chimiothérapie néo-adjuvante. Il s'impose dans le cas d'un pourcentage assez élevé de tumeurs métastatiques observées aux poumons, le cerveau, le foie et les os lors du diagnostic (10 à 15 % des cas)(NdourO *et al.*,2013).Ce bilan comporte les examens suivants :

- Une scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions ;
- Une radiographie pulmonaire ;
- Un scanner thoracique pour éliminer des métastases pulmonaires synchrones non visibles sur une radiographie des poumons « uniquement pour les tumeurs T2 de plus de 5 cm de diamètre » (Debiais F, 2015).

Enfin, il faut savoir qu'il n'existe aucun marqueur tumoral sérique spécifique validé à ce jour (Debiais F, 2015).

### 10 Dépistage de l'ostéosarcome

Le dépistage précoce consiste à détecter un cancer à un stade précoce avant qu'il ne soit découvert spontanément en raison de symptômes, afin de pouvoir initier rapidement un traitement approprié et améliorer les chances de guérison (Geller *D S et Golick R*, 2021). Il n'existe actuellement aucun test de dépistage spécifique pour l'ostéosarcome, en raison de la rareté de cette tumeur (Geller *D S et Golick R*, 2021).

En outre, les symptômes de l'ostéosarcome peuvent être similaire à ceux d'autres affections plus courantes, telles que les blessures sportives ou les douleurs de croissance chez les adolescents, ce qui peut rendre difficile (Geller *D S et Golick R*, 2021).

Cependant, dans certains cas, des examens de dépistage peuvent être recommandés pour les personnes présentant des facteurs de risque élevés, tels que les antécédents familiaux d'ostéosarcome ou de maladies osseuses héréditaires, certaines maladies génétiques, comme la maladie de Paget ou la neurofibromatose de type 1 (NFC1), ou bien lors d'une exposition antérieure à des doses élevées de rayonnement ionisant et certains traitements de chimiothérapie (Geller *D S et Golick R*, 2021). Dans ce cas de figure, des examens médicaux réguliers, peuvent être recommandés pour surveiller l'état des os et détecter précocement toute anomalie. Ces examens peuvent inclure des radiographies ou des examens d'imagerie avancés tels que la Tomodensitogramme (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), des analyses biologiques et même la réalisation de biopsie sur une lésion osseuse (Geller *D S et Golick R*, 2021).

Concernant les marqueurs tumoraux, plusieurs molécules seraient prometteuses pour le dépistage précoce de cette tumeur. On pourrait citer l'alkaline phosphatase, le lactate déshydrogénase et le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Ces molécules sont certes associées à l'état avancé de tumeur chez les patients atteints d'ostéosarcome mais leur utilisation dans le dépistage précoce n'est pas recommandée en raison d'un manque de spécificité et de sensibilité (Smith *et al.*, 2023).

A l'inverse, l'évaluation de l'utilisation de deux marqueurs sériques, qui sont la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) qui implique dans la lyse de matrice extracellulaire et la laminine-5 (LN-5), dans le diagnostic de l'ostéosarcome a montré la présence d'une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 92,9% pour cette tumeur. Cependant cette étude nécessite une validation supplémentaire (Smith *et al.*, 2023). Il existe aussi des recherches en cours, utilisant des

biomarqueurs comme l'ostéopontine, l'alpha-2-HS-glycoprotéine, l'interleukine-6 et les microARN dans le sang ou l'urine. Ces biomarqueurs peuvent être des protéines, des acides nucléiques ou des métabolites qui sont produits par les cellules cancéreuses ou par l'hôte en réponse à la tumeur (Smith *et al.*, 2023).

### 11 Traitements proposés

Les stratégies de diagnostics et thérapeutiques de cette maladie sont complexes et la qualité de la prise en charge initiale est déterminante pour optimiser le pronostic. Cela explique qu'une prise en charge en service hautement spécialisé par des médecins et des équipes soignantes très expérimentés est fondamentale dès la suspicion de cette tumeur et avant même la biopsie (Debiais, 2013). Les objectifs du traitement selon le type d'ostéosarcome, son grade, son stade ou sa localisation, visent à faire l'ablation de la tumeur ou extirper, le cas échéant, une ou plusieurs métastases ; réduire le risque de récurrence après un traitement radical, par un traitement adjuvant ; contrôler l'évolution de la maladie en ralentissant le développement de la tumeur ou des métastases et traiter les symptômes engendrés par la maladie (Debiais F, 2015).

#### 11.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de base des ostéosarcomes. Pour décider de la meilleure technique chirurgicale à employer, il faut bien localiser la tumeur, connaître son profil évolutif ainsi que le grade histologique et son âge (Debiais F, 2015). Un système de classification des chirurgies a été mis en place afin de permettre une meilleure compréhension de la résection et qui facilite la lecture des résultats. Ainsi quatre grands types de résection sont décrits (Figure 3) :

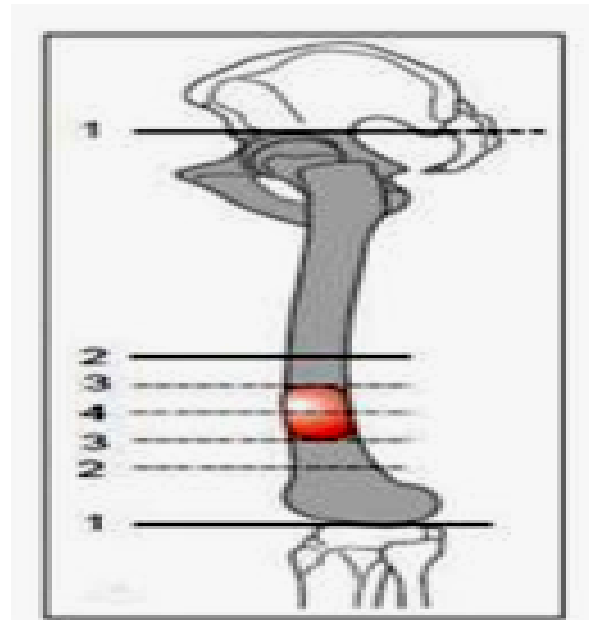
**Chirurgie intralésionnelle:** c'est le curetage ; on pénètre délibérément dans la tumeur que l'on vide de l'intérieur. Le risque est bien sûr de réaliser une exérèse incomplète. Ce geste est donc réservé à certaines tumeurs bénignes.

**Chirurgie marginale :** le plan de dissection se situe à faible distance de la tumeur, dans le tissu réactionnel, qui est pratiquement toujours un tissu dont l'origine est dans les tissus sains afin de limiter la tumeur.

**Chirurgie large :** c'est -à-dire dont tous les plans de coupes étudiés sont en zone saine, mais en restant dans le même compartiment. Cette résection reste une résection intra-compartimentale.

**Chirurgie radicale :** elle concerne le compartiment tumoral entier, sans y pénétrer ; il peut s'agir par exemple, d'une fémoréctomie totale pour un ostéosarcome de la métaphyse inférieure, ou

d'une amputation de la cuisse pour une tumeur du tibia étendue aux parties molles adjacentes. Elle représente le traitement chirurgical le plus sûr, même en l'absence de traitement adjuvant (Erler,2004).



**Figure 3 :** Types de chirurgie selon Enneking (Erler , 2004). La partie en rouge représente la tumeur. (1 : Radicale - 2 : large – 3 : marginale -4 :intra-lésionnelle).

## 11.2 La chimiothérapie

### 11.2.1 La chimiothérapie néo adjuvante (pré-opératoire)

Elle a pour but de faire régresser la tumeur, favoriser la chirurgie conservatrice et traiter la micrométastatique précoce (Monderer, 2013).Cependant, l'exérèse chirurgicale ainsi que la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie pré- opératoire sont évaluées par l'apparition de la nécrose tumorale sur la pièce de résection (Gobin, 2013).

### 11.2.2 La chimiothérapie post opératoire

La chimiothérapie post opératoire dépend de la qualité de la réponse histologique à l'opération. La chimiothérapie combine des molécules (**Tableau I**) avec des doses et des fréquences différentes suivant l'âge du patient et les données histologiques de la biopsie qui vont déterminer la nature de l'ostéosarcome (Monderer, 2013).Sachant que la chimiothérapie est un traitement difficile à supporter, il est impératif de signaler que le déséquilibre entre l'ostéoformation et l'ostéorésorption qui caractérise l'ostéosarcome favorise la sécrétion des cytokines stimulantes les ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse(Gobin,2013).Une mauvaise réponse à la

chimiothérapie néo-adjuvante peut être due à une forte expression de RANKL (ReceptorActivator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) par les cellules tumorales (Gobin, 2013). Ces dernières constituent une cible thérapeutique intéressante. On cite la bisphosphonate qui est une molécule sécrétée lors de la perte osseuse, elle inhibe la croissance de certaines tumeurs, l'induction de l'apoptose, inhibition de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'angiogenèse par inhibition de VEGF (VascularEndothelialGrowth Factor) qui implique dans la stimulation de la croissance des vaisseaux sanguins et (Gobin, 2013).

D'autres nouvelles approches thérapeutiques de l'ostéosarcome ont été développées (Gobin, 2013). Ce sont les inhibiteurs de multiples tyrosines kinases. En effet, dans une cellule cancéreuse, les récepteurs de la tyrosine kinase (RTK) sont mutés ce qui provoque une activation des voies de signalisation. C'est le cas de la Phosphatidyl Inositol 3 Kinase (PI3K), qui lorsqu'elle est mutée induit le dérèglement de la prolifération cellulaire et du métabolisme glucidique et peut même causer la mort cellulaire (Gobin, 2013). Dans le but de stopper cette tumorigenèse, des inhibiteurs actifs sur les récepteurs mutés ont été développés (**Tableau II**).

**Tableau 1 :** Les différents molécules utilisées en chimiothérapie pour le traitement de l'ostéosarcome (Monderer, 2013).

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

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

**Tableau 2** : Les différents inhibiteurs des tyrosines kinases utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome (Gobin, 2013).

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

### 11.3 L'immunothérapie

Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans le traitement de l'ostéosarcome, car ils ciblent les antigènes exprimés par les cellules tumorales en bloquant la signalisation de facteurs de croissance (Lamoreux *Fet al.*, 2007). La radiothérapie

### **11.4 La radiothérapie**

Est l'utilisation de rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Comme la chirurgie, c'est un traitement loco-régional car l'irradiation ne peut toucher que les cellules cancéreuses dans la zone traitée (Debiais, 2013). Il existe 3 principaux types de radiothérapies :

#### **11.4.1 La radiothérapie externe (radiothérapie transcutanée - RTE) :**

C'est une bombe au cobalt où un accélérateur linéaire qui génère des rayons est utilisé dans le traitement des cancers. Elle est administrée soit, avant l'opération en mode « néo-adjuvant », soit après l'intervention, en mode « adjuvant ». Dans ce cas, le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de six à huit semaines après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante (Debiais, 2013).

#### **11.4.2 La curiethérapie ou brachythérapie :**

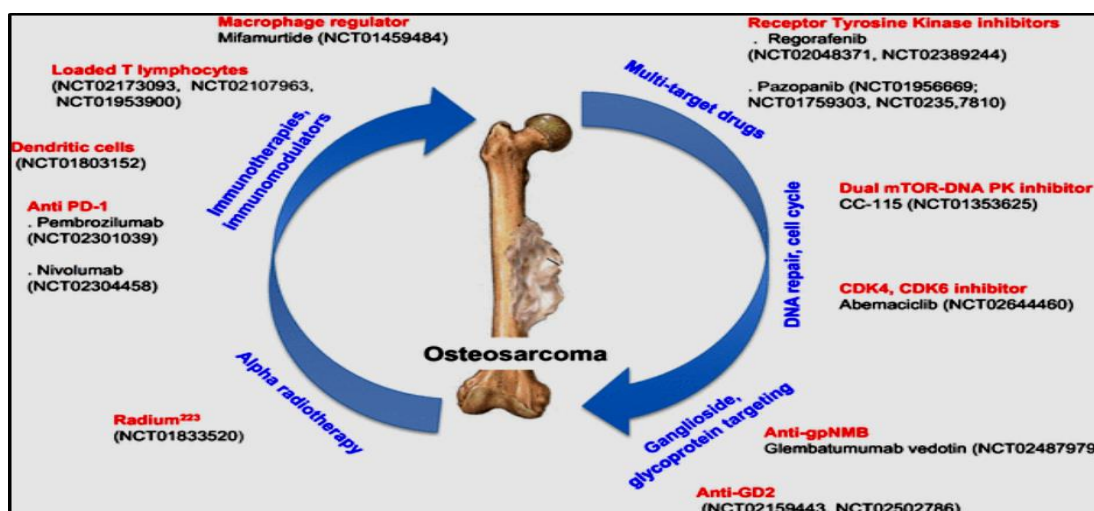
Elle représente l'utilisation de sources radioactives, naturelles ou artificielles, placées au contact des tissus à traiter. La curiethérapie s'adresse à de nombreux cancers accessibles et de petit volume « moins de 4 à 5 cm de diamètre » (Clézardin, 2014). Cette technique n'est pas utilisée pour le traitement de l'ostéosarcome.

#### **11.4.3 La radiothérapie métabolique :**

Elle utilise un élément radioactif qui est injecté dans une veine. Cet isotope radioactif se fixe préférentiellement sur les cellules tumorales (Clézardin, 2014).

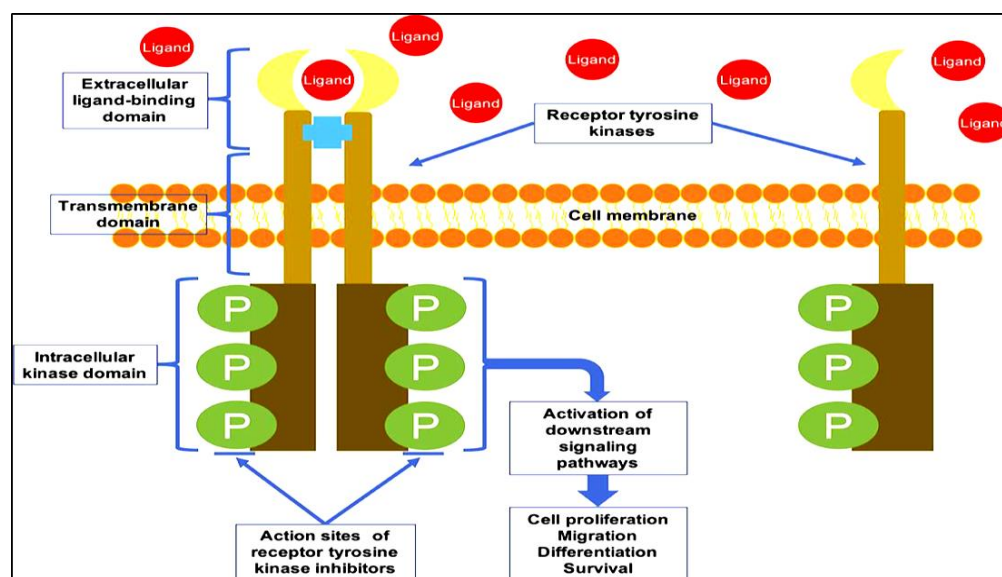
## **12 La recherche continue pour la lutte contre l'ostéosarcome**

A l'échelle mondiale près de 150 études s'inscrivent actuellement dans le thème de l'ostéosarcome annoncé sur ClinicalTrail.gov (**Figure 04**). Ces thérapeutiques innovantes sont le plus souvent associées à une chimiothérapie conventionnelle chez les patients à haut risque ou en rechute.



**Figure 4 :** Essais cliniques récents de différentes thérapies anti-ostéosarcome (Brown H K *et al.*, 2018)

De nombreuses approches thérapeutiques sont en cours de développement et reposent sur un ciblage spécifique et direct des cellules cancéreuses (réparation de l'ADN, cycle cellulaire ou ciblage des glycoprotéines), ou sur un ciblage indirect par modulation de microenvironnement des cellules cancéreuses (immunothérapies) (Brown H K *et al.*, 2018). L'une des thérapies prometteuses semble être celle qui cible les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) (Tian *et al.*, 2020). Ces molécules de signalisation jouent un rôle crucial dans les activités régulatrices des voies de signalisation qui contrôlent la différenciation et la prolifération cellulaires (**Figure 05**) .



**Figure 5 :** Caractéristiques structurelles générales et mécanisme d'activation d'un RTK (Tian *et al.*, 2020).

Les RTK sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'un domaine de liaison au ligand extracellulaire, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine kinase intracellulaire. Ils

sont activés par liaison au ligand puis transduisent le signal extracellulaire vers le cytoplasme en phosphorylant les résidus tyrosine sur les récepteurs eux-mêmes (autophosphorylation) et sur les protéines de signalisation d'aval. Il existe 90 RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) codés par le génome humain, ce qui fait autant de cibles thérapeutiques potentielles (Tian Z *et al.*, 2020). Parmi les TKI avec un effet thérapeutique intrigant dans l'ostéosarcome figure l'Apatinib, le Cabozantinib, le Lenvatinib, le Régorafénib ou encore le Sorafénib avec différents TK ciblées et de manière différentes (Tian Z *et al.*, 2020). Il semble nécessaire d'inhiber simultanément plusieurs TK pertinentes pour obtenir un effet thérapeutique significatif pour le traitement de l'ostéosarcome car l'hétérogénéité de cette tumeur est à mettre en relation avec l'exigence pour différentes cibles (Tian Z *et al.*, 2020).



# **Chapitre II :**

## **Matériel et Méthodes**

Ce présent travail représente une étude anatomo-clinique des ostéosarcomes primitifs de novo, qui a été réalisée au sein du service d'anatomie et cytologie pathologique et de biopathologie au Centre Hospitalo-Universitaire CHU de Mustapha Bacha Alger durant une période qui s'étend de Mars à Juin 2023.

## **1 Matériel**

### **1.1 Population d'étude**

Notre étude a porté sur une cohorte de 32 patients provenant de différentes wilayas du pays. Elle comprend des enfants et des adultes des deux sexes et chez qui il a été diagnostiqué un ostéosarcome entre 2018 et Mars 2023. Une enquête a été menée chez ces patients en se basant sur leurs dossiers médicaux. Les données recueillies comportent le nom et prénom du malade, son âge, le sexe, la localisation de la tumeur, sa classification et son grade (**Annexe 1**).

### **1.2 Matériel non biologique**

Tout le matériel utilisé dans cette étude a été fourni par le Laboratoire d'anatomo-pathologie (**Annexe 2**).

## **2 Méthodes**

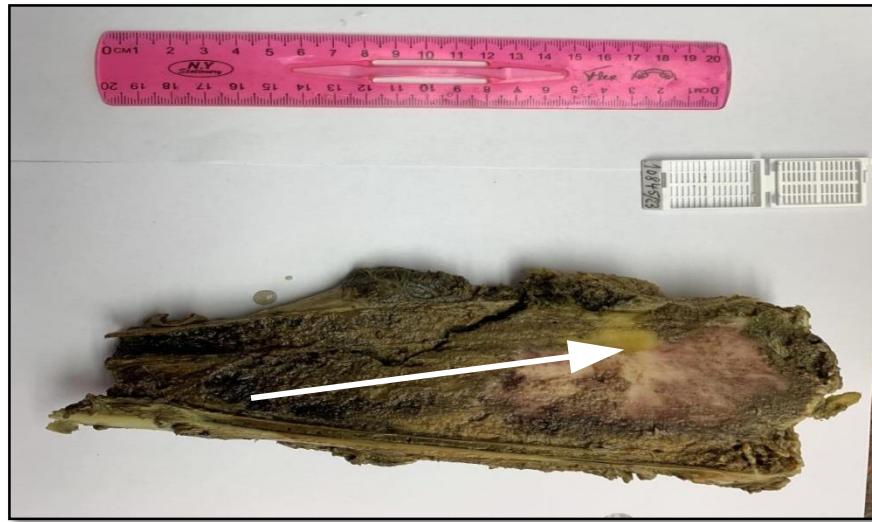
### **2.1 Prélèvement tissulaire**

Afin de procéder à un diagnostic précis de l'ostéosarcome, des prélèvements de la tumeur sont analysés pour définir la nature des lésions tissulaires, et de ce fait orienter le patient vers le bon traitement.

En effet, des prélèvements de tissus ont été réalisés à partir de la zone atteinte de l'os, et cela lors de la résection chirurgicale par un chirurgien orthopédiste spécialisé dans les tumeurs osseuses. Le prélèvement est transporté directement au service d'annapath dans des flacons de formol dilué au 1/10.

Dès l'arrivée dans le service, le prélèvement est enregistré afin de permettre une traçabilité complète tout au long du protocole technique. Un numéro unique et une fiche d'observation sont attribués à l'échantillon, qu'il s'agisse d'un petit prélèvement comme une biopsie ou d'une pièce opératoire plus volumineuse. Les échantillons subissent une fixation dans du formol dilué au 1/10, ce qui va arrêter l'autolyse des tissus et permettre une bonne conservation cellulaire. Cette

étape nécessite quelques heures pour une biopsie et peut prendre quelques jours pour un organe plus volumineux.



**Figure 6 :** coupe sagittale d'une pièce de résection (extrémité supérieure du fémur), siège d'un processus tumoral blanchâtre intramédullaire de 5\*4 cm. (Flèche blanche).

### 2.2 Examen macroscopique

Cet examen consiste en une description à l'œil nu du prélèvement tissulaire (taille, aspect, localisation ...etc.). Après observation externe, les pathologistes prélèvent des échantillons représentatifs de différentes parties de la tumeur pour une analyse histologique ultérieure. Ces échantillons sont placés dans des cassettes. Le numéro du prélèvement est reporté par gravure sur chaque cassette (Figure 6).



**Figure 7 :** Cassettes utilisées pour la préparation des échantillons pour l'étude microscopique.

### 2.3 Étude microscopique

L'étude microscopique vise à examiner les caractéristiques morphologiques et cellulaires de la tumeur afin de confirmer le diagnostic et de déterminer le grade et le type de l'ostéosarcome.

#### Protocol :

##### a. Décalcification :

- Préparer une solution d'acide citrique en dissolvant 10% d'acide citrique dans l'eau distillée.
- Placer les pièces osseuses dans la solution décalcifiante et on les laisse tremper pendant quelques jours en fonctions de la taille et l'épaisseur des pièces.
- Contrôler l'état de l'avancement de la décalcification par l'enfoncement d'une aiguille fine dans plusieurs secteurs du prélèvement.
- Une fois que les pièces sont décalcifiées on fait le rinçage soigneusement à l'eau distillée pour éliminer tous résidu d'acide citrique.

##### b. Déshydratation et paraffinage

- Les cassettes préalablement préparées sont placées dans un automate de déshydratation et paraffinage (LeicaTechnicum contenant 12 baquets).
- Les échantillons sont tout d'abord déshydratés par passage dans 7 bains d'alcool de degré croissant pendant 14 h (2 h pour chaque bain). Cette étape ayant pour but de débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient.
- L'alcool est ensuite éliminé par 3 bains de Xylène pendant 6 h et les échantillons sont enfin immergés dans 2 bains de paraffine chaude à 60 °c pendant 4 h, donc toute cette opération dure 24 h



**Figure 8 :** Automate de circulation Leica.

### c. Inclusion et enrobage

L'inclusion dans de la paraffine se fait dans un appareil à inclusion suivant les différentes étapes :

- Mettre la paraffine dans le moule métallique.
- Prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes, puis les fixer dans le moule métallique contenant la paraffine liquide, dans le sens de la coupe.
- Couvrir les échantillons par la partie de cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil.
- Mettre les blocs obtenus dans le congélateur pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.



**Figure 9 :** Préparation des blocs de paraffine.

### d. Réalisation des coupes histologiques

- Le bloc de paraffine dur peut désormais être coupé en rubans. En effet, des coupes de 2-3 microns d'épaisseur sont réalisées grâce au microtome (Leica RM2125RTS). Lorsqu'une coupe contient l'intégralité du prélèvement, elle est sélectionnée et étalée sur lame dans un bain marie.
- Les lames préparées sont séchées sur une plaque chauffante, puis sont mises dans une étuve à 40°C pendant un minimum 2 heures pour les déparaffiner.



**Figure 10 :** Réalisation des coupes histologiques à l'aide du microtome.

### e. Coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE)

L'hématoxyline est un colorant qui permet de marquer les noyaux des cellules en violet alors que l'éosine colore leur cytoplasme en rose.

- Les lames sont déparaffinées par passage dans 3 bains de Xylène pendant 2 à 3 min chacun.
- Les lames sont réhydratées par des passages successifs de 3 min dans des bains d'alcool (2 bains d'alcool 100°, 1 bain d'alcool 90°, 1 bain d'alcool 70°), puis dans 2 bains d'eau distillée. Il convient de bien agiter les lames dans chaque bain et de les égoutter entre deux passages, particulièrement entre le 3eme bain de Xylène et le 1 er bain d'alcool, sans laisser sécher les coupes.
- Les lames sont immergées dans le colorant hématoxyline, pendant 12 à 15 min. puis rincés à l'eau de robinet, ensuite on les colore dans l'éosine pendant 5 à 7 min et enfin les rincés rapidement à l'eau de robinet puis à l'eau distillée.
- Après coloration, les coupes doivent de nouveau être déshydratées par passage dans des alcools croissants jusqu'à 100°, puis dans 3 bains de Xylène(2 à 3 min).

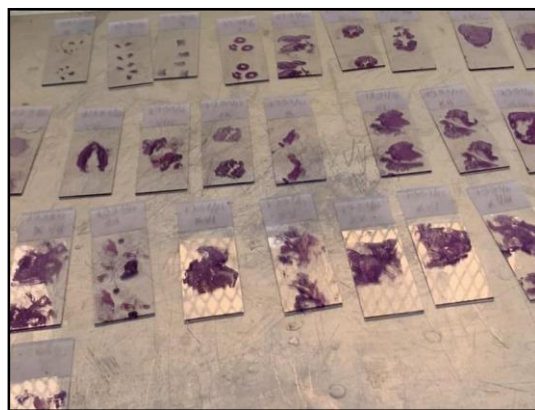


**Figure 11 :** Batterie de coloration (xylène, éosine, hématoxyline).

### **f. Montage des lames**

Afin d'éviter toute erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire. La phase du montage représente la dernière phase de la technique, consistant à mettre une grosse goutte d'Eukitte (colle biologique ou baume de résine) sur la lame colorée et à déposer par-dessus une lamelle en verre. De petites pressions sur lamelles permettent d'éliminer les bulles d'air qui peuvent gêner l'observation au microscope optique.

L'observation des lames au microscope optique est pratiquée par le médecin spécialiste pathologiste. Cette étape permet d'affirmer ou de réfuter le caractère tumoral d'une lésion et d'aboutir à son identification dans le cas échéant en se basant sur le phénotype cellulaire et tissulaire.



**Figure 12 :** lames montées

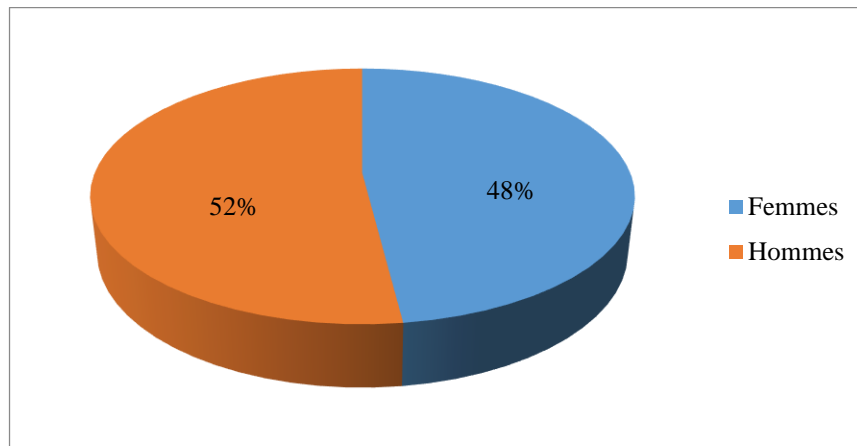


# Chapitre III : Résultats

## 1 Etude épidémiologique

### 1.1 Répartition des patients selon le sexe

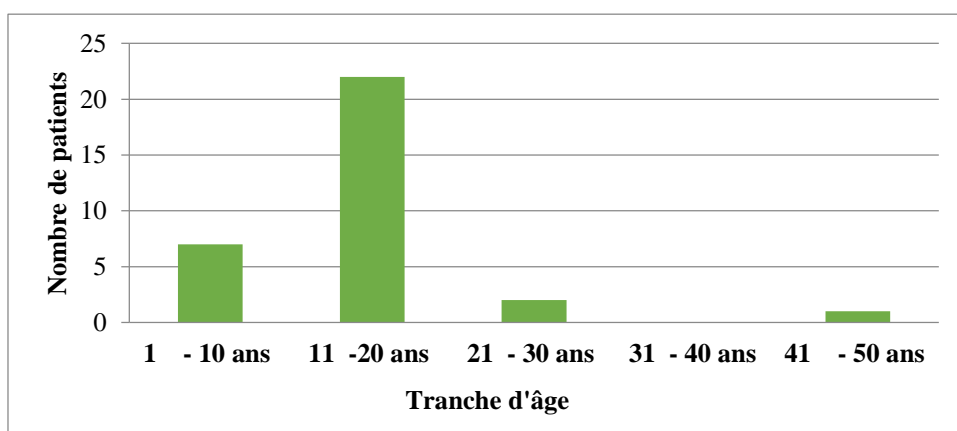
La répartition des 32 patients analysés dans notre étude, selon le sexe, montre une prévalence de 17 cas représentant un taux de 52% de sexe masculin par rapport au 16 cas de sexe féminin équivalent à 48% de la totalité des patients atteints d'ostéosarcomes (**Figure 13**).



**Figure 13** : Représentation graphique de la répartition des patients atteints d'ostéosarcomes selon le sexe.

### 1.2 Répartition des patients selon l'âge

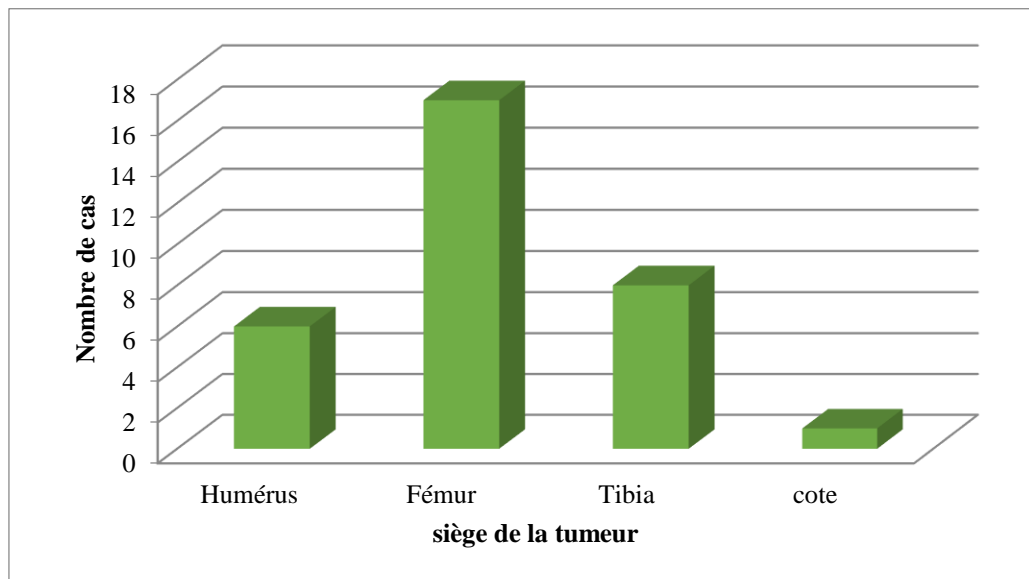
Dans notre étude, les patients sont âgés entre 1 et 47ans. Nous les avons réparti en cinq tranches d'âges. La catégorie de patients la plus touchée semble clairement être celle âgée entre 11 et 20 ans suivis par ceux âgés entre 1-10 ans correspondant à la période de croissance chez les enfants et les jeunes adolescents (**Figure 14**).



**Figure 14** : Répartition des patients présentant un ostéosarcome selon la tranche d'âge.

### 1.3 Répartition des patients selon le siège de la tumeur

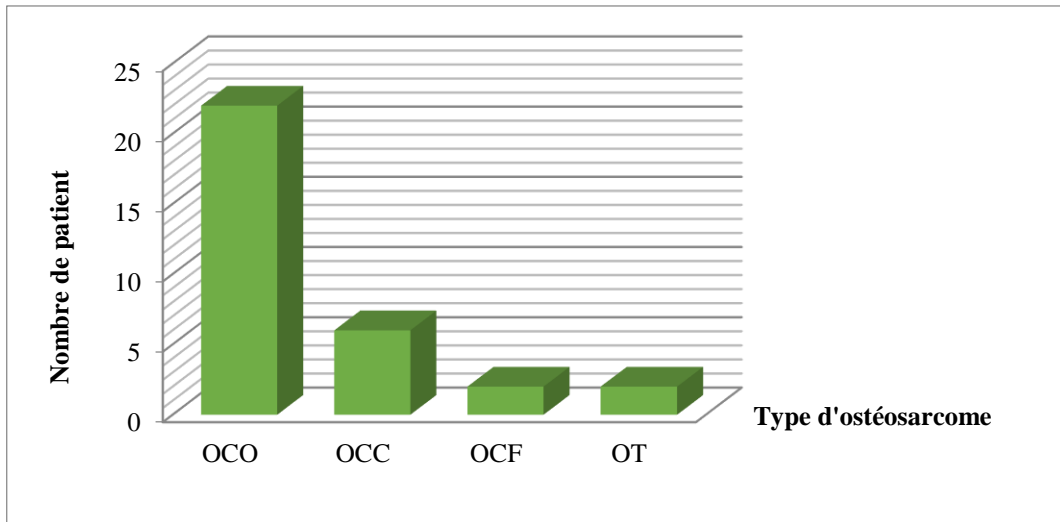
La distribution des patients atteints d'ostéosarcomes selon la localisation de la tumeur montre que le fémur représente le siège de prédilection de l'ostéosarcome avec une fréquence de 53% (17 cas enregistrés), suivi en 2<sup>ème</sup> position par l'os du Tibia avec une fréquence de 25% (8 cas enregistrés). En 3<sup>ème</sup> position, on trouve l'humérus avec une fréquence de 19% (6 cas enregistrés). L'atteinte de la cote, n'a été relevée que dans un seul cas (3%) (**Figure 15**).



**Figure 15 :** Répartition des ostéosarcomes selon le siège de la survenue de la tumeur.

### 1.4 Répartition des patients selon le type d'ostéosarcome

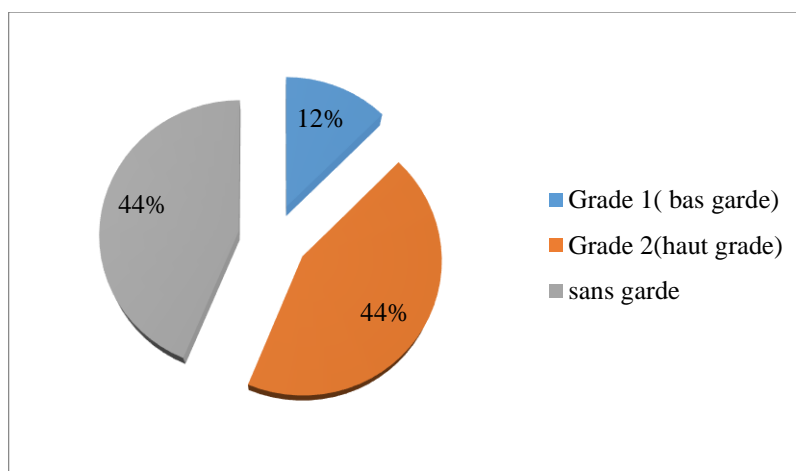
La distribution des patients selon le type d'ostéosarcome diagnostiquée montre que 22 patients sur 32 (69%) présentent un ostéosarcome conventionnel ostéoblastique (se caractérise par la production excessive de tissu osseux immature appelé ostéoïde), c'est la tumeur la plus fréquente et la plus agressive. Concernant l'ostéosarcome conventionnel chondroblastique (transformation de certaines zones de la tumeur en un type de tissu conjonctif appelé cartilage immature ou chondroïde), nous avons noté la présence de 6 cas (19%). Et pour ce qui est des ostéosarcomes conventionnels fibroblastique (les cellules cancéreuses produisent un tissu osseux immature et fibreux (fibroblastes) et télangiectasique (se caractérise par la formation de vaisseaux sanguins anormaux dans la tumeur), connus pour être des ostéosarcomes rares et plus sensible à la chimiothérapie, nous avons noté la présence de 2 cas (6%) pour chaque type (**Figure 16**).



**Figure 16** : Répartition des patients selon le type d'ostéosarcome diagnostiqué. (OCO : Ostéosarcome Conventionnel Ostéoblastique, OCC : Ostéosarcome Conventionnel Chondroblastique, OCF : Ostéosarcomes Conventionnels Fibroblastique, OT : Ostéosarcome Téliangiectasique).

### 1.5 Répartition des patients selon le grade de la tumeur

L'analyse de nos données montre la présence de 14 cas de tumeur de grade 2 (haut grade présentant des cellules tumorales viables après chimiothérapie avec un haut pourcentage et une croissance rapide) correspondant à une fréquence de 44%. De même, 14 autres cas d'ostéosarcomes sont dits sans garde (patients n'ayant pas subi de chimiothérapie) ont été obtenus. La tumeur de grade 1 (bas grade avec un faible taux de cellules tumorales viables et avec une croissance lente en post chimiothérapie) n'a touché que 4 patients soit une fréquence de 12% (**Figure 17**).



**Figure 17** : Répartition des cas d'ostéosarcomes selon le garde de la tumeur.

### 2 Étude histologique des ostéosarcomes

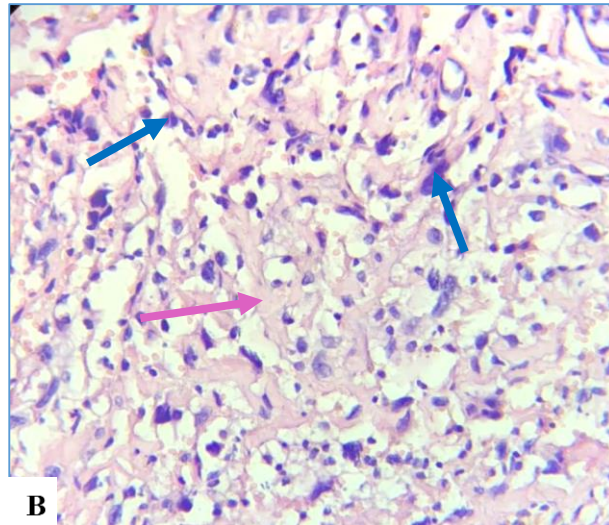
Le but principale de notre travail est de mener une étude anatomo-pathologique de tumeurs osseuses malignes et cela en procédant à un examen microscopique des tissus atteints après une série d'étapes. Cette étude permet de confirmer le diagnostic clinique et de déterminer le type de la tumeur, mais également d'évaluer d'autres caractéristiques qui permettent d'établir le traitement adéquat ainsi que l'évaluation du pronostic post thérapeutique.

Ainsi, nous avons observé au microscope optique des lames histologiques colorées de différentes tumeurs et cela afin d'évaluer les caractéristiques morphologiques de ces dernières, ainsi que la réponse au traitement chimiothérapique reçu par les patients

Les critères d'évaluation de la tumeur incluent l'abondance des cellules tumorales, les atypies cytonucléaires, les caractéristiques de l'os néoformé immature, l'association à d'autres composantes (cartilage, vaisseaux ...) et le pourcentage de cellules tumorales viables (nécrose). Nous avons choisi de présenter un cas clinique pour chaque type d'ostéosarcome diagnostiqué chez nos patients.

#### **Patient 1 :**

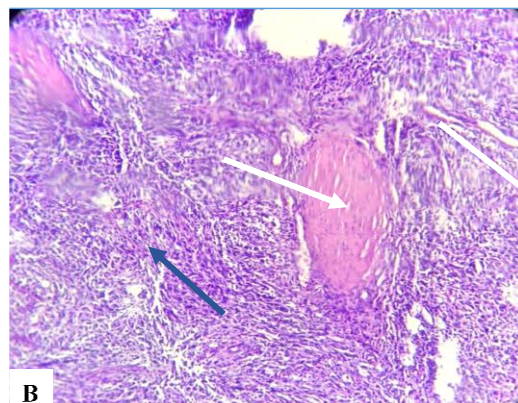
Biopsie osseuse (extrémité supérieure du Tibia gauche) chez un adolescent de 16 ans atteint de l'ostéosarcome. L'observation microscopique des coupes histologiques réalisées a montré une prolifération néoplasiques malignes faite de nappes de cellules à noyaux siège d'atypies cytonucléaires marquées. Ces cellules élaborent une substance éosinophile (substance ostéoïde) s'insinuant en filigrane entre elles (**Figure 18**). Ces observations confirment le diagnostic clinique et permettent de d'attester qu'il s'agit d'un ostéosarcome conventionnel ostéoblastique.



**Figure 18 :**(B) Observation sous le microscope optique d'un ostéosarcome conventionnel ostéoblastique (G×400). (Flèches bleu : noyau atypique des cellules tumorales malignes, Flèche rose : substance ostéoïde).

**Patient 2 :**

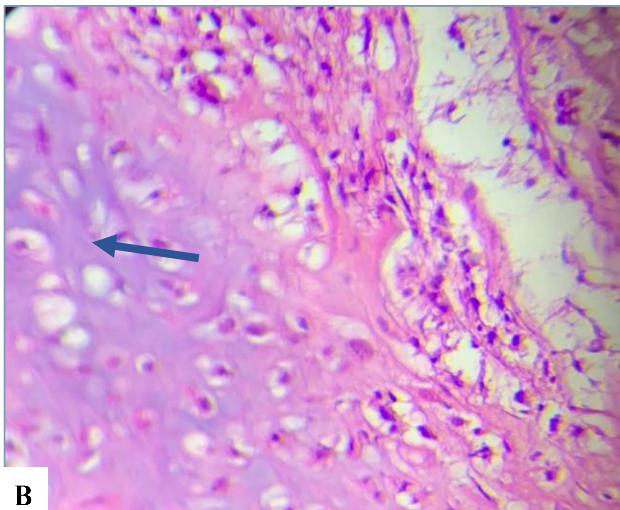
Biopsie osseuse au niveau de l'extrémité supérieure du bras gauche (humérus) chez un petit garçon de 06 ans atteint d'ostéosarcome. L'observation microscopique a montré une prolifération néoplasique maligne de nature mésoenchymateuses faite de faisceaux courts de cellules tumorales fusiformes atypiques infiltrant le muscle caractérisant l'ostéosarcome fibroblastique (**Figure 19**).



**Figure 19 :** (B) Observation microscopique d'un ostéosarcome conventionnel fibroblastique au microscope optique (G×200).(Flèchebleu : nappe de cellules tumorales fusiformes atypiques infiltrant le muscle), Flèche blanche : muscle coloré en rose).

### Patient 3 :

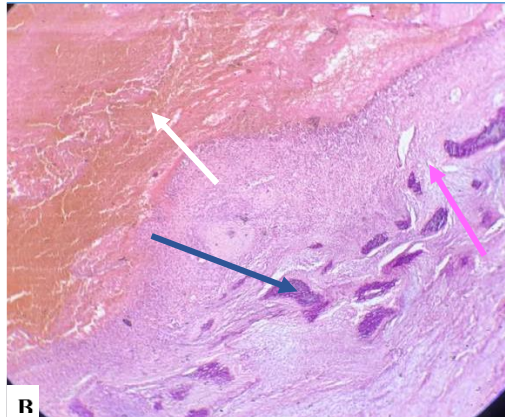
Biopsie osseuse au niveau de l'humérus d'un petit garçon de 08 ans. L'observation microscopique des coupes histologiques a montré la composante cartilagineuse atypique caractéristique d'un ostéosarcome chondroblastique.



**Figure 20 :** (B) Observation d'un ostéosarcome conventionnel chondroblastique au microscope optique ( $G \times 100$ ). (Flèche bleu : cartilage immature coloré en bleu violacé).

### Patient 4 :

Biopsie osseuse (fémur gauche) chez une fille de 11 ans. L'observation microscopique montre une prolifération néoplasique maligne de nature mésoenchymateuse infiltrant les travées osseuses associée à de gros vaisseaux et des cavités dilatées à contenu hématique abondant, représentant les vaisseaux télangiectasique caractéristiques d'un ostéosarcome télangiectasique.



**Figure 21 : (B)** Observation d'un ostéosarcome télangiectasique au microscope optique ( $G \times 100$ ) (Flèche rose : description de la tumeur mésenchymateuse maligne infiltrant les travées osseuses, Flèchebleu: les travées osseuses, Flèche blanche : cavité sanguine dilatée extasiée a contenu hématique abondant).

A decorative border of small arrows surrounds the page. The top and bottom edges feature arrows pointing outwards, while the left and right edges feature arrows pointing inwards.

# Chapitre IV : Discussion

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse primitive maligne rare référencée par Orphanet (Picci, 2007). Elle représente seulement 0.2 % des cancers diagnostiqués (Longhi A *et al.*, 2005 ; Mirabello L *et al.*, 2009a). Elle est essentiellement retrouvée chez les petits enfants, les adolescents et les jeunes adultes (Lamoureux F *et al.*, 2007). Elle résulte d'une anomalie dans le contrôle des divisions cellulaires lors du renouvellement osseux (Yang Y *et al.*, 2017). Cette tumeur est subdivisée en plusieurs types et grades qui se différencient par ses caractéristiques histologiques observés au microscope (Enneking *et al.*, 1980).

Dans ce présent travail, nous avons procédé à une étude épidémiologique d'une cohorte de 32 patients reçus entre Mars et Juin 2023, au niveau du service d'anatomie et cytologie pathologique et de biopathologie du Centre Hospitalier Universitaire CHU Mustapha Bacha. Aussi, nous avons été initié à l'étude histologique des ostéosarcomes par l'analyse d'échantillons osseux dans le but de confirmer le diagnostic clinique et de déterminer le type de la tumeur. Les résultats de ces observations microscopique permettent aussi d'ajuster l'approche thérapeutique et d'évaluer le pronostic post thérapeutique.

- **Aspects épidémiologiques :**

Dans notre étude, la catégorie de patients la plus touchée semble clairement être celle âgée entre 11 et 20 ans suivi par la tranche des 1-10 ans correspondant à la période de croissance chez les enfants et les jeunes adolescents. Ce résultat concorde avec d'autres études qui désignent l'ostéosarcome comme la tumeur osseuse primitive la plus fréquente chez les sujets jeunes . Il semblerait que, 80% des ostéosarcomes surviennent chez l'enfant et l'adolescent avec un âge moyen de survenue de 14 ans (Parkin, 1993 ; Gentet, 2002). Cette fréquence diminuerait avec l'augmentation de l'âge. Néanmoins, il existe des cas exceptionnels rapportés avant l'âge de 5ans mais cela reste de mauvais pronostic (Parkin, 1993).

Aussi, on note que l'ostéosarcome se manifeste surtout chez le sexe masculin avec un taux de 52% par rapport au sexe féminin qui représente 48 % des cas. Cette prédominance masculine est rapportée dans la plupart des études épidémiologiques avec un sex-ratio de 2.3 (Debiais, 2013). Les raisons exactes de cette prédominance restent encore méconnues. Celle-ci résulterait probablement des interactions complexes entre divers facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux (Monchanin, 2017).

Par ailleurs, nos analyses nous ont permis de constater que la localisation la plus fréquente de cette tumeur est le fémur avec une fréquence de 53% des cas, suivi en 2<sup>ème</sup> position par le tibia (25% des cas). En 3<sup>ème</sup> position, on trouve l'humérus avec une fréquence de 19%. L'atteinte des côtes, n'a été relevée que dans un seul cas (3%).

Selon la littérature, la majorité des ostéosarcomes surviennent au niveau de la métaphyse des os longs (Fox M et Trotta B, 2013). Au delà, il est possible de distinguer les ostéosarcomes centraux ou intra-médullaires et les ostéosarcomes de surface. Les premiers sont plus fréquents et représentent 75 % des cas et diffèrent des ostéosarcomes de surfaces en terme d'évolution, de survie et de potentiel métastatique .

Notre travail et les autres études montrent que certains os sont les plus touchés que les autres mais la raison reste toujours inconnue , il n'y a pas d'explication précise .

- **Aspect histologiques :**

Sur le plan histologique notre étude nous a dévoilé que l'ostéosarcome conventionnel ostéoblastique est le type le plus fréquent (69%) et le plus agressive avec une réponse faible à la chimiothérapie. Il se caractérise par la prolifération néoplasique maligne faite de nappes de cellules à noyaux siège d'atypies cytonucléaire marquées. Ces cellules élaborent une substance éosinophile qui s'appelle ostéoïde, s'insinuant en filigrane entre elles .

En 2<sup>ème</sup> position on retrouve l'ostéosarcome conventionnel chondroblastique (19%) qui se caractérise par la composante cartilagineuse atypique (immature), suivi par l'ostéosarcome conventionnel fibroblastique (6%) qui se définit par une prolifération néoplasique maligne de nature mésenchymateuse faite de faisceaux courts de cellules fusiformes à noyaux siège d'atypies cytonucléaires modérées à marquées . Aussi, nous avons constaté un autre type d'ostéosarcome qui est le télangiectasique (6% des cas) qui se caractérise par une prolifération néoplasique maligne de nature mésenchymateuse associée à de gros vaisseaux et cavités dilatées à contenu hématique abondant représentant les vaisseaux télangiectasiques .

Nos résultats sont similaires avec d'autres études désignant l'ostéosarcome conventionnel comme étant le sous-type histologique d'ostéosarcomes le plus fréquent (75 % des cas). Il se développe dans la métaphyse des os longs (Murphey et al., 1997 ; Kim M S, 2008). Au sein de l'ostéosarcome conventionnel nous distinguons 3 principaux sous-types ; l'ostéosarcome ostéoblastique qui serait le plus répondeur (50 à 80 % des ostéosarcomes conventionnels) suivi par

l'ostéosarcome chondroblastique (5 à 25 % des ostéosarcomes conventionnels) puis l'ostéosarcome fibroblastique (7 à 25 % des ostéosarcomes conventionnels) (Murphey et al., 1997 ; Linabery A M et Ross J A, 2008 ; Fox M et Trotta B, 2013 ). Le niveau de différenciation anormale des cellules mésenchymateuse localisées dans la moelle osseuse en cours de transformation peut varier et pourrait expliquer les différents sous types d'ostéosarcomes plus ou moins différenciés rencontrés (Kovac *et al.*, 2015).

Ainsi, d'après notre travail on peut dire que l'analyse histologique des échantillons osseux permet de caractériser le type de tumeur osseuse primitive et d'ajuster, par conséquent, le traitement de la chimiothérapie néo adjuvante, car une tumeur chondroblastique ou télangiectasique est de moins bon pronostic qu'une tumeur de bas grade. D'ailleurs, en cas d'une tumeur de bas grade parostéal (ostéosarcome développé à la surface de l'os), il n'y a résection que de la masse tumorale sans amputation de tout le membre. Aussi, le suivi des changements histologiques après traitement permet aux médecins d'évaluer l'efficacité du traitement et de l'ajuster si nécessaire .

Néanmoins, comme toute analyse médicale l'étude histologique présente des limites et des difficultés en relation avec la qualité du prélèvement osseux. En effet, le pathologiste peut ne pas disposer d'assez de tissus fourni par le chirurgien pour une bonne étude anatomo-pathologique. Aussi, une hétérogénéité des proliférations tumorales avec nécrose rendent difficile la mise en évidence des éléments histologiques, tel que la substance ostéoïde, qui permettent de poser le diagnostic d'un ostéosarcome de manière formelle. C'est pour cela que le diagnostic de ces tumeurs doit se faire en étroite collaboration avec les chirurgiens et les radiologues.

- **Diagnostic moléculaire des sarcomes**

Toutes ces difficultés rencontrées dans le diagnostic fiable de cette tumeur, ont amenés les chercheurs à mettre en place des diagnostics moléculaire en se basant sur la recherche de marqueurs tumorales spécifiques ou bien de mutations géniques à l'origine de ce dérèglement du contrôle cellulaires. De nombreuses anomalies génétiques spécifiques ont été décrites aux cours des dix dernières années permettant une classification moléculaire (J Coindre, 2010). En effet, on retrouve les sarcomes avec translocation réciproque spécifique représentant environ 10 à 15% de l'ensemble des sarcomes. C'est le cas du sarcome d'Ewing qui est causé par la translocation réciproque impliquant le plus souvent le gène EWS du chromosome 22, et le gène FLI-1 porté par le chromosome 11 (Riggi *et al.*, 2007) et qui est actuellement diagnostiqué par la recherche

du transcrit de fusion par RT.PCR ou bien par hybridation *in situ* en fluorescence la FISH (TanasM R et Goldblum JR, 2009). La recherche des remaniements chromosomiques spécifiques peut donc être utilisées comme marqueur d'identification tumoral qui permet de différencier des tumeurs morphologiquement identique mais ayant une anomalie moléculaire différente (CoindreJ *et al.*,2010).On retrouve aussi des sarcomes avec un profil génomique simple caractérisé par une amplification au niveau d'une région du chromosome 12 (12q14-15). Il s'agit principalement des liposarcomes bien différenciés, des liposarcomes dédifférenciés et plus accessoirement du sarcome intimal et de l'ostéosarcome parostéal (Coindre *Jet al.*, 2010). Cette amplification implique le gène MDM2 (Mousse Double Minute ) dans tous les cas et le gène codant la molécule CDK4 (Cycline Dependent Kinase) dans 90 % des cas. Ce qui fait apparaître la présence d'un chromosome géant ou en anneau dans un caryotype normal (CoindreJ *et al.*,2010) . Le surdosage dans l'expression de ces deux gènes (MDM2 et CDK4) serait certainement responsable du processus tumoral. Le premier est considéré comme un inhibiteur de p53, il augmenterait la survie cellulaire tandis que le gène codant la CDK4 est un inhibiteur de RB1, il augmenterait la prolifération cellulaire ( J.-.Coindre ,2010). Actuellement, cette amplification génique est mise en évidence par immuno-histochimie qui révèle une surexpression génique. Cette dernière existe dans environ 20 % des sarcomes autres que le liposarcome bien différencié ou dédifférencié (Bui Nguyen Binhet *al.*, 2005).

Par ailleurs, il existe des sarcomes avec une mutation activatrice représentant environ 90 % des GIST (Gastro-Intestinal stromalTumor) touchant un gène codant pour un récepteur à activité tyrosine-kinase. Le diagnostic est réalisé aussi par immunohistochimie (Sirvent *et al.*, 2007).



# Conclusions et perspectives

Au terme de notre étude anatomo-clinique qui avait pour but d'investiguer les différents types d'ostéosarcomes chez 32 patients par l'analyse histologique d'échantillons osseux, dans un intérêt de diagnostic et de pronostic, nous pouvons dire que l'ostéosarcome est une tumeur rare qui atteint souvent les enfants et les adolescents avec une légère prédominance masculine. Elle se localise préférentiellement au niveau du fémur (53% des cas), du tibia (25%) et de l'humérus en 3ème position avec une fréquence de (19%). Les différents types d'ostéosarcomes retrouvés chez notre population d'étude sont : l'ostéosarcome conventionnel ostéoblastique, l'ostéosarcome conventionnel chondroblastique, l'ostéosarcome conventionnel fibroblastique et l'ostéosarcome téléangiectasique.

La prise en charge de ce cancer, en Algérie, rencontre des difficultés considérables du fait du retard dans le diagnostic, de l'insuffisance du plateau technique et les modestes conditions socio-économiques des populations. Son amélioration doit passer par un certain nombre de mesures. Une campagne de sensibilisation et d'information doit être menée à deux niveaux, premièrement au prît de la population elle-même. Plus les gens sont conscients des symptômes et des risques, plus ils sont susceptibles de consulter un médecin rapidement en cas de doute (responsabilisation individuelle). Mais également au sein du personnel médical et paramédical des structures sanitaires, avec parfois même des programmes de formation pour l'amélioration de la prise en charge des malades. Une collaboration pluridisciplinaire entre les chirurgiens, oncologues, radiologues et anatomopathologistes est plus que nécessaire ainsi que l'amélioration du plateau technique et l'acquisition de prothèses.

Le diagnostic histologique doit impérativement être confirmé par un diagnostic moléculaire. En effet, l'identification et la caractérisation des altérations moléculaires est d'un intérêt majeur dans l'établissement du diagnostic dans les cas difficiles. Pour certaines tumeurs malignes primitives osseuses autres que l'ostéosarcome, notamment pour les sarcomes d'Ewing, il existe en effet une translocation t(11,22) spécifique qui est recherchée par cytogénétique conventionnelle, ou par PCR. De ce fait, tout prélèvement d'une tumeur osseuse potentiellement maligne doit conduire à un à la recherche d'aberrations chromosomiques ou géniques spécifiques. Aussi, une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la formation des métastases osseuses est nécessaire pour pouvoir développer de nouvelles approches thérapeutiques qui viendraient compléter efficacement les traitements pharmacologiques existants.



# Références bibliographiques

- Anderson M E. (2016). Update on survival in osteosarcoma. *Orthopedic Clinics of North America*, 47(1): p 283-292.
- Appelman-Dijkstra N M et Papapoulos SE. (2018). Paget's disease of bone. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 32, p 657–668.
- Armstrong A P. (2008). RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells And mediates migration and expression of tumor metastasis genes. *Prostate* 68, p 92–104 .
- Audrey LAMORA. (2015). Evaluation du potentiel anti-tumoral des Inhibiteurs de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  dans l'ostéosarcome. Ecole Doctorale Biologie-Santé. Faculté de médecine et pharmacie. Université de NANTES. P 1-88.
- Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Dubousset J et Mazabraud A. (1983). Translocation of chromosome 22 in Ewing's sarcoma. *CR Seances Acad Sci III* .
- Baillet P. (2003). *Cancérologie - Service de radiothérapie*.
- Berengere GOBIN. (2013). Approches thérapeutiques des ostéosarcomes par Ciblage des activités kinases. Ecole Doctorale Biologie- Santé. Faculté de Médecine Biologie cellulaire et moléculaire. p 1-33.
- Boyce B F et Xing L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and Remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 473,p 139–46 .
- Bridge J A et Hogendoorn PCW. (2013). *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon, France .
- Brown H K, Schiavone K, Gouin F, Heymann M F et Heymann D. (2018). Biology of Bone Sarcomas and New Therapeutic Developments. *Calcif Tissue Int* 102, p 174–195.
- Bui Nguyen Binh M, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier PH et Lagacé R. (2005). MDM2 and CDK4 immunostainings are Useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes. A comparative analysis of 559 soft tissue Neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* .
- Canon J R. (2008). Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and Improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *Clin. Exp Metastasis* 25, p 119–129
- Chen L, Zhang J et Zhang Y. (2019). NDRG2 inhibits the migration and invasion of osteosarcoma cells via the HIF-1 $\alpha$ /snail pathway. *Journal of Cellular Physiology*; 234(10):p 17971-17981.

## References bibliographies

---

- Chen C ,Xie L, Ren T, Huang Y, Xu J et Guo W. (2021). Immunotherapy for Osteosarcoma : Fundamental Mechanism, Rationale, and Recent Breakthroughs. *Cancer Lett* .
- Chen G. (2016). MicroRNA-133a Inhibits Osteosarcoma Cells Proliferation and Invasion Via Targeting IGF-1R. *Cell. Physiol. Biochem.* 38,p 598–608 .
- Clézardin P. (2014). Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie.*17(3) :p 69-74.
- Coindre JM, Pédeutour F etAurias A. (2010). Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *VirchowsArch* ; 456 : p167-79.
- Cotterill S J, Wright C M, Pearce M S et Craft AW.(2004).BoneTumou Working Group . Stature of young people with malignant bon tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 42, p 59–63.
- Daniel Pissaloux. (2014). Profils d'expression des micro ARN dans lessarcomes : des données brutes aux applications cliniques. EcoleDoctorale Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire. UniversitéClaude Bernard-Lyon 1. P 30-53.
- Daqian W, Chuandong W, Xinhua ,Songtao A et Kerong D. (2015). Chimaphilin Inhibits proliferation and induces apoptosis in multidrug resistant osteosarcoma cell Lines through insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) signaling. *Chem. Biol.* 237,p 25–30 .
- David MONDERER. (2013). Potentiel Thérapeutique de la différenciation Mésenchymateuse dans les chondrosarcomes et les ostéosarcomes. Ecole doctorale Biologie Santé. Ecoles polytechnique de l'université De NANTES. P 33-35.
- Debiais F. (2015). Clinical and Epidemiological Data for Bone Metastases. *Onco.*17 (3);p 63-68.
- Endo-Munoz L etCai N, Cumming A. (2010). Progression of osteosarcoma from a non-metastatic to a metastatic phenotype is causally associated with activation of an autocrine and paracrine loop involving IL-6, STAT3 and the IL-6R alpha. *Oncogene.* ; 29(22);p 1-12.
- Endo-Munoz L, Cumming A, Sommerville S, Dickinson I et Saunders N. (2010). Osteosarcoma is characterised by reduced expression of markers of osteoclastogenesis and antigen presentation compared with normal bone. *Br J Cancer.* ;103(1);p 73-81.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW etMertens F. (2010). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France : IARC Press .
- Fletcher DMC, Unni KK et Mertens F. (2014). Pathology end Genetics of Tumours of Soft tissue and Bone. IARC Press, Lyon.

- Fox M. et Trotta B. (2013). Osteosarcoma : Review of the Various Types with Emphasis on Recent Advancements in Imaging. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 17, p 123–136 .
- Geller D SetGolick R.(2016). Targeted therapy of osteosarcoma with radiolabeled monoclonal Antibody to an insulin-like growth factor-2 receptor (IGF2R). *Nucl. Med. Biol.* 43, p 812–817.
- Geller D S, Gorlick R et Bernstein M. (2021a). Progresdand le diagnostic et le traitemant de l'ostéosarcome : une revue ; *Cancer letters*,p 21-27.
- Geller D S etGorlick R.(2021b). Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies, *Clinical Advances in Hematology and Oncology* , p 1-15.
- Goldwasser F, Zadegan F et Hannouche D.(2007). Tumeurs osseuses primitives. In : *Traité de therapeutique rhumatologique*. Flammarion Medecine-Sciences.Chap 33 ; p 267-91.
- Gonzalez A. Z. (2014). Novel Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction Featuring Hydrogen Bond Acceptors as Carboxylic Acid Isosteres. *J. Med. Chem.* 57, p 2963–2988 .
- Heymann D. (2012). Anti-RANKL therapy for bone tumours : Basic, pre-clinical and clinical Evidences. *J. bone Oncol.* 1,p 2–11 .
- Heymann D. (2020). Diagnosis and treatment of osteosarcoma: European perspective. *Clinical Cancer Research*, 26(6):p 1186-1194.
- Jafari, F, Javdansirat S, Sanaie S, Naseri A, Shamekh A, Rostamzadeh D etDolati S. (2020). Osteosarcoma: A Comprehensive Review of Management and Treatment Strategies.*Annals of Diagnostic Pathology* , p 49, 151.
- Kansara M, Teng MW, Smyth MJ etThomas DM. (2014). Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*;14(11):p 722-735.
- Khanna C. (2016). Osteosarcoma: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 94(11):p 884-891.
- Kim M. S. (2008). Initial tumor size predicts histologic response and survival in Localized osteosarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 97, p 45–61 .
- Kominsky SL, Abdelmagid SM et Doucet M .(2008). Macrophage inflammatory protein: a novel osteoclast-stimulating factor secreted by renal carcinoma bone metastasis. *Cancer Res* 68 ; p 12-616.
- Kovac, Michal, Claudia Blattmann, Sebastian Ribí, Jan Smida, Nikola Mueller, Florian EngertetFrancescCastro-Giner. (2015). « Exome Sequencing of Osteosarcoma Reveals

- MutationSignatures Reminiscent of BRCA Deficiency ». *Nature Communications* 6 (décembre): 8940.
- Lamoureux F, Richard P, Wittrant Y, Battaglia S, Pilet P, Trichet V, Blanchard F, Gouin F, Pitard B et Heymann D. (2007). Therapeutic relevance of osteoprotegerin gene therapy in Osteosarcoma : blockade of the vicious cycle between tumor cell proliferation and bone Resorption. *Cancer Res.* 67, p 7308-7318 .
- Linabery A M et Ross J A. (2008). Childhood and adolescent cancer survival in the US by Race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer* 113, p 2575–2596 .
- Li Y, Wu Z, Yuan J, Sun L, Lin L et Huang N. (2018). NDRG2 overexpression suppresses osteosarcoma cell growth and invasion in vitro and in vivo. *Cellular Physiology and Biochemistry* ;51(2):p 893-907.
- Longhi A, Pasini A, Cicognani A, Baronio F, Pellacani A, Baldini N, et Bacci G. (2005). Height as a risk factor for osteosarcoma. *J PediatrHematolOncol*27, p 314–318.
- Marina N, Gebhardt M C et Teot L A. (2021). Biology and Therapeutic Advances for Pediatric Osteosarcoma, *The Oncologist*, p 659-670.
- Meyers P A et Gorlick R. (2021). Osteosarcoma, *Pediatric Clinics of North America* .p 205-225.
- Mirabello L, Troisi RJ et Savage SA. (2009a). Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* ;115(7):p 1531-1543.
- Mirabello L, Troisi R J et Savage, S.A. (2009b). International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons. *Int.J.Cancer J. Int. Cancer* 125, p 229–234.
- Mirabello L, Troisi R J et Savage SA, (2021). International Osteosarcoma Incidence Patterns in Children and Adolescents, *Middle East Journal of Cancer*, p 125-131.
- Morgane Monchanin. (2017). Effets de la combinaison de la doxorubicine et de l'interférence avec la NTN1 Sur la progression tumorale et l'infiltrat immunitaire de l'ostéosarcome. *Cancer*. Université de Lyon, Français.
- Moriarity B S, George M Otto , Eric P Rahmann, Susan K Rathe, Natalie K wolf , Madison T Weg et Luke A Manlove et. (2015). Dissecting the complexity of somatic mosaicism in cancer. *Trends in Genetics*, 31(12), p 736-748.
- Murphey M D, Robinn M R., Temple H T et Flemming D J. (1997). The many faces of osteosarcoma. *Radiographics* 17, 120-531.

## References bibliographies

---

- Ndour O, Alumeti D, Fall M, Fall F A, Ndoeye N A, Ngom G et Mamadou N.(2013). Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des ostéosarcomes de l'enfant au CHU Aristide le Dantec de Dakar: à propos de 16 cas. *The Pan African Medical Journal*.;14 ;104-114.
- Ottaviani G et Jaffe N. (2009). The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*;152:p 3-13.
- Pouillart P et Tomeno B. (2005). Historique du traitement des sarcomes osseux. In: *Sarcomes osseux*. Coord F Goldwasser *Refl Med Oncol* 9(2);p 6-9.
- Pritchard-Jones K., Spendlove I, Wilton C, Whelan J, Weeden S, Lewis I, Hale J, Douglas C, Pagonis C et Campbell B.(2005). Immune Responses to the 105AD7 Human Anti-Idiotypic Vaccine after Intensive Chemotherapy, for Osteosarcoma. *Br J Cancer*, 92,p 1358–1365.
- Riggi N, Cironi L, Suvà ML et Stamenovic I.(2007). Sarcomas :genetics, Signalling, and cellular origins Part 1 : the fellowship of TET. *J Pathol* ; 213 : p 4-20.
- Savage SA et Mirabello L. (2011). Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*.
- Sirvent N, Coindre J, Maire G, Hostein I, Keslair F et Guillou L.(2007). Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in Situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol* ; 31 :p 147-689.
- Smith J, Martin A et Tremblay R. (2023). 'Advance in molecular medicine : A Comprehensive Review.' *journal of molecular Medicine*,28(3)p ,215-230.
- Stopeck A T. (2010). Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer : A Randomized, DoubleBlind Study. *J. Clin. Oncol.* 28,p 5132–5139 .
- Suneja G, Maddox J et Krailo M.(2021). Analysis of Long-term Survival in Patients With Localized Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group, *Journal of Clinical Oncology*, p 2232-2241.
- Tanas MR et Goldblum JR. (2009). Fluorescence in situ hybridization in the Diagnosis of soft tissue neoplasm: a review. *Adv Anat Pathol* ;16 :p 38-391.
- Theoleyre S, Fortune Y, Redinni D E et Heymann D. (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL : involvement in the Orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 15,p 457–475 .

- Tian Z, Niu X et Yao W. (2020). Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? *Front. Oncol.* 10.
- Tovar C, Graves B et Packman K. (2013). MDM2 Small-Molecule Antagonist RG7112 Activates p53 Signaling And Regresses Human Tumors in Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* 73, p 2587–2597 .
- Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, Philip T et Lenoir G. (1983). Chromosomal translocation (11;22) in cell of Ewing's sarcoma. *CR SeancesAcadSciIII* : 11-13.
- Unni KK. (2010). Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases. 6th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins .
- Wang, B., Fang, L., Zhao, H., Xiang, T et Wang, D. (2016). MDM2 inhibitor Nutlin-3a Suppresses proliferation and promotes apoptosis in osteosarcoma cells. *ActaBiochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 44, p 685–691 .
- Wang C Y, Ren J B, Liu M et Yu L. (2016). Targeting miR-29 induces apoptosis of Osteosarcoma MG-63 cells via regulation of TGF- $\beta$ 1/PUMA signal. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, p 55-60 .
- Wang Y, Peng Z et Li M. (2021). Advances in the diagnosis of osteosarcoma. *Journal of Bone Oncology*, 30: p 100-308.
- Wei J, Shi Y et Zhang L. (2021). The effects of growth hormone on osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*;21(1):p 11-74.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (2020). WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3.
- Yang Y, Yang R, Roth M, Piperdi S, Zhang W, Dorfman H, Rao P, Park A, Tripathi S et Freeman C. (2017). Genetically Transforming Human Osteoblasts to Sarcoma: Development of an Osteosarcoma Model. *Genes Cancer* , 8, p 484–494.
- Zhang C, Morimoto L M, Smith A J, Hansen H M , Gonzalez-Maya J, Endicott A A, Smirnov I V, Metayer C, Wei Q et Eward WC. (2018). Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. *Cancer* 124, p 3742–375.
- Zhang X, Liu Y et Gilmore HL. (2021). Wnt/beta-catenin signaling in osteosarcoma: friend or foe. *J Oncol.* p 994-3019.



# Annexe

## Annexe 1 : les données recueillies des patients

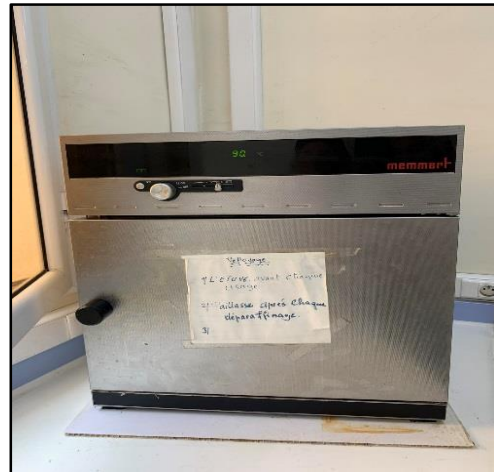
Le numéro du patient / L'année	Age	Sexe	siège de la tumeur	classification	Grade
4629 / 2018	17 ans	M	L'extrémité supérieure du tibia gauche	ostéosarcome conventionnel	/
5102 / 2018	16 ans	M	L'extrémité supérieure du tibia gauche	Ostéosarcome conventionnelostéoblastique	/
6276 / 2018	18 ans	F	L'extrémité inférieure du fémur droite	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	/
6279 / 2018	17 ans	M	Fémur	ostéosarcome conventionnel	Grade 2
2194 / 2019	11 ans	F	L'extrémité supérieure de l'humérus gauche	ostéosarcome conventionnel	/
5262 / 2019	01 an	F	L'extrémité inférieure du fémur gauche	ostéosarcome conventionnel	Grade 2
5846 / 2019	11 ans	F	Désarticulations épaule sur ostéosarcome de l'humérus proximale	ostéosarcome type télangiectasique	Haute grade
9365 / 2019	14 ans	F	L'extrémité supérieure du tibia	ostéosarcome type télangiectasique	/
12207 / 2019	13 ans	F	Fémur	ostéosarcome chondroblastique	/
8304 / 2020	08 ans	M	Cuisse gauche	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	Grade 1
9789 / 2020	16 ans	M	l'extrémité inférieure du fémur	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	/
10294 / 2020	18 ans	M	l'extrémité inférieure de fémur	Ostéosarcome	/
10573 / 2020	21 ans	M	Fémur	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	/
10730 / 2020	10 ans	F	Désarticulation de la hanche gauche	ostéosarcome chondroblastique	Grade 2
134 / 2021	06 ans	M	Désarticulation du coude	ostéosarcome fibroblastique	Grade 2
6339 / 2021	17 ans	M	L'axe postérieur de la coté droite infiltrant les muscles intercostaux	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	

7758 / 2021	16 ans	M	siège d'atypie cytonucléaire marquées et de mitoses atypique (extrémité inférieure de fémur)	Ostéosarcome avec composante Chondroblastique	/
9450 / 2021	15 ans	F	Désarticulation de la hanche droite siège au niveau de l'extrémité inférieure de fémur d'une volumineuse masse tumoral	ostéosarcome	Haute grade
14245 / 2021	17 ans	M	L'extrémité supérieure de la jambe gauche	ostéosarcome	Grade 1
14333 / 2021	12 ans	M	L'extrémité inférieure du fémur (moelle osseuse proximale)	Ostéosarcome ostéoblastique	/
14608 / 2021	15 ans	F	Siège médio fémorale	ostéosarcome conventionnel	/
10 / 2022	13 ans	F	L'extrémité supérieure du tibia	Ostéosarcome ostéoblastique	Grade 2
3241 / 2022	11 ans	F	L'extrémité supérieure du tibia droite	ostéosarcome conventionnel	Grade 1
8617 / 2022	10 ans	M	Désarticulation de l'épaule gauche (extrémité supérieure de l'humérus gauche)	ostéosarcome chondroblastique	Grade 1
9036 / 2022	18 ans	F	Genou gauche	ostéosarcome conventionnel	Grade 2
10885 / 2022	14 ans	M	Fémur droite	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	/
10890 / 2022	09 ans	F	Désarticulation de l'épaule droite (extrémité supérieure de l'humérus droite)	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	Grade 2
12323 / 2022	47 ans	F	Fémur	ostéosarcome conventionnel type ostéoblastique	Grade 2
13494 / 2022	13 ans	M	Masse du fémur distal	ostéosarcome fibroblastique	Grade 2
359 / 2023	08 ans	M	Masse tumoral de l'extrémité supérieure de bras gauche	ostéosarcome conventionnel type chondroblastique	/
502 / 2023	19 ans	F	Une tumeur de l'extrémité inférieure du fémur	ostéosarcome conventionnel	/
1029 / 2023	19 ans	M	Fémur	ostéosarcome conventionnel type chondroblastique	/

**Annexe 2 : Matériel et réactifs utilisés**



**Microtome**



**Etuve**



**Plaque chauffante**



**Automate de déshydratation Leica®**



**Appareil à inclusion Leica®**



**Microscope optique**



**Eukitte®**



**Hématoxyline de Harris**



**Xylène**

## Abstract

Osteosarcoma is the most common bone tumor in children and adolescents. It is the consequence of a dysregulation and abnormal control of the cells responsible for bone renewal. To this end, an epidemiological and histological study was carried out on 32 patients, enabling us to note that the people most affected are those aged between 11 and 20, followed by children aged between 1 and 10, with a slight male predominance, preferentially localized in the extremities (lower femur and upper tibia). Histological analysis of bone sections enabled us to distinguish the different types of osteosarcoma seen in our patients. The most common forms are conventional osteoblastic osteosarcoma, followed by chondroblastic, fibroblastic and telangiectatic forms. Management of this pathology is extremely difficult in Algeria, due to delays in diagnosis and inadequate technical resources. Several environmental and genetic factors, including certain mutations, are at the root of the disease, and need to be investigated at molecular level. A better understanding of the mechanisms responsible for the formation of bone metastases is needed to develop new therapeutic approaches.

**Key words:** osteosarcoma, algerian population, histological analysis, femur and tibia.

## ملخص

الساركوما العظمية هي الورم العظمي الأكثر شيوعاً لدى الأطفال والمراهقين. إنه نتيجة لخلل التنظيم والسيطرة غير الطبيعية على الخلايا المسؤولة عن تجديد العظام. ولهذه الغاية، أجريت دراسة وبائية وأنسجية على 32 مريضاً، مكنتنا من ملاحظة أن الأشخاص الأكثر تضرراً هم أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 11 و 20 عاماً، يليهم الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1 و 10 سنوات، مع هيمنة طفيفة للذكور، موضعين بشكل تفضيلي في الأطراف) عظم الفخذ السفلي والظهق العلوي. (مكننا التحليل النسيجي لأقسام العظام من التمييز بين الأنواع المختلفة من الساركوما العظمية التي تظهر في مرضانا. الأشكال الأكثر شيوعاً هي الساركوما العظمية الأرومية العظمية التقليدية، تليها الأشكال الغضروفية والأرومية الليفية و التلقائية. إدارة هذا المرض صعبة للغاية في الجزائر، بسبب التأخير في التشخيص وعدم كفاية الموارد التقنية. العديد من العوامل البيئية والوراثية، بما في ذلك بعض الطفرات، هي أصل المرض، وتحتاج إلى التحقيق على المستوى الجزيئي. هناك حاجة إلى فهم أفضل للآليات المسؤولة عن تكوين نقائل العظام لتطوير مناهج علاجية جديدة.

الكلمات الرئيسية: الساركوما العظمية، السكان الجزائريين، تحاليل نسيجية، الفخذ والساق.