

Année 2023

Thèse N° : 35

**Les sarcomes osseux : Etude descriptive dans
le service d'oncologie médicale au CHU de Tanger**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 20/12/2023

Par

Mr. Chemss eddine Jebari

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Mots-clés : Sarome - Epidémiologie - Traitement - Os

Membres du jury :

Mme. Chraibi Mariame

Professeur d'anatomie et cytologie pathologique

Mme. El Mrabet Fatima Zahra

Professeur d'oncologie médicale

Mme. Rachidi Alaoui Siham

Professeur de radiologie

Mr. Ait Benali Hicham

Professeur de traumatologie-orthopédie

Mme. Amzerin Mounia

Professeur d'oncologie médicale

Présidente du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Corapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِيَّ
مَنِ الْمُسْلِمِينَ



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leurs sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève, 1948.

LISTE DES PROFESSEURS



DOYENS HONORAIRES :

Professeur EL AMINE EL ALAMI Mohamed Nourdine : 2014-2019

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen : Professeur Mohamed AHALLAT

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques : Professeur Abdallah OULMAATI

Vice doyen chargé de la recherche scientifique et de la coopération : Professeur AIT LAALIM Abdallah

Vice doyen chargée à la Pharmacie : Professeur Rajae CHAHBOUN

Secrétaire générale : Madame Hanane HAMMICHE

LISTE DES PROFESSEURS

Nom	Prénom	Spécialité	Cadre
AHALLAT	Mohamed	Chirurgie générale	PES
KHALLOUK	Abdelhak	Urologie	PES
EL HFID	Mohamed	Radiothérapie	PES
AIT LAALIM	Said	Chirurgie générale	PES
SBAI	Hicham	Anesthésie-Réanimation	PES
OULMAATI	Abdallah	Pédiatrie	PES
LABIB	Smael	Anesthésie-Réanimation	PES
MELLOUKI	Ihsane	Gastro-entérologie	PES
CHATER	Lamiaie	Chirurgie pédiatrique	PES
ALLOUBI	Ihsan	Chirurgie thoracique	PES

Nom	Prénom	Spécialité	Cadre
ABOURAZZAK	Fatima Ezzahra	Rhumatologie	PES
AGGOURI	Mohamed	Neurochirurgie	PES
GALLOUJ	Salim	Dermatologie	PES
EL MADI	Aziz	Chirurgie pédiatrique	PES
SHIMI	Mohammed	Traumatologie-orthopédie	PES
FOURTASSI	Maryam	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	PES
BENKIRANE MTITOU	Saad	Gynécologie-Obstétrique	PES
RISSOUL	Karima	Analyses Biologiques Médicales et Microbiologie-Virologie	PES
RAISSUNI	Zainab	Cardiologie	PES
HAMMI	Sanaa	Pneumologie	PES
NAJDI	Adil	Médecine Communautaire	PES
SOUSSI TANANI	Driss	Pharmacologie	P. Agrégé
EL HANGOUCHE	Abdelkader Jalil	Cardiologie (Physiologie)	P. Agrégé
BOURKIA	Myriem	Médecine Interne	P. Agrégée
CHRAIBI	Mariame	Anatomie et Cytologie Pathologique	P. Agrégée
EL M'RABET	Fatima Zahra	Oncologie Médicale	P. Agrégée
MADANI	Mouhcine	Chirurgie Cardio-Vasculaire	P. Agrégé
AGGOURI	Younes	Chirurgie Générale (Anatomie)	P. Agrégé
BENKACEM	Mariame	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	P. Agrégé
BELFKIH	Rachid	Neurologie	P. Agrégé
EL BAHLOUL	Meriem	Ophtalmologie	P. Agrégé
EL BOUSSAADNI	Yousra	Pédiatrie	P. Agrégé
KHARBACH	Youssef	Urologie	P. Agrégé
IDRISSI SERHROUCHNI	Karima	Histologie-Embryologie-Cytogénétique	P. Agrégé

Nom	Prénom	Spécialité	Cadre
RKAIN	Ilham	Oto-Rhino-laryngologie	P. Agrégé
EL AMMOURI	Adil	Psychiatrie	P. Agrégé
RACHIDI ALAOUI	Siham	Radiologie	P. Agrégé
KHALKI	Hanane	Analyses Biologiques Médicales (Biochimie)	P. Agrégé
AIT BENALI	Hicham	Traumatologie Orthopédie (Anatomie)	P. Agrégé
CHAHBOUNE	Rajaa	Biologie moléculaire	P. Habilité
ESSENDoubi	Mohammed	Biophysique moléculaire	P. Habilité

DÉDICACES

En tout premier lieu et avant tout, je remercie **ALLAH**, tout puissant, de m'avoir donné la force pour surpasser toutes les difficultés, de m'avoir appris ce que j'ignorais et de m'avoir donné le courage et la patience d'achever ce modeste travail

À mes chers parents, Fouad et Saida,

Il est impossible de trouver des mots suffisamment sincères pour refléter la profonde affection et l'amour que j'ai pour vous. Vos inlassables sacrifices et votre dévouement ont été la source ultime de ma motivation. Je vous remercie du fond du cœur pour m'avoir inculqué ces précieuses valeurs qui sont maintenant mes principes de vie.

Ma gratitude est éternelle pour votre soutien indéfectible, vos conseils, et votre amour inconditionnel durant les moments les plus merveilleux comme les plus difficiles.

Vos préoccupations constante pour mon bonheur et mon bien-être, ainsi que vos amour quotidien et votre tendresse, ont illuminé mon chemin de vie. Je vous remercie de m'avoir guidé, de m'avoir transmis votre rigueur, vos sens de l'honneur et de la justice. Vous êtes mes modèles, et grâce à vous, je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui.

Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, représente mes souhaits les plus profonds, ceux que vous avez formulés dans vos prières. Que Dieu vous comble de bonheur, de santé, et vous accorde une longue vie. J'espère que je pourrai toujours être à la hauteur de l'amour et du soutien que vous m'avez prodigués.

Avec tout mon amour,

À mes chers frères et sœurs, Fatima, Bahae ddine, Warda et Adam,

Cette thèse est une déclaration d'amour à vous, les anges gardiens de ma vie. Votre soutien indéfectible, vos encouragements constants et votre présence joyeuse ont rendu ce parcours possible. Puissiez-vous trouver dans ces pages le reflet de notre lien indestructible et de l'affection qui m'anime. Merci d'être les piliers de ma réussite.

Avec tout mon amour,

À mes Grands-mères bien-aimées, Zoubida et Fatna,

Cette thèse est une déclaration d'amour et de reconnaissance envers vous, gardiennes de nos traditions familiales. Vos valeurs, votre bienveillance et vos prières ont été des phares dans ma quête du savoir. Que ces lignes témoignent de l'admiration profonde que j'ai pour vous et de la gratitude qui habite mon cœur.

Avec tout mon amour,

À mon amie Nisrine,

Cette dédicace est un témoignage de gratitude pour notre amitié durant nos années universitaires. Ta compréhension, ton soutien et tes rires ont rendu ce parcours non seulement éducatif mais aussi inoubliable. Que ces lignes reflètent l'importance que tu as eue dans cette aventure et l'appréciation sincère que je porte à notre amitié.

Avec toute mon amitié,

Aux confrères et collègues,

Aux confrères et collègues qui ont partagé ce chemin avec moi, merci pour les échanges stimulants, les discussions enrichissantes, et les moments de camaraderie.

À toutes les personnes,

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à cette aventure, je vous dédie cette thèse. Vos encouragements, votre amour et votre soutien ont été les fondations de ce travail.

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE :

MADAME PROFESSEUR CHRAIBI Mariame

Professeur Agrégée de l'Anatomie et Cytologie Pathologique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université ABDELMALEK ESSAADI de Tanger

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément. Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTRICE DE THÈSE :

MADAME PROFESSEUR El Mrabet Fatima Zahra

Professeur Agrégée d'oncologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université ABDELMALEK ESSAADI de Tanger

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant durant mon long parcours qui prend enfin fin, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre temps précieux. Merci pour toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent. J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient. Veuillez accepter ici, l'assurance de mon estime et de mes sincères remerciements.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

MADAME PROFESSEUR Rachidi Alaoui Siham

Professeur Agrégée de radiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université ABDELMALEK ESSAADI de Tanger

Je suis très touchée par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être présente parmi ce jury. Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de ma part sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime et mon respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Monsieur PROFESSEUR Ait Benali Hicham

**Professeur Agrégé de Traumatologie Orthopédie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université ABDELMALEK ESSAADI de Tanger**

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté d'évaluer notre travail. Votre expertise, votre engagement inébranlable, et vos qualités humaines exemplaires ont constamment inspiré notre admiration. Nous souhaitons que vous croyiez en notre profonde admiration et en notre respect sincère à votre égard.

À NOTRE MAÎTRE, MADAME PROFESSEUR AMZERIN MOUNIA

**Professeur Assistante d'oncologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université ABDELMALEK ESSAADI de Tanger**

Je souhaite exprimer mon respect et mon admiration pour votre expertise, votre dévouement, votre énergie, ainsi que votre gentillesse infinie. Les mots me manquent pour vous remercier pleinement, mais je tiens tout de même à vous exprimer mes sincères remerciements. En reconnaissance des efforts que vous avez déployés en supervisant ce travail avec simplicité et bienveillance, et dans l'espoir de mériter votre confiance, je tiens à vous témoigner un profond respect.

TABLES DES MATIÈRES

Introduction	1
Matériels et méthodes :.....	4
I. Type, période et lieu d'étude :.....	5
II. Population étudiée :	5
A. Critères d'inclusion :	5
B. Critères d'exclusion :	5
III. Source des données :.....	5
IV. Analyse statistique :	6
V. Considérations éthiques :	6
Résultats	7
I. Étude épidémiologique :	8
A. Répartition selon l'âge :.....	8
B. Répartition selon le sexe :	9
C. Répartition selon la couverture sociale :.....	9
D. Profession :.....	10
E. Le milieu géographique :	10
F. Répartition selon la scolarisation :	11
G. Répartition selon le statut civil :.....	12
H. Répartition selon la région d'origine :.....	13
II. Etude clinique :	13
1. Répartition selon la date du diagnostic :.....	13
2. Répartition selon le lieu de diagnostic :	15
3. Antécédents :	16
4. Délai de consultation (DC) :	17
5. Signes fonctionnels :	17
6. Examen clinique :	18
III. BILAN DIAGNOSTIQUE :	22
A. Imagerie :	22
B. Etude Anatomopathologique :	22
1. Biopsie :	22
2. Techniques de biopsie :	23
3. ETUDE MICROSCOPIQUE	25

4 : Biologie moléculaire :	26
IV. Bilan d'extension :	28
A. Examens réalisés :	28
B. Résultats :	32
1. Le stade :	32
2. Répartition des métastases :	32
V. Classification TNM :	33
A. La taille tumorale (T) :	33
B. Les adénopathies (N) :	34
C. Métastases (M) :	34
D. Classification en stades :	35
VI. Bilan préthérapeutique :	36
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	38
A. PEC initiale discutée en RCP :	38
B. Chimiothérapie néoadjuvante :	38
C. Réponse à la chimiothérapie :	53
D. Chirurgie :	56
E. Chimiothérapie adjuvante :	64
F. La radiothérapie :	65
VIII. Rechute :	69
IX. Evolution :	73
Discussion	74
I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :	75
A. Fréquence :	75
B. Age :	76
C. Répartition selon le sexe :	76
D. Facteurs de risque et de prédisposition :	77
II. Présentation clinique :	81
A. Délai de diagnostic :	81
B. Signes fonctionnels :	82
C. Examen clinique :	82
III. L'ETUDE PARACLINIQUE :	84
A. Apport de la radiologie :	84
B. Etude Anatomopathologique :	90
1. Matériel et méthodes de l'étude :	90
1.1. Biopsie osseuse :	90

1.2. Techniques de la biopsie :	90
2. La classification anatomopathologique des sarcomes osseux primitifs :	94
2.1. Les tumeurs ostéogéniques :	94
2.2. Sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés des os et des tissus mous:	95
3 : L'immunohistochimie	96
4 : La biologie moléculaire :	97
C.Aport de la biologie :	99
IV. Bilan d'extension :	99
V. Démarche diagnostique synthétique :	105
VI. Classification TNM :	107
A. Taille tumorale :	108
B. Adénopathies :	108
C. Métastases :	109
VII.BILAN PRETHERAPEUTIQUE :	110
VIII. Traitement :	111
A .Les buts du traitement :	111
B. Les moyens thérapeutiques :	112
1 : Traitement chirurgical :	112
2 : La radiothérapie :	115
3 : Traitement systémique :	117
4 : Traitement de support :	126
5 : Rôle de l'anatomopathologie dans l'évaluation histologique de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante :	128
6 chimiothérapie adjuvante :	132
7. Indications :	133
7.1 : L'ostéosarcome :	134
7.2 : Sarcome d'Ewing :	139
IX. SURVEILLANCE :	141
X. Evolution :	143
A.L'ostéosarcome :	143
B. Sarcome d'Ewing :	144
XI. Facteurs pronostiques :	144
CONCLUSION.....	150
RÉSUMÉ	154
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	171

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les signes fonctionnels présentés par nos malades.....	17
Tableau II : Répartition des examens réalisés.....	22
Tableau III : répartition des cas en fonction de la taille tumorale.....	33
Tableau IV : répartition des cas en fonction de la présence des adénopathies.....	34
Tableau V : répartition des cas en fonction de la présence des métastases.....	34
Tableau VI : Répartition des types histologiques en fonction du stade tumoral.....	35
Tableau VII : Répartition selon les grades des effets secondaires de la chimiothérapie de l'ostéosarcome.....	47
Tableau VIII : Répartition selon les grades des effets secondaires de la chimiothérapie de sarcome d'Ewing.....	47
Tableau IX : Distribution des sarcomes osseux en fonction du type histologique.....	75
Tableau X : Délai moyen de diagnostic en fonction du type histologique.....	81
Tableau XI : CLASSIFICATION DE LODWICK des lésions ostéolytiques.....	85
Tableau XII : Les translocations, leurs gènes de fusion et leur fréquence dans le sarcome d'Ewing.....	98
Tableau XIII : Différents outils de notation pour évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante dans le sarcome d'Ewing rapportés dans la littérature et les séries relatives.....	130

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.....	8
Figure 2 : Répartition selon le sexe.....	9
Figure 3 : Répartition des patients en fonction du type de la couverture sociale.....	9
Figure 4 : Répartition des patients en fonction de leur profession.....	10
Figure 5 : Répartition selon le milieu géographique.....	10
Figure 6 : Répartition des patients selon la scolarisation.....	11
Figure 7 : Répartition des patients selon le statut civil.....	12
Figure 8. Répartition selon la région d'origine.....	13
Figure 9 : Répartition selon la date de diagnostic.....	14
Figure 10 : Répartition selon le lieu de diagnostic.....	15
Figure 11 : Répartition des cas en fonction des antécédents pathologiques.....	16
Figure 12 : Répartition des cas en fonction du délai avant consultation oncologique.....	17
Figure 13 : Répartition des cas en fonction de l'état général.....	18
Figure 14 : Répartition des cas en fonction de l'IMC.....	19
Figure 15 : Un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur a été diagnostiqué suite à la découverte d'une masse au niveau du genou	20
Figure 16 : Répartition des cas en fonction du siège de la tuméfaction.....	21
Figure 17 : Répartition en fonction des caractéristiques de la tuméfaction	21
Figure 18 : Répartition selon la biopsie osseuse	22
Figure 19 : Répartition selon le site de biopsie du site primaire	23
Figure 20 : Répartition selon la biopsie effectuée par l'opérateur.....	23
Figure 21 : Répartition selon la technique de la biopsie osseuse	24
Figure 22 : biopsie chirurgicale d'un ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia	24
Figure 23: Répartition selon le type anatomopathologique.....	25
Figure 24 : Répartition selon le grade tumoral.....	25
Figure 25: Répartition des patients selon l'immunohistochimie.....	26
Figure 26 : Répartition des patients selon la biologie moléculaire.....	27
Figure 27 : Répartition selon la TDM-TAP.....	28
Figure 28 : Répartition selon la réalisation de la scintigraphie osseuse.....	29
Figure 29 : Fille de 16ans présentant un sarcome d'Ewing iliaque gauche.....	29

Figure 30 : Répartition selon la réalisation du PET SCAN.....	30
Figure 31 : Répartition selon la réalisation de la biopsie ostéomédullaire.....	31
Figure 32 : Répartition selon le stade du bilan d'extension.....	32
Figure 33 : Répartition selon les métastases.....	33
Figure 34 : Répartition selon le résultat de la LDH.....	36
Figure 35 : Répartition selon le résultat de la PAL.....	37
Figure 36 : Répartition selon la discussion initiale en RCP.....	38
Figure 37 : Répartition selon le protocole néoadjuvant utilise en cas d'Ostéosarcome.....	39
Figure 38 : Répartition selon le protocole néoadjuvant utilise en cas de Sarcome d'Ewing ...	40
Figure 39 : Répartition des intervalles entre la première et la dernière cure.....	41
Figure 40 : Répartition des patients ayant reçu le GCSF.....	41
Figure 41 : Répartition des patients atteints d'ostéosarcome en fonction du nombre de cures de CHT reçues	42
Figure 42 : Répartition des patients atteints de sarcome d'Ewing en fonction du nombre de cures de CHT reçues.....	43
Figure 43 : Répartition selon les effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints d'ostéosarcome.....	44
Figure 44 : Répartition selon les effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints de sarcome d'Ewing.....	45
Figure 45 : Répartition des patients selon le report de cure pour toxicité	48
Figure 46 : Répartition des patients selon le report de cure pour toxicité	48
Figure 47 : Répartition selon l'hospitalisation pour toxicité.....	49
Figure 48 : Répartition selon l'hospitalisation pour toxicité.....	50
Figure 49 : Répartition des patients selon la réduction de dose	51
Figure 50 : Répartition des patients selon la réduction de dose	51
Figure 51 : Répartition des patients selon la Dose Dense.....	52
Figure 52 : Répartition des patients selon la Dose Dense.....	52
Figure 53 : Répartition en fonction de la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante.	53
Figure 54 : Répartition en fonction de la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante.	54
Figure 55 : Répartition en fonction de la réponse radiologique à la chimiothérapie néoadjuvante.....	55
Figure 56 : Répartition en fonction de la réponse radiologique à la chimiothérapie néoadjuvante.....	56
Figure 57 : Répartition des patients en fonction du traitement chirurgical	57

Figure 58 : Résection large d'un ostéosarcome de fémur distal par la même voie d'abord de la biopsie, et puis une reconstruction par une prothèse massive.....	58
Figure 59 : Résection large d'un ostéosarcome de tibia proximal	59
Figure 60 : Résection de fémur distal avec mise en place d'un Spacer en ciment associé à une ostéosynthèse par enclouage Centro médullaire.....	60
Figure 61 : Répartition selon la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante.....	61
Figure 62: Répartition selon la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante.....	62
Figure 63 : Répartition des patients selon le type de résection.....	63
Figure 64 : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie adjuvante.	64
Figure 65 : Répartition des patients selon la radiothérapie.....	65
Figure 66 : Répartition en fonction des indications de la radiothérapie.....	66
Figure 67 : Répartition en fonction des localisations de la radiothérapie.....	67
Figure 68 : répartition des cas en fonction des doses totales.....	68
Figure 69 : Répartition des patients selon la rechute.....	69
Figure 70 : Répartition des patients ayant la rechute selon le type histologique.....	69
Figure 71: Répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie.....	70
Figure 72 : Répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie.....	71
Figure 73 : Répartition des cas en fonction de l'évaluation radiologique après C3.....	72
Figure 74: Répartition selon l'évolution.....	73
Figure 75: Répartition des patients selon la progression.....	73
Figure 76 : Vue antéro-postérieure d'un ostéosarcome du fémur montrant une sclérose de la métaphyse et une ossification d'une masse de tissu mou avec une large zone de transition et une élévation périostée suggérant un comportement agressif. La flèche indique le Triangle de Codman.....	86
Figure 77 : Un scanner tomodensitométrique (CT) d'ostéosarcome montre une formation osseuse et une destruction osseuse.....	87
Figure 78 : IRM du fémur gauche montrant une lésion agressive en faveur d'un ostéosarcome.....	89
Figure 79 : Schéma d'une biopsie à l'aide d'une aiguille de Tru-Cut® (A à D).....	92
Figure 80 : Ostéosarcome parostéal: Prolifération diffuse infiltrante sarcomateuse avec substance ostéoïde [HE×100].....	95
Figure 81 : Ostéosarcome à petites cellules : prolifération maligne diffuse et infiltrante [HE×40].....	95
Figure 82 : Sarcome d'Ewing: prolifération tumorale maligne à cellules rondes isolées de petite taille[HE×100].....	96

Figure 83 : Ostéosarcome à petites cellules Immunohistochimie : Marquage anti CD négatif.....	99
Figure 84 : Métastases pulmonaires « image en lâché de ballons » d'un ostéosarcome de l'extrémité supérieure de l'humérus.....	100
Figure 85 : Les informations métaboliques et anatomiques sont fusionnées dans une PET-CT.....	103
Figure 86 : Démarche diagnostic devant une lésion osseuse suspecte de malignité.....	107
Figure 87 : Formes localisées et métastatiques : chimiothérapie préopératoire.....	134
Figure 88: Formes localisées : traitement local.....	135
Figure 89 : Formes métastatiques : traitement local.....	136
Figure 90 : Formes métastatiques après chirurgie.....	137
Figure 91: Formes localisées : chimiothérapie postopératoire.....	138

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SO	: Sarcomes osseux
ES	: Sarcome d'Ewing
FS	: Fibrosarcome
RB	: Rétinoblastome
DC	: Délai de consultation
OMS	: Organisation mondiale de la santé
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
EWSR1	: Région 1 du point de rupture du sarcome d'Ewing
NSE	: Neurone spécifique éolase
TDM-TAP	: Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne
PM	: Partie molle
SO	: Scintigraphie osseuse
TEP	: Tomographie par émission de positrons
COG	: Children's Oncology Group
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
UICC	: Union Internationale contre le Cancer
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
PDV	: Perdu de vue
ETT	: Echocardiographie trans-thoracique
CHT	: Chimiothérapie
GY	: Gray

MTX	: Méthotrexate
ESMO	: European Society for Medical Oncology
MASCC	: Multinational association for supportive care in cancer risk index
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
HDMTX	: Méthotrexate à haute dose
LDH	: Lactate déshydrogénase
PAL	: Phosphatase alcaline

Introduction

Le terme "sarcome osseux" englobe une variété de tumeurs malignes primaires apparaissant dans le squelette [1].

Les tumeurs osseuses malignes primaires ou néoplasmes osseux primaires sont rares et ne représentent que 0,2 % de tous les néoplasmes humains [2]. La cinquième édition de la classification de l'OMS des tumeurs des tissus mous et des os a été publiée en avril 2020 décrivant les groupes de lignée suivants : tumeurs chondrogéniques (chondrosarcomes). Tumeurs ostéogéniques (ostéosarcomes). Tumeurs fibrogéniques (fibrosarcomes). Tumeurs vasculaires de l'os (hémangioendothéliome épithélioïde, angiosarcome) . Tumeurs riches en cellules géantes ostéoclastiques (tumeurs osseuses à cellules géantes). Tumeurs notochordales (chordome). Autres tumeurs mésenchymateuses de l'os. Néoplasmes hématopoïétiques de l'os. De plus, un nouveau chapitre, "sarcomes indifférenciés à petites cellules rondes des os et des tissus mous (Sarcome d'Ewing et 3 catégories principales dont le sarcome à cellules rondes avec fusion EWSR1 non ETS, Sarcome réarrangé par CIC et les sarcomes avec altération génétiques BCOR) a été introduit. [2] (Annexe 2)

La découverte de nouvelles mutations génétiques dans les tumeurs osseuses a conduit à une meilleure compréhension de leur profil génétique, renforçant ainsi le rôle de la pathologie moléculaire dans la routine clinique. [3]

L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont effectivement deux des tumeurs osseuses malignes les plus fréquentes, qui affectent surtout les adolescents et les jeunes adultes.

L'observation récente de l'efficacité de nouveaux traitements systémiques génère un espoir prometteur au futur. [4]

Une approche de traitement bien établie et multimodale pour l'Ostéosarcome et le Sarcome d'Ewing combinant l'utilisation de chimiothérapie systémique néoadjuvante et adjuvante ainsi que de traitements chirurgicaux conservateurs et de radiothérapie ont amélioré la survie ainsi que les résultats fonctionnels à long terme.

À travers notre travail, nous visons à recueillir des données sur les sarcomes osseux dans la région de Tanger-Tétouan-Al Hoceima, en absence de données épidémiocliniques et thérapeutiques dans cette région du nord.

L'objectif de notre étude consiste à :

- Explorer au sein de notre service d'oncologie médicale au chu de Tanger les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de sarcomes osseux dans la région du nord
- Evaluer la conformité de la prise en charge aux recommandations internationales et ceci pour une meilleure optimisation à l'avenir de ce cancer.

Matériels et méthodes :

I. Type, période et lieu d'étude :

Notre étude est rétrospective descriptive réalisée au service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Tanger étalée sur une période de 4 ans allant de 2019 à 2023, soit 38 patients.

II. Population étudiée :

A. Critères d'inclusion :

- ❖ Ostéosarcome et Sarcome d'Ewing osseux confirmés histologiquement.
- ❖ Age supérieur à 16 ans.
- ❖ Les dossiers complets

B. Critères d'exclusion :

- ❖ Ostéosarcome et Sarcome d'Ewing extra osseux.
- ❖ PNET et PNET/Ewing
- ❖ Les autres sarcomes osseux
- ❖ Age inférieur à 16 ans.
- ❖ Les dossiers incomplets

III. Source des données :

La totalité des dossiers des patients présentant un ostéosarcome et un sarcome d'Ewing osseux ont été analysés, cependant, seuls 25 dossiers ont été retenus pour la collecte de données au moyen d'une fiche d'exploitation (Annexe 1) et ceci en se basant sur :

- Les dossiers cliniques des patients du service d'oncologie médicale.

- Le système informatisé hospitalier ENOVA
- Les contacts téléphoniques des patients (ou leurs membres de famille) pour le suivi.

IV. Analyse statistique :

Nos données ont été initialement recueillies en utilisant le logiciel Microsoft Office Excel, puis elles ont été transférées et analysées au moyen du logiciel SPSS.

V. Considérations éthiques :

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

Résultats

I. Étude épidémiologique :

A. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 26,6 avec des variations allant de 16 ans pour le minimum à 53 ans pour le maximum.

Parmi nos 25 patients, 18 d'entre eux se trouvent dans la tranche d'âge de 16 à 30 ans, ce qui représente la majorité des cas, soit 72 % de l'étude.

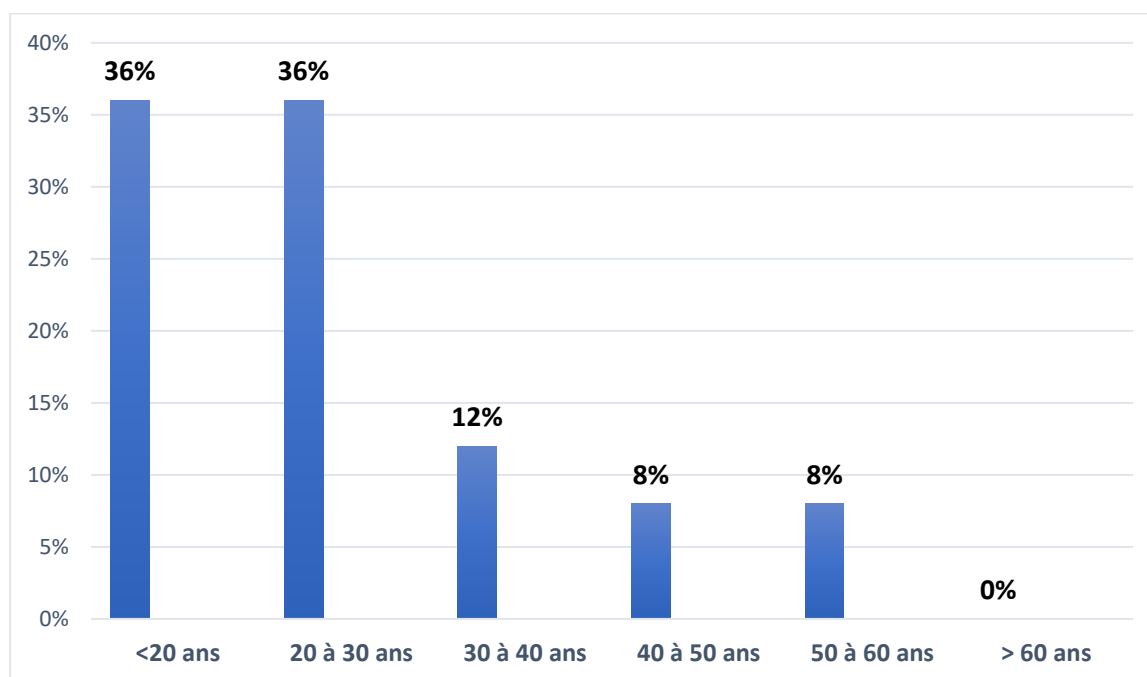


Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

B. Répartition selon le sexe :

Nous avons noté une prédominance masculine avec 15 hommes (60 %) pour 10 femmes (40%), avec un sex ratio H/F de 1,5.

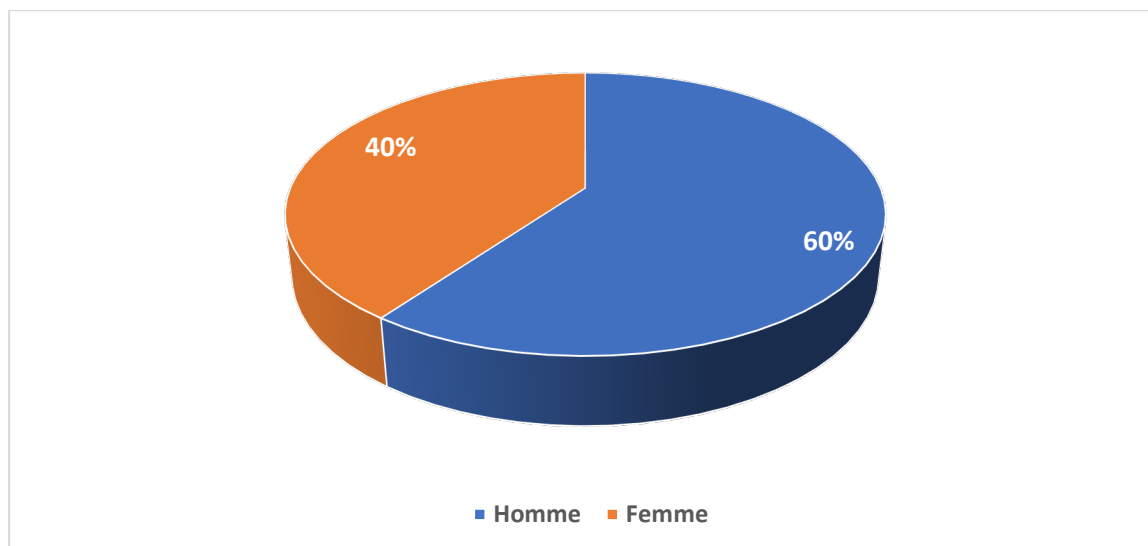


Figure 2 : Répartition selon le sexe

C. Répartition selon la couverture sociale :

Dans notre série, tous nos patients bénéficient de la couverture sociale, 56% d'entre eux avaient une couverture sanitaire type RAMED.

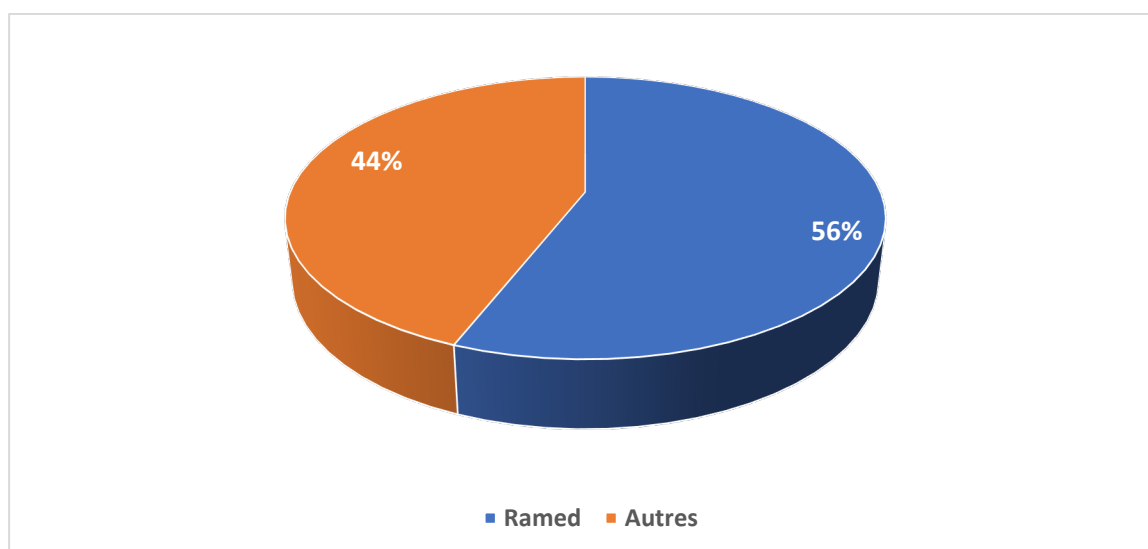


Figure 3 : Répartition des patients en fonction du type de la couverture sociale

D. Profession :

Dans notre étude, 7 patients ayant une profession, soit 28%. Tandis que 18 patients n'avaient pas de profession soit 72%.

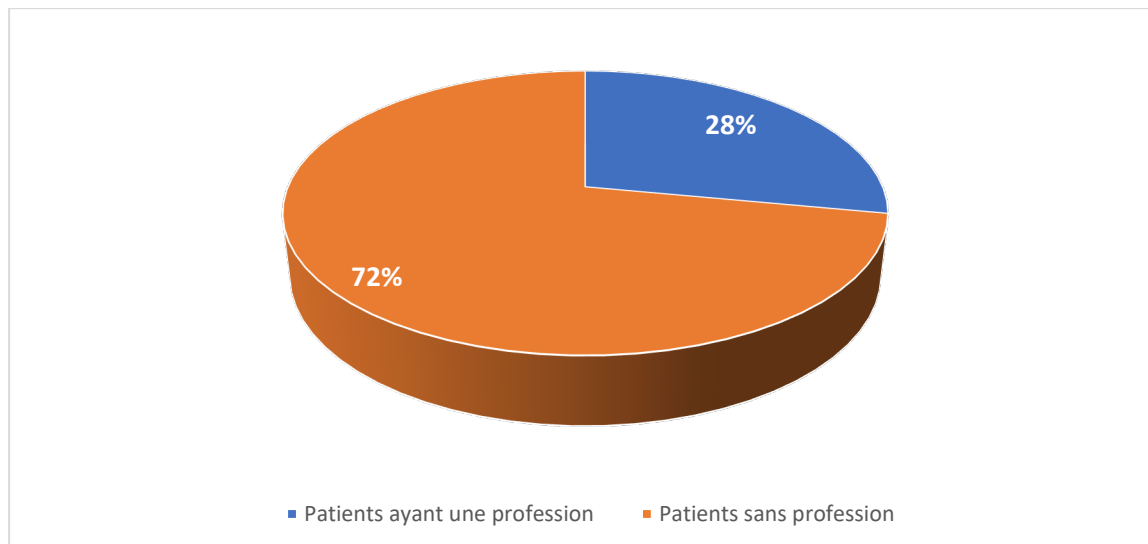


Figure 4 : Répartition des patients en fonction de leur profession

E. Le milieu géographique :

19 malades étaient d'origine urbaine ce qui représente 76%. En revanche 6 malades étaient d'origine rurale, soit 24%.

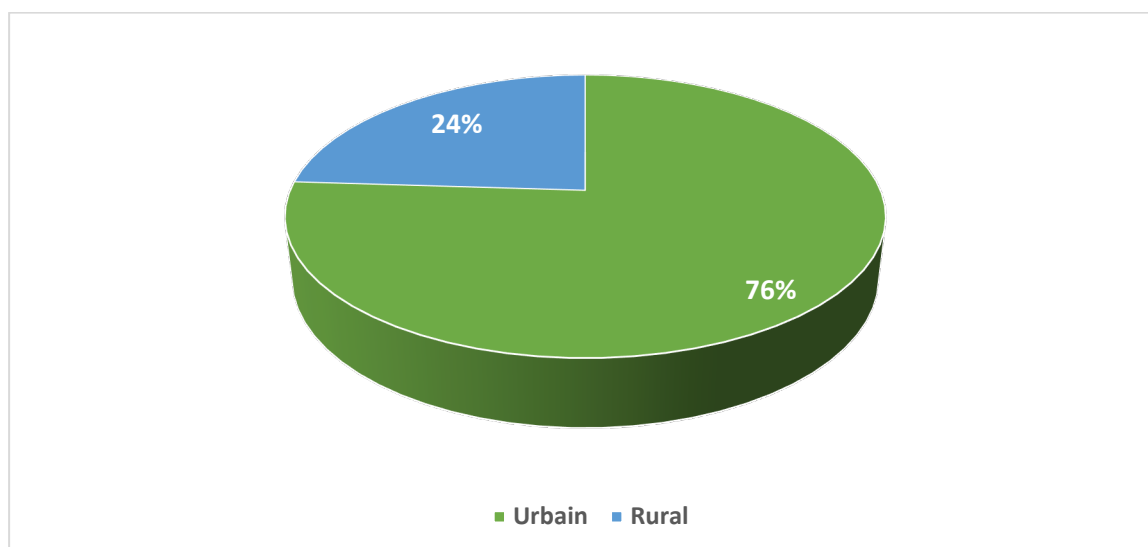


Figure 5 : Répartition selon le milieu géographique

F. Répartition selon la scolarisation :

Les données révèlent que 72% des patients étaient scolarisés, tandis que 28 % ne l'étaient pas.

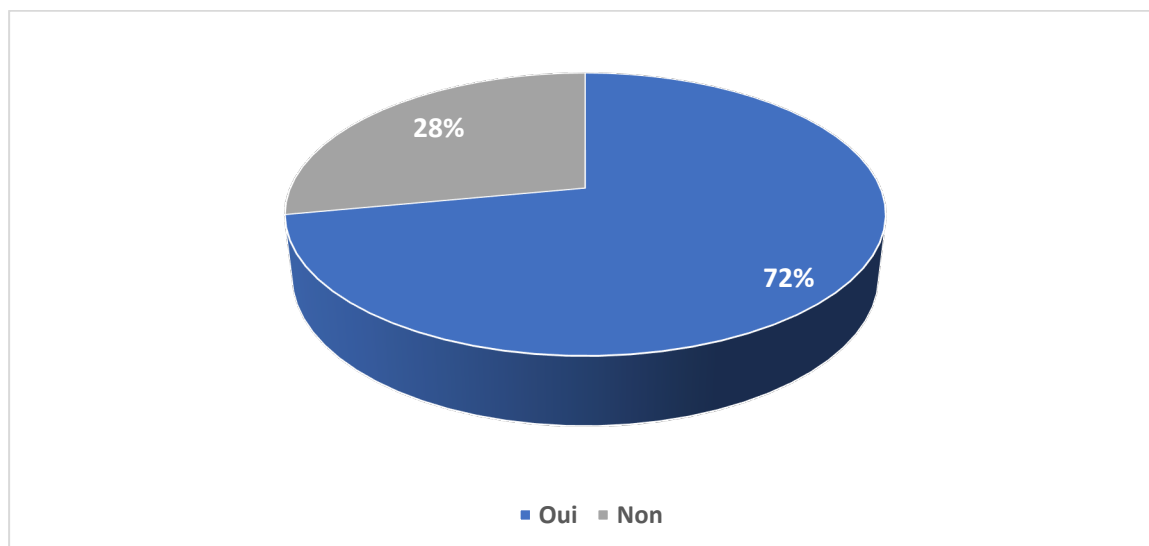


Figure 6 : Répartition des patients selon la scolarisation

G. Répartition selon le statut civil :

Parmi les patients inclus dans l'étude, 16 étaient célibataires représentant la majorité soit 64%. 8 patients étaient mariés avec un pourcentage de 32%. 1 seule patiente était divorcée soit 4%. En revanche aucun de nos malades n'était veuf.

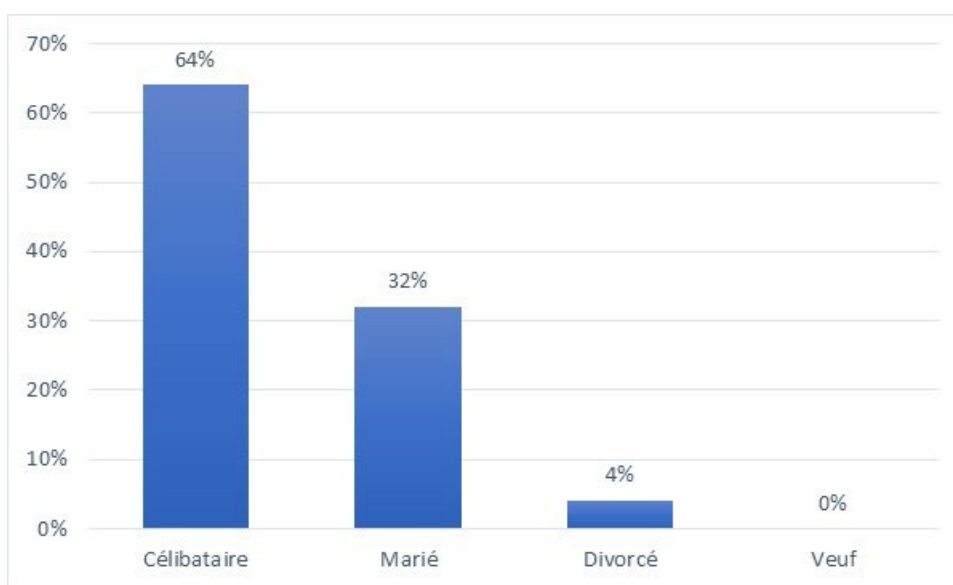


Figure 7 : Répartition des patients selon le statut civil.

H.Répartition selon la région d'origine :

- La majorité de nos patients inclus dans l'étude étaient originaire de Tétouan et Tanger-Assilah avec respectivement 7 patients soit 28% et 6 patients soit 24%.
- Les patients issus de M'diq-Fnideq, Larache et Chefchaouen étaient au nombre de 3 malades pour chaque région soit 12%.
- Les malades provenant des provinces de Ouazzane, Al Hoceima et Taza sont les moins touchées dans notre étude avec un malade pour chaque région soit 4%.

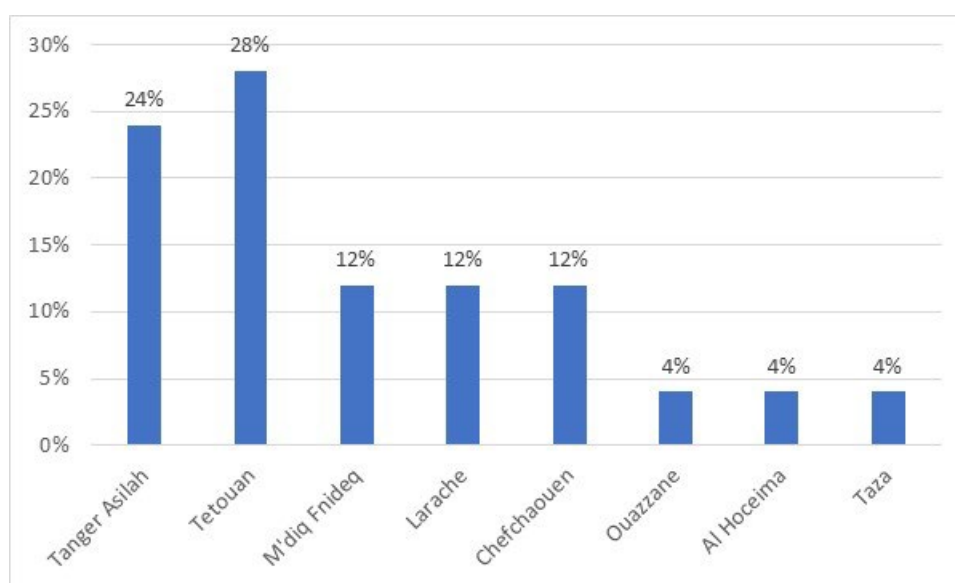


Figure 8 : Répartition selon la région d'origine

II. Etude clinique :

1.Répartition selon la date du diagnostic :

La date de diagnostic a été confirmée par la date de biopsie, et par la date de l'immunohistochimie quand cela était nécessaire.

- L'année 2022 est celle où la majorité des patients ont été diagnostiqués avec un nombre de 9 malades soit 36%, suivie de l'année 2020 avec un nombre de 8 malades soit 32%.

- Les patients diagnostiqués en 2021 étaient au nombre de 4 soit 16%. En 2019 il y'a eu 3 patients diagnostiqués ce qui représente 12%.
- En revanche l'année 2023 représente un taux faible des patients diagnostiqués avec seulement un malade soit 4%.

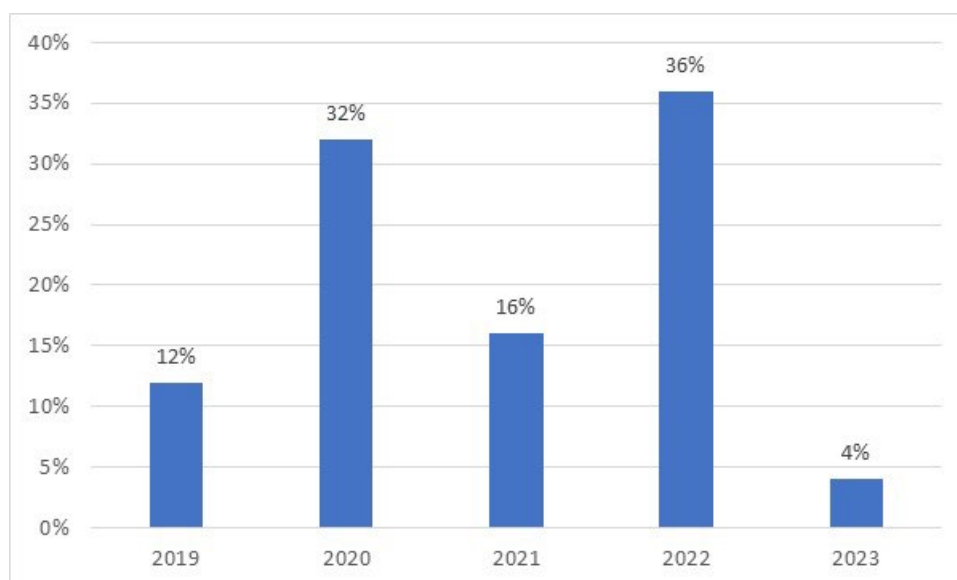


Figure 9 : Répartition selon la date de diagnostic

2. Répartition selon le lieu de diagnostic :

13 de nos patients ont été diagnostiqués au CHU, représentant la majorité avec un pourcentage de 52 %, suivi de façon égale par le CHP et le secteur privé avec 6 patients chacun soit 24%.

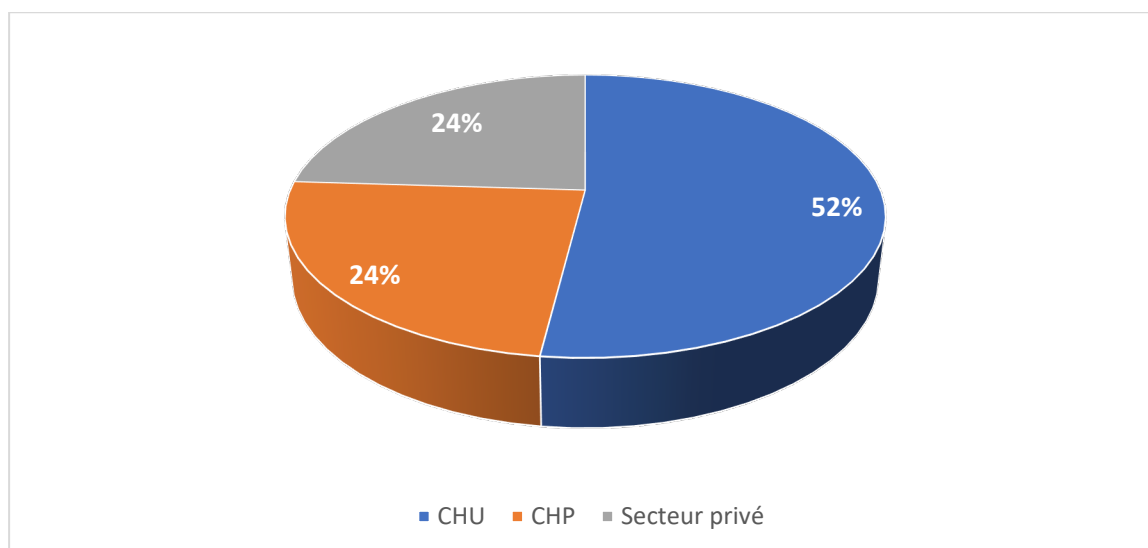


Figure 10 : Répartition selon le lieu de diagnostic

3. Antécédents :

Dans notre étude :

- 18 malades étaient sans antécédents, soit 72%.
- 2 cas avaient un traumatisme, soit 8%.
- 4 cas étaient tabagiques, représentant 16%.
- 1 seul patient avait un antécédent de cancer familial au niveau du thorax, soit 4%.

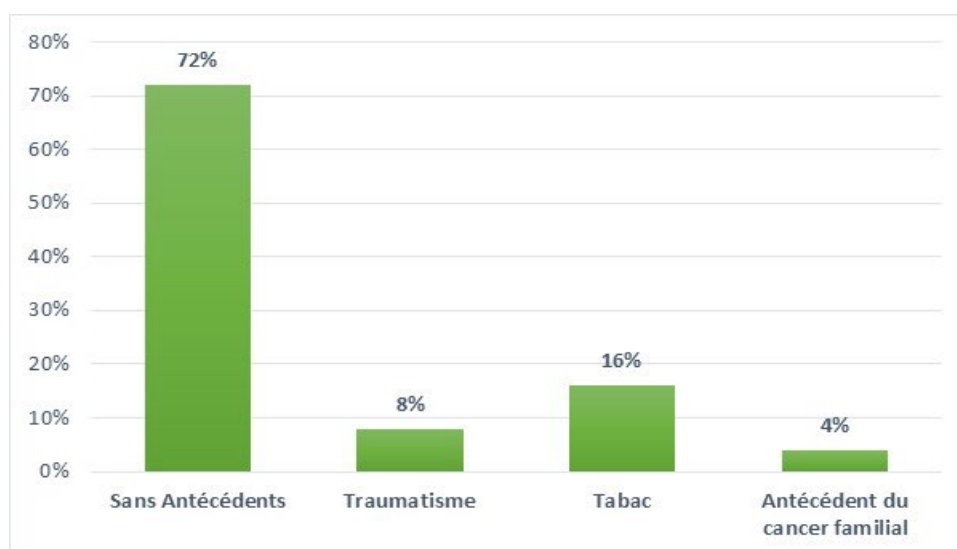


Figure 11 : Répartition des cas en fonction des antécédents pathologiques

4. Délai de consultation (DC) :

Il s'agit de la période écoulee entre le début des symptômes et la première consultation au service d'oncologie. Le délai moyen de consultation était de 8 mois avec des extrêmes entre 1 mois et 4 ans. Chez 55% des cas, le délai de consultation était inférieur à 6 mois.

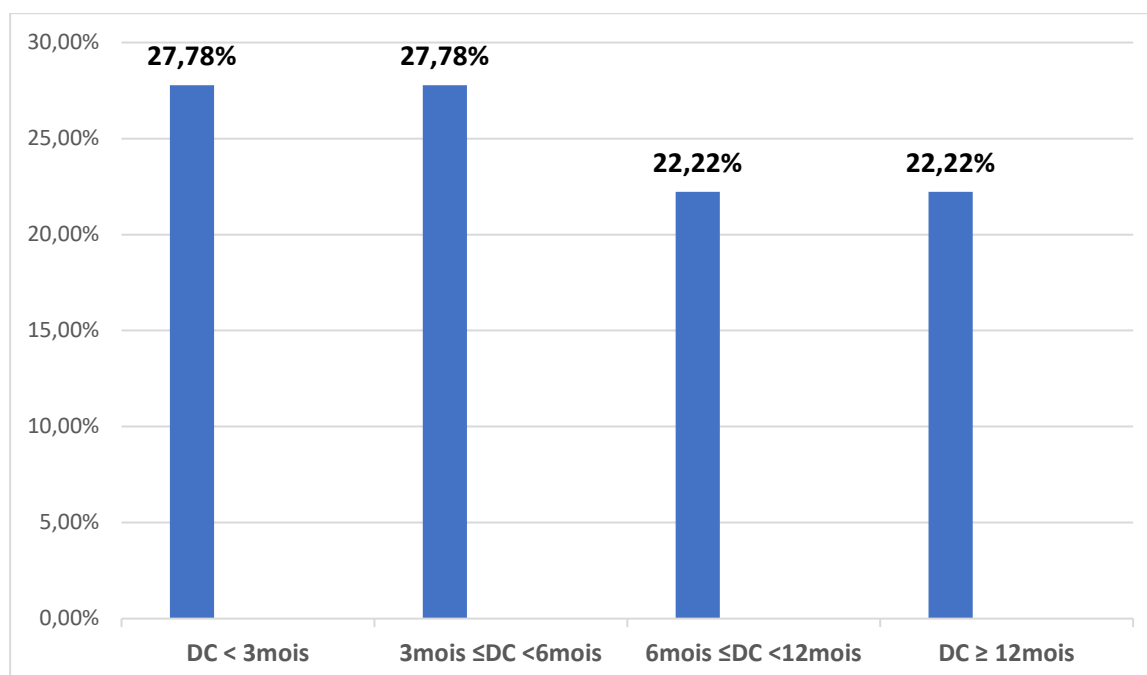


Figure 12 : Répartition des cas en fonction du délai avant consultation oncologique

5. Signes fonctionnels :

La douleur était le principal symptôme, présente chez 76% des cas, tandis que la tuméfaction était observée chez 64% des cas.

Tableau I : Les signes fonctionnels présentés par nos malades

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage%
Douleur	19	76%
Tuméfaction	16	64%
Amaigrissement	11	44%
Impotence fonctionnelle	6	24%
Fièvre	1	4%
Fracture pathologique	1	4%

6.Examen clinique :

6.1. Signes généraux :

A. Etat général :

L'état général des patients était évalué en utilisant l'indice de performance de l'OMS (Annexe 3).

24% des patients avaient un OMS 0, 56% avaient un OMS 1, 20% avaient un OMS 2.

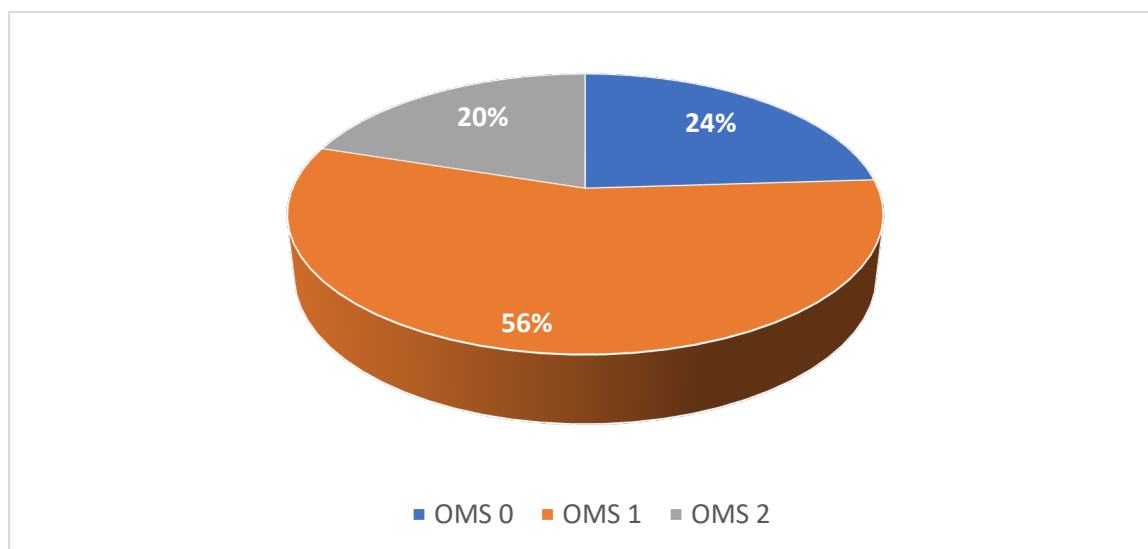


Figure 13 : Répartition des cas en fonction de l'état général

B. Etat hémodynamique et respiratoire:

Tous les patients de notre série présentaient un état hémodynamique et respiratoire stable à l'admission.

C. Indice de masse corporel (IMC) :

À l'admission, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) des patients variait de 13 à 32 kg/m², avec une moyenne de 19,77 kg/m². 44% des cas présentaient une insuffisance pondérale.

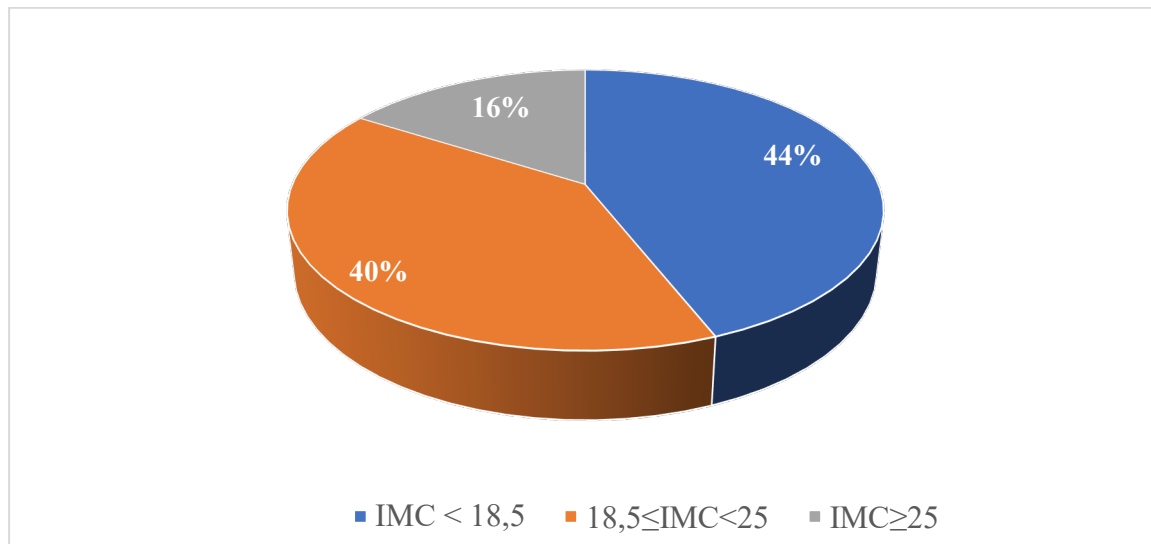


Figure 14 : Répartition des cas en fonction de l'IMC

6.2 Signes articulaires :

A. Les signes inflammatoires :

Les signes inflammatoires étaient présents à l'inspection chez 3 patients.

B. Amyotrophie :

Aucun patient n'a présenté l'amyotrophie.

C. Tuméfaction :



Figure 15 : Un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur a été diagnostiqué suite à la découverte d'une masse au niveau du genou

Siège :

La majorité des patients avaient une tuméfaction au niveau des membre au nombre de 18, soit 72%. 4 malades avaient une tuméfaction vertébrale, soit 16% alors que 3 malades avaient une tuméfaction iliaque représentant ainsi 12%.

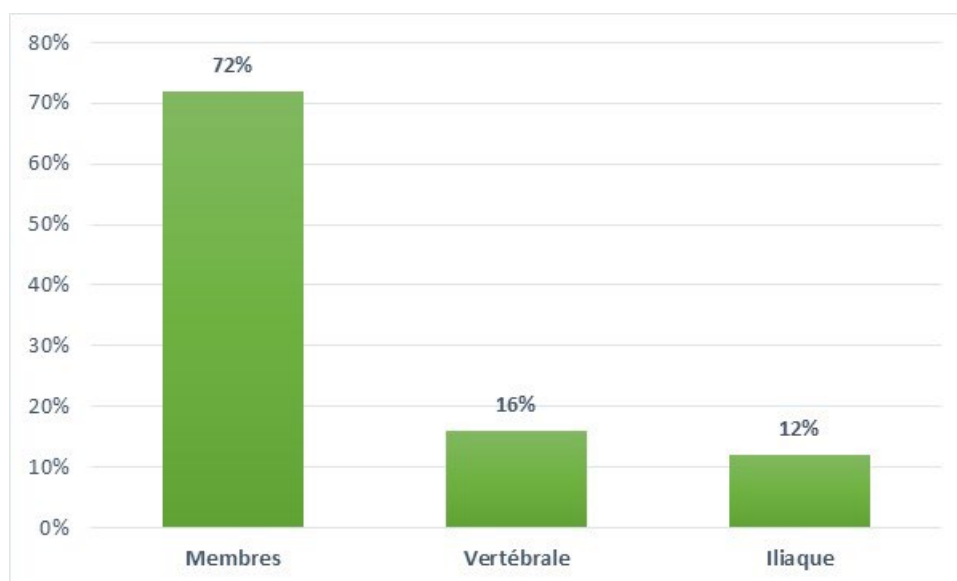


Figure 16 : Répartition des cas en fonction du siège de la tuméfaction

Taille :

La taille tumorale a été précisée chez 8 patients.

La taille de tuméfaction pour chaque patient sont les suivantes : 14cm, 15cm, 30cm, 34cm, 38,5cm, 43,5cm, 53cm, 56cm avec une moyenne de 35,5cm.

Caractéristiques :

A l'examen clinique, les lésions tuméfiées étaient douloureuses à 80%, fixes dans 76%, inflammatoire dans 56% à la palpation et fermes dans 52%.

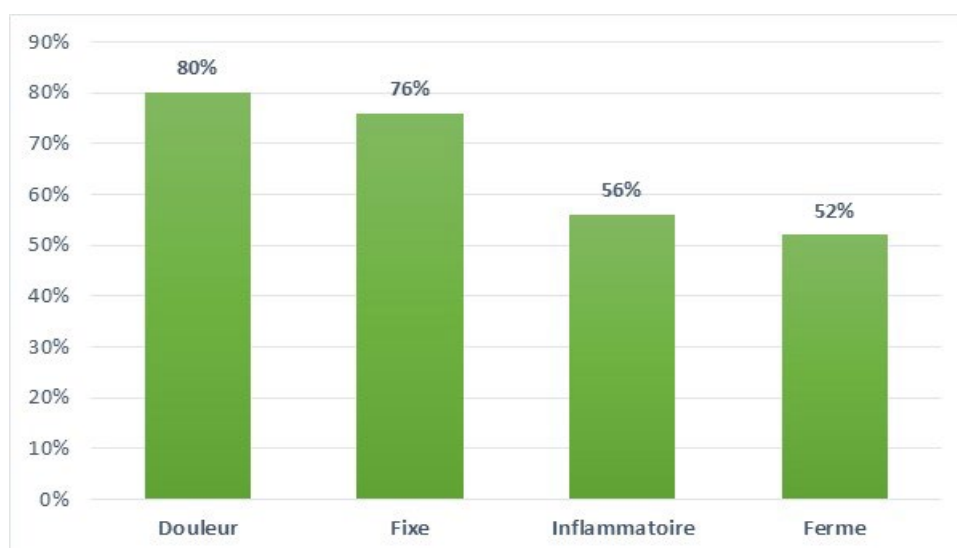


Figure 17 : Répartition en fonction des caractéristiques de la tuméfaction

III. BILAN DIAGNOSTIQUE :

A. Imagerie :

Tableau II : Répartition des examens réalisés

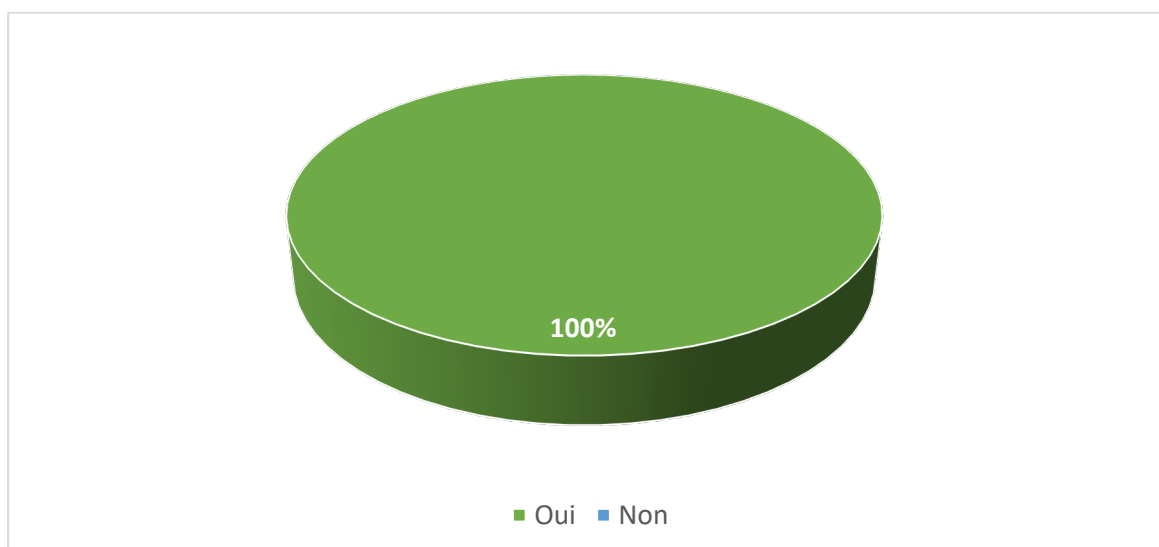
Examens réalisés	Effectif
Radiographie standard	25
Une tomodensitométrie (TDM) locorégionale	14
Une imagerie par résonance magnétique (IRM)	16

B. Etude Anatomopathologique :

1. Biopsie :

1.1: Biopsie du site primitif :

Tous nos patients ont effectué une biopsie osseuse, représentant 100% de notre série.

**Figure 18** : Répartition selon la biopsie osseuse

1.2: Biopsie site primaire-site :

La biopsie a été réalisée au niveau du site périphérique chez 21 patients, soit 88%.

En revanche le site axial de la biopsie était le site chez 4 malades, soit 12%.

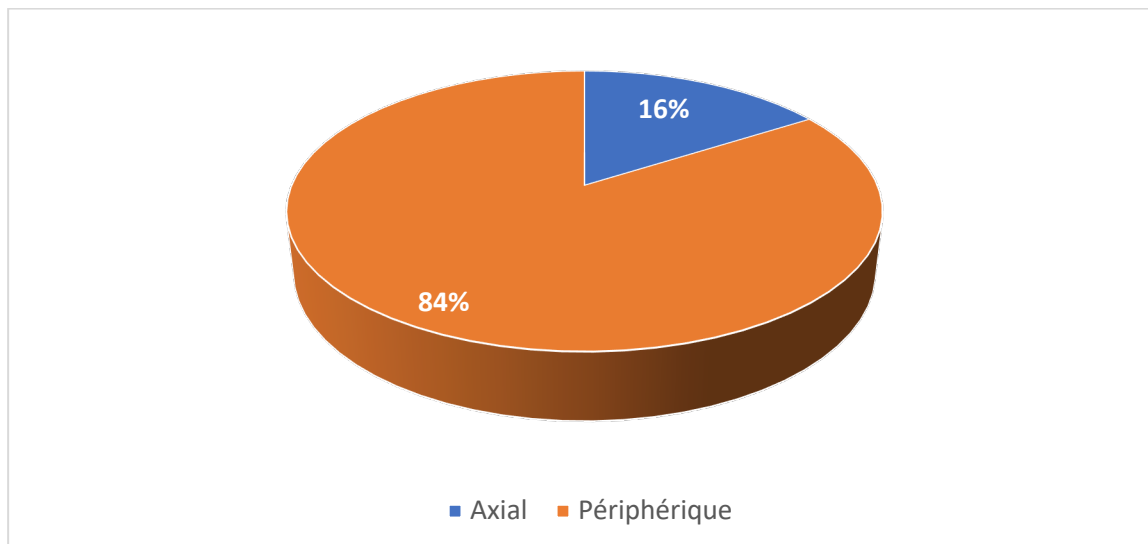


Figure 19 : Répartition selon le site de biopsie du site primaire

1.3: Biopsie faite par l'opérateur :

Cette biopsie est effectuée par le chirurgien qui va ensuite opérer le patient.

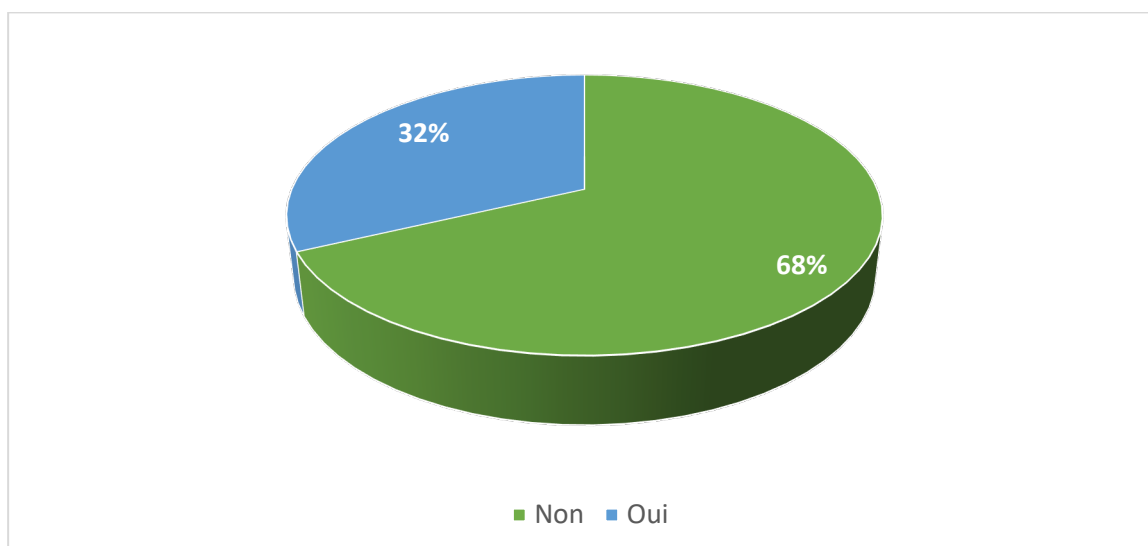


Figure 20 : Répartition selon la biopsie effectuée par l'opérateur

2. Techniques de biopsie :

Biopsie osseuse :

9 patients ont subi une biopsie chirurgicale, représentant 37,5 %. Tandis que 16 patients ont eu recours à une biopsie radioguidée, soit 62,5%.

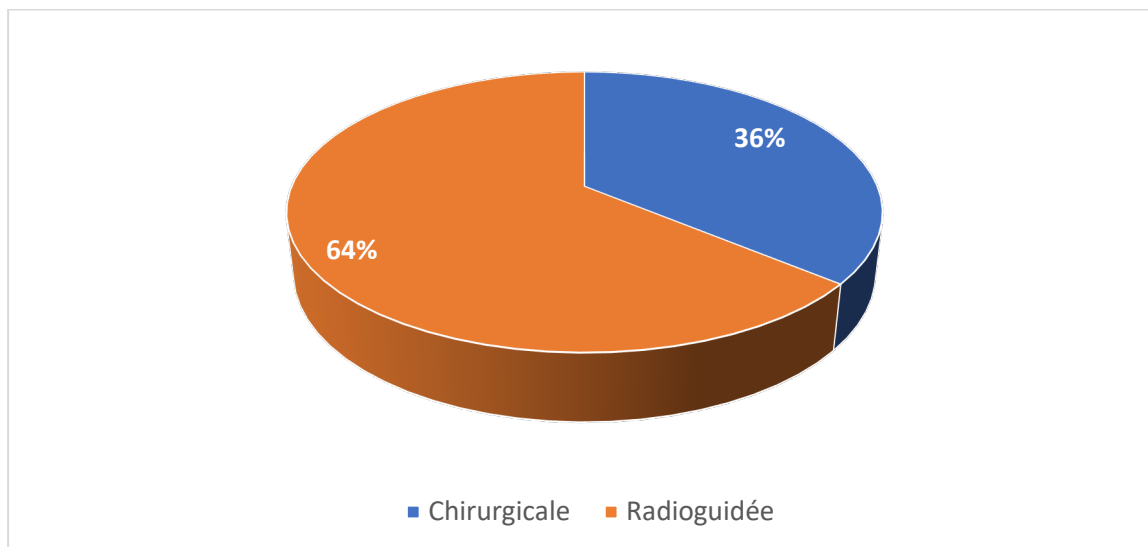


Figure 21 : Répartition selon la technique de la biopsie osseuse



Figure 22 : Biopsie chirurgicale d'un ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia

3. ETUDE MICROSCOPIQUE

3.1: Répartition des sarcomes osseux selon le type anatomopathologique :

Le type histologique le plus fréquent est l'ostéosarcome, présent chez 14 malades soit 56%, suivi de sarcome d'Ewing présent chez 11 malades soit 44%.

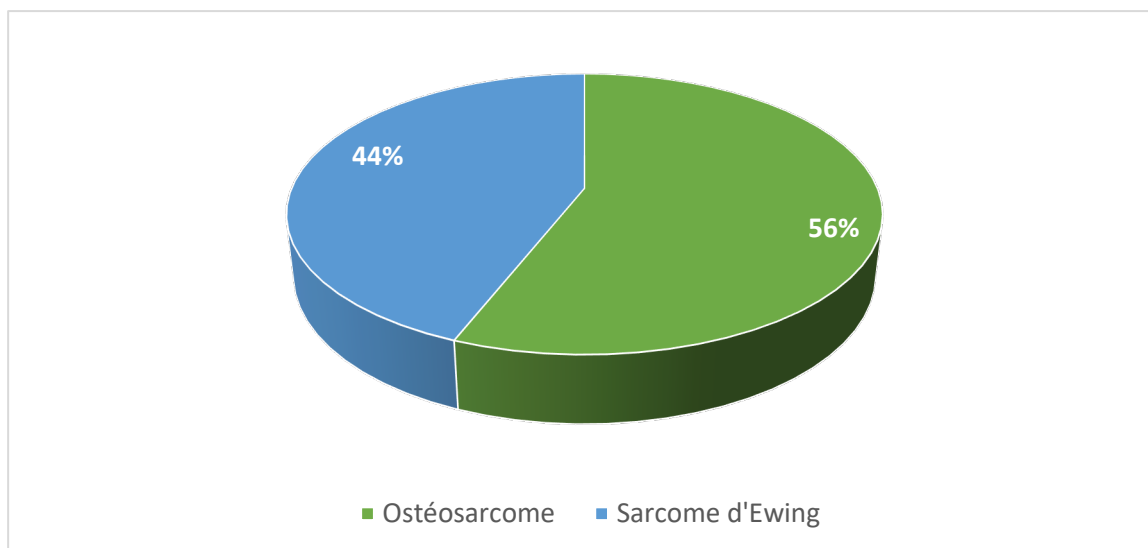


Figure 23 : Répartition selon le type anatomopathologique.

3.2: Grade tumoral :

Le grade a été précisé chez 10 patients (Figure 24).

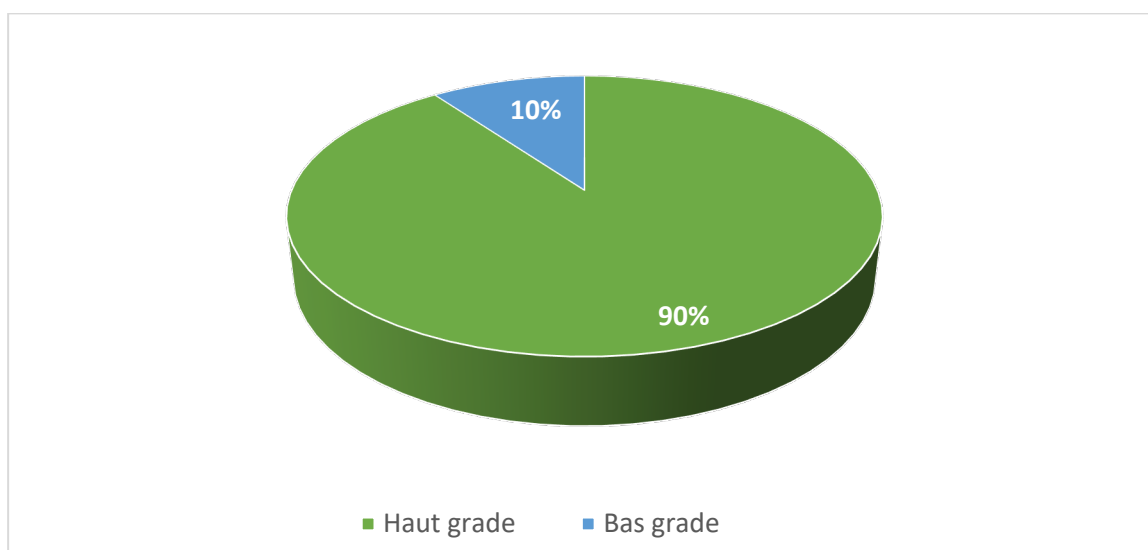


Figure 24 : Répartition selon le grade tumoral.

3.3 : Etude Immunohistochimique :

Une étude Immunohistochimique a été demandée en cas de besoin. Il a été effectué chez 13 patients, soit 52% (figure 25).

Sarcome d'Ewing :

10 patients atteints de sarcome d'Ewing ont bénéficié de l'immunohistochimie.

La glycoprotéine transmembranaire CD99 était exprimée dans la totalité des cas. La NSE, CD3, et le Ki67 ont été exprimés chacun dans un seul cas.

Ostéosarcome :

La vimentine a été exprimée chez 3 patients ayant bénéficié de l'immunohistochimie.

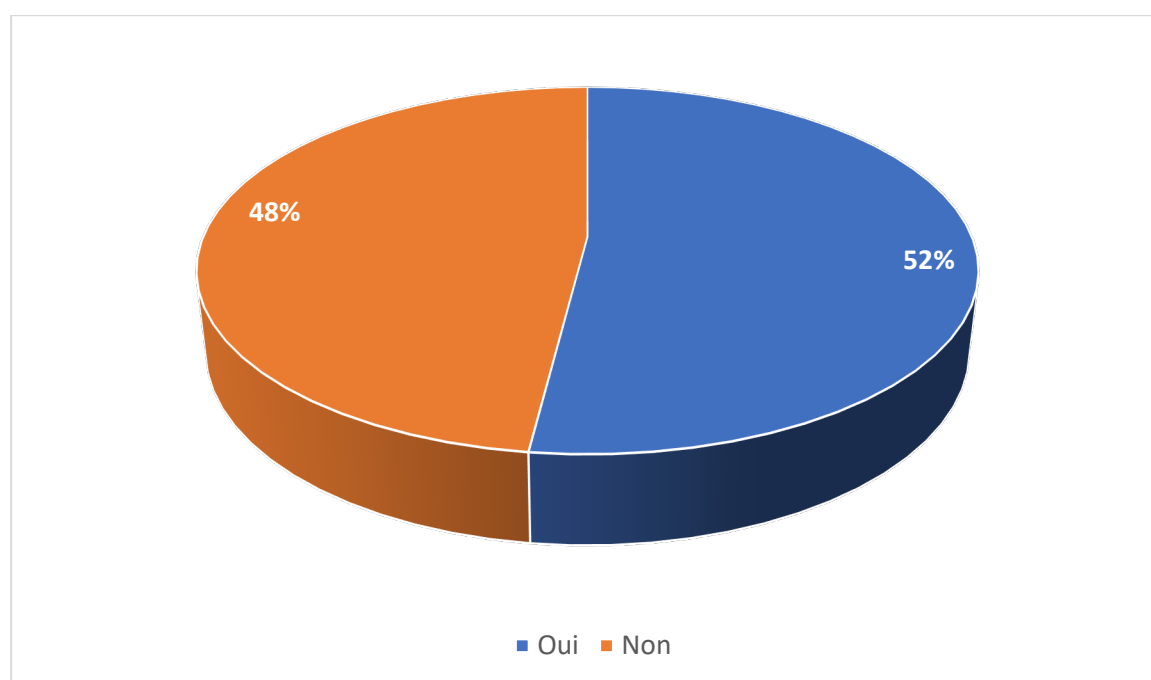


Figure 25 : Répartition des patients selon l'immunohistochimie.

4 : Biologie moléculaire :

2 malades ont bénéficié de biologie moléculaire, soit 8%, et tous les deux sont atteints de sarcome d'Ewing.

Le résultat montre une translocation entre les chromosomes 11 et 22 : t(11;22) plus spécifiquement une fusion EWS/FLI.

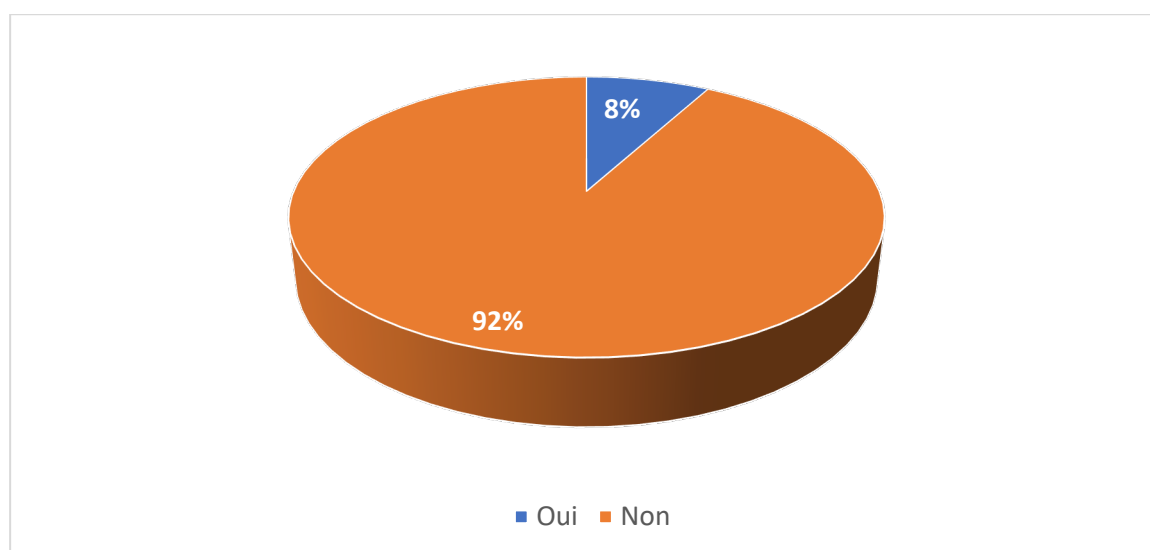


Figure 26 : Répartition des patients selon la biologie moléculaire.

IV. Bilan d'extension :

A. Examens réalisés :

1. TDM-TAP :

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a été effectuée chez l'ensemble des patients de notre étude, totalisant ainsi 25 patients, soit 100%. Ce bilan a été réalisée à la fois pour évaluer l'extension locorégionale et à distance de la tumeur, ainsi que pour le suivi thérapeutique.

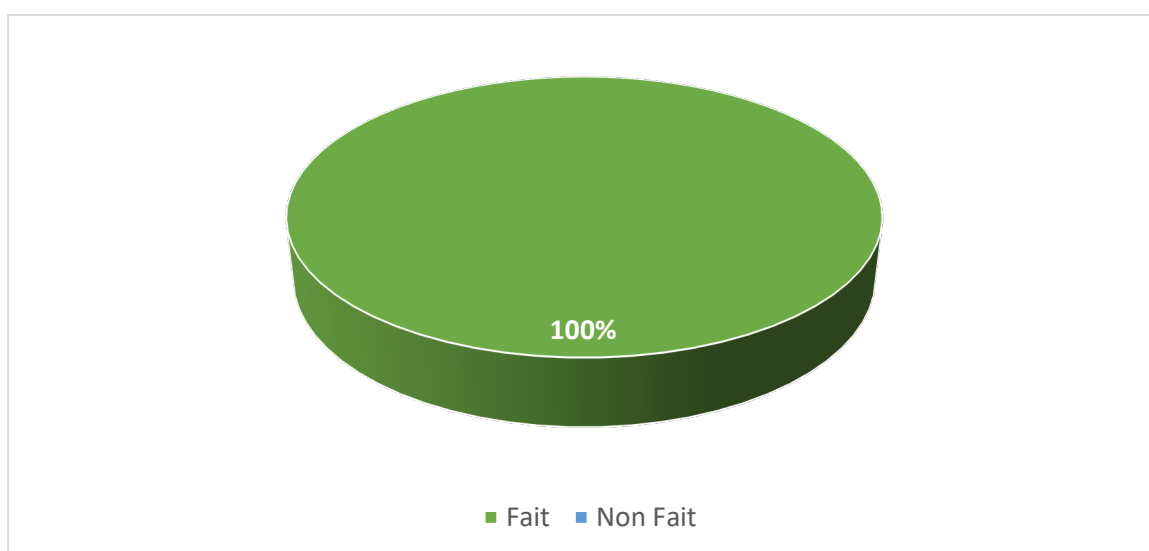


Figure 27 : Répartition selon la TDM-TAP.

2.Scintigraphie osseuse :

9 malades ont fait la scintigraphie osseuse, soit 36%.

16 malades n'ont pas fait de la scintigraphie osseuse, soit 64%.

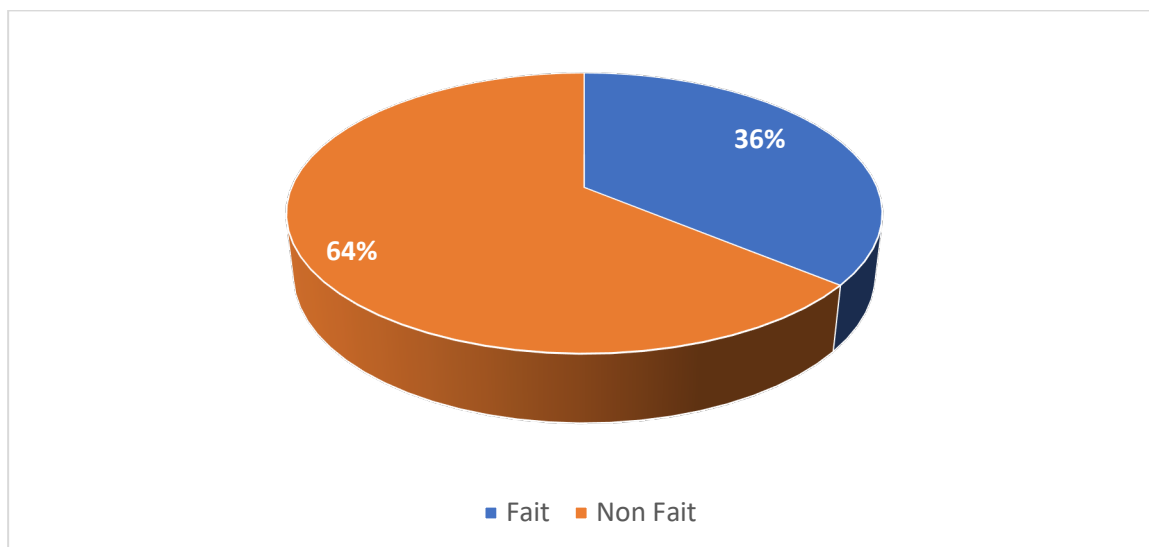


Figure 28 : Répartition selon la réalisation de la scintigraphie osseuse.



Figure 29 : Fille de 16ans présentant un sarcome d'Ewing iliaque gauche

3. PET SCAN :

Parmi les 25 patients inclus dans l'étude, 2 ont fait un PET SCAN, ce qui représente 8% de l'échantillon.

En revanche, 23 malades n'ont pas fait de PET SCAN, soit 92%.

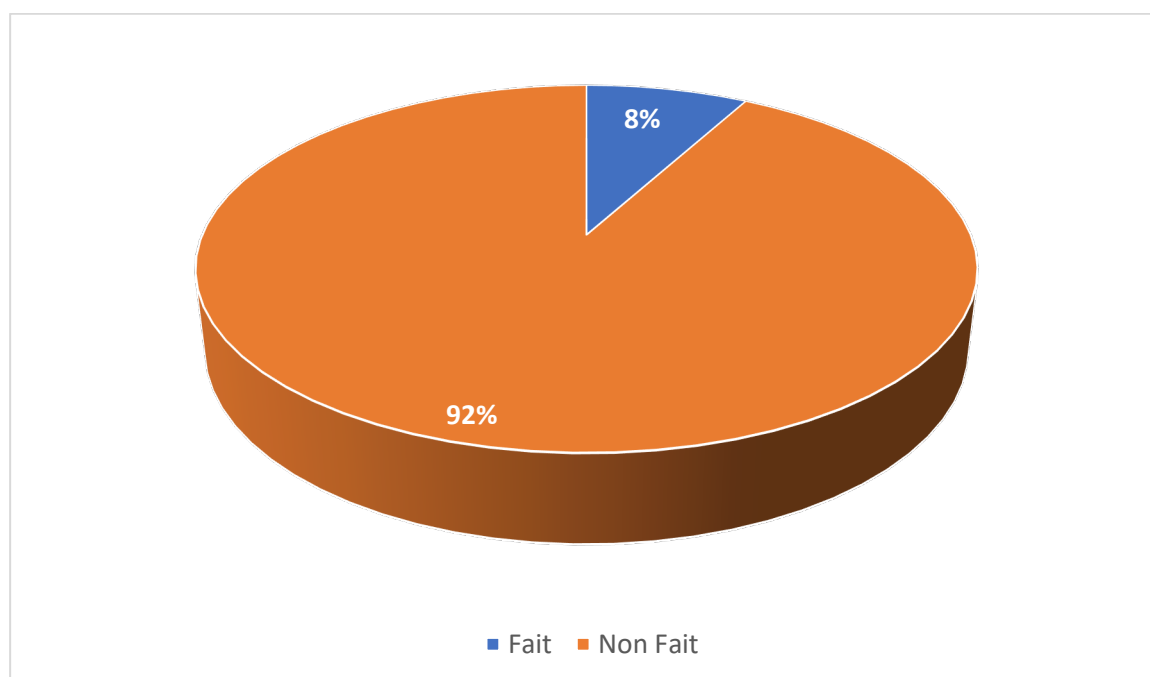


Figure 30 : Répartition selon la réalisation du PET SCAN.

4. Biopsie ostéomédullaire :

Dans notre série seulement un patient qui a bénéficié de biopsie ostéomédullaire, soit 4%.

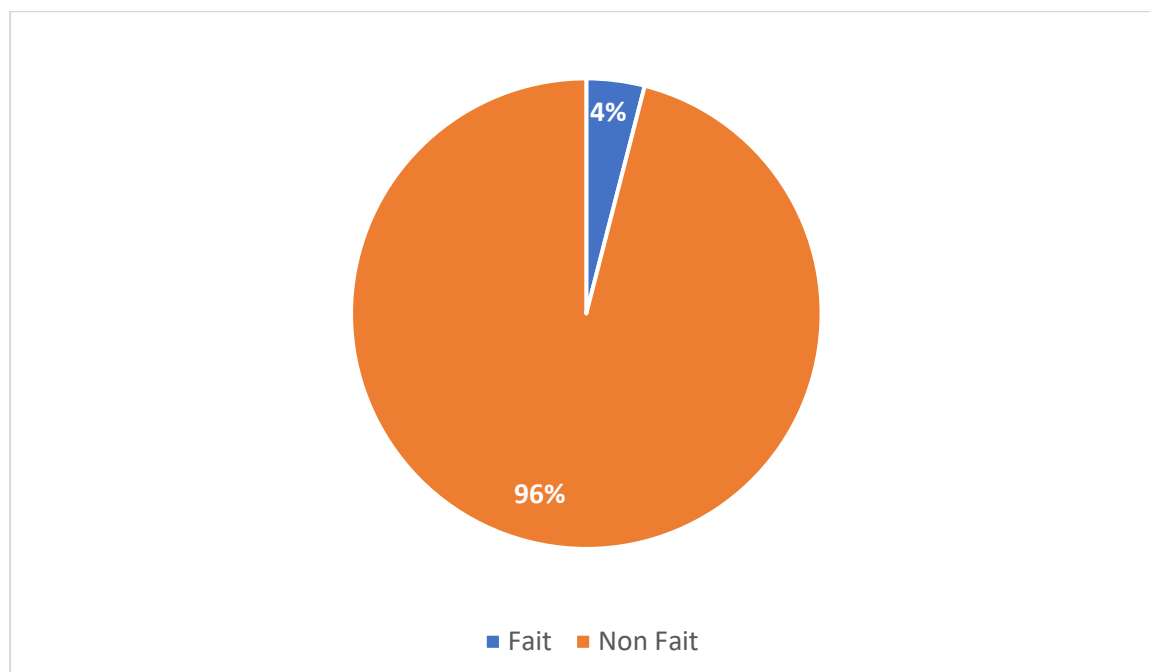


Figure 31 : Répartition selon la réalisation de la biopsie ostéomédullaire.

B. Résultats :

1. Le stade :

La majorité de nos patients avaient un stade métastatique avec 13 malades, soit 52%.

7 patients avaient un stade localisé représentant 28% de l'étude.

5 patients présentent un stade localement avancé, soit 20% de l'échantillon.

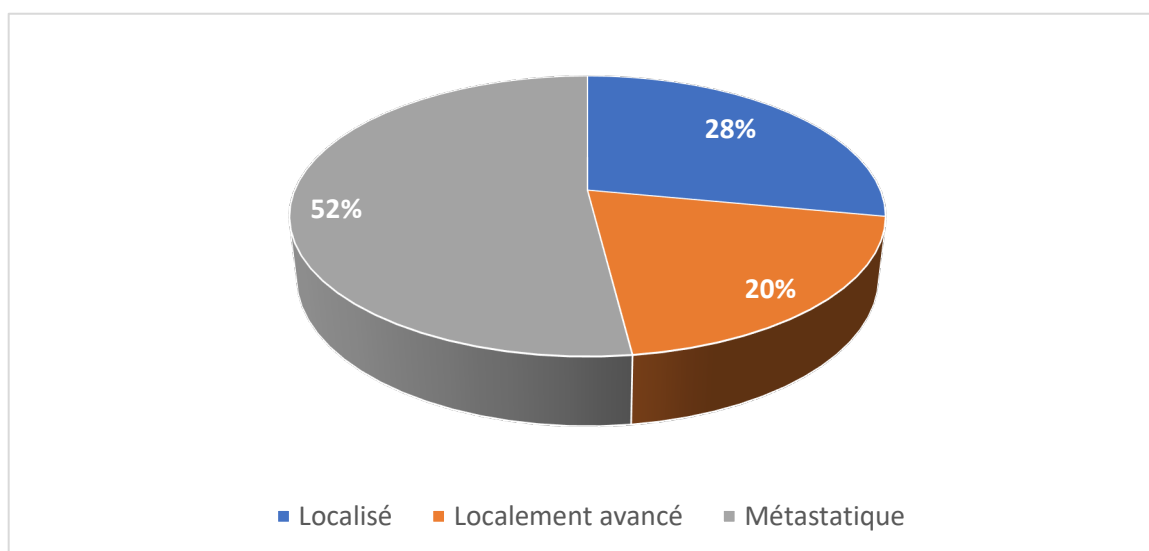


Figure 32 : Répartition selon le stade du bilan d'extension

2. Répartition des métastases :

Parmi les 25 patients de notre étude, 10 présentaient des métastases pulmonaires, ce qui correspond à 40 %.

- Les métastases osseuses étaient présentes chez 8 patients parmi les 25 de notre étude, représentant ainsi 32 %.
- Des métastases ganglionnaires ont été observées chez 2 patients, soit 8 %. Tandis qu'une métastase cérébrale a été constatée chez un patient, soit 4 %.
- Le bilan d'extension n'a révélé aucune métastase hépatique chez tous les patients.

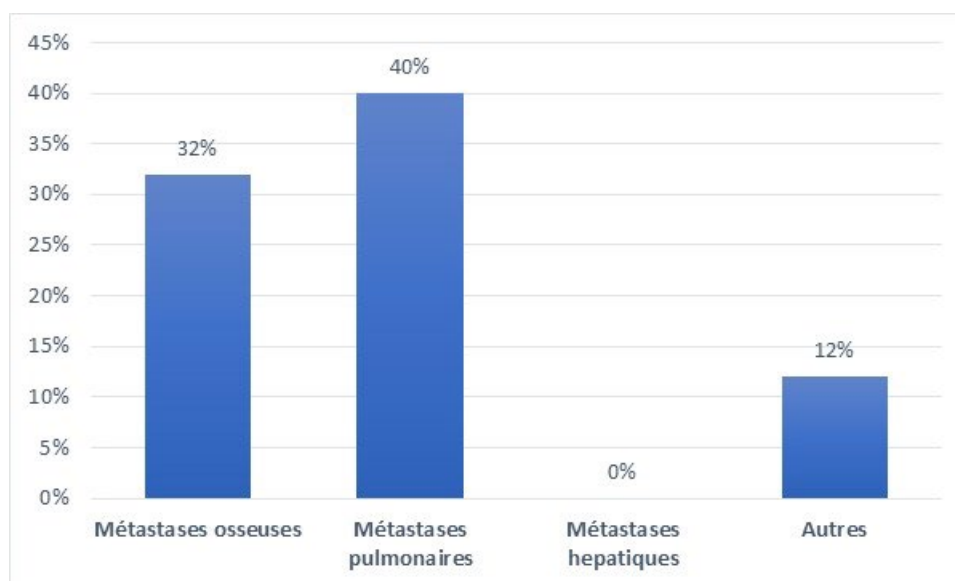


Figure 33 : Répartition selon les métastases

V. Classification TNM :

Pour la classification de nos patients nous avons appuyé sur la classification TNM de l'AJCC version 2017 (Annexe 4).

A. La taille tumorale (T) :

Les résultats montrent que 28% des cas sont classés en tant que T1, 44% en tant que T2, et 28% en tant que T3 pour l'ensemble des sarcomes osseux.

71,42% des ostéosarcomes étaient des tumeurs T1 et T2 (35,71% pour chacun), alors que 54,55% des sarcomes d'Ewing étaient des tumeurs T2.

Tableau III : répartition des cas en fonction de la taille tumorale

	T1		T2		T3	
	n	%	n	%	n	%
OS	5	35,71	5	35,71	4	28,58
SE	2	18,18	6	54,55	3	27,27
Total	7	28	11	44	7	28

B. Les adénopathies (N) :

Chez 23 patients, soit 92% de l'effectif, une tumeur N0 a été identifiée. Seulement 2 patients de l'ensemble de série (8%) présentaient une tumeur N1 qui avaient un sarcome d'Ewing.

Tableau IV : répartition des cas en fonction de la présence des adénopathies

	N0		N1	
	n	%	n	%
OS	14	100	Aucun malade	0
SE	9	81,82	2	18,18
Total	23	92	2	8

C. Métastases (M) :

48% des patients avaient une tumeur classée M0, tandis que 16% présentaient une classification M1a. 36% des patients étaient classés M1b.

Les ostéosarcomes étaient les tumeurs les plus fréquemment métastatiques au niveau pulmonaire, comme indiqué dans le Tableau V.

Tableau V : répartition des cas en fonction de la présence des métastases

	M0		M1a		M1b	
	n	%	n	%	n	%
OS	7	50	3	21,43	4	28,57
SE	5	45,45	1	9,1	5	45,45
Total	12	48	4	16	9	36

D. Classification en stades :

Le stade de la maladie a été déterminé selon le « stage grouping » de l'AJCC (American Joint Commission on Cancer), 2017 (Annexe 4). En considérant toutes les catégories anatomopathologiques :

- 4% des patients étaient au stade Ia

- 12% était au stade Ib

- 4% étaient au stade IIa

- 16% étaient au stade IIb

- 12% étaient au stade III

- 16% étaient au stade IVa

- 36% étaient au stade IVb

Le Tableau VI représente la répartition des types histologiques en fonction du stade tumoral. 28,58% des ostéosarcomes sont au stade IVb, et 42,86% pour le stade Ib et Iva (21,43% chacun). Tandis que 45,45% des sarcomes d'Ewing (SE) sont au stade IVb, 27,27% au stade IIb.

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

	Ia		Ib		IIa		IIb		III		IVa		IVb	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OS	1	7,14	3	21,43	1	7,14	1	7,14	1	7,14	3	21,43	4	28,58
SE	-	-	-	-	-	-	3	27,27	2	18,18	1	9,1	5	45,45
Total	1	4	3	12	1	4	4	16	3	12	4	16	9	36

VI. Bilan préthérapeutique :

A. BILAN BIOLOGIQUE :

1. LDH :

Parmi nos 25 patients, 11 ont effectué le dosage de la LDH, soit 44% de notre échantillon. Parmi ceux-ci, l'analyse était négative pour 6 d'entre eux, représentant 54,5 %, tandis que chez les 5 autres, l'analyse était positive, soit 45,5 %.

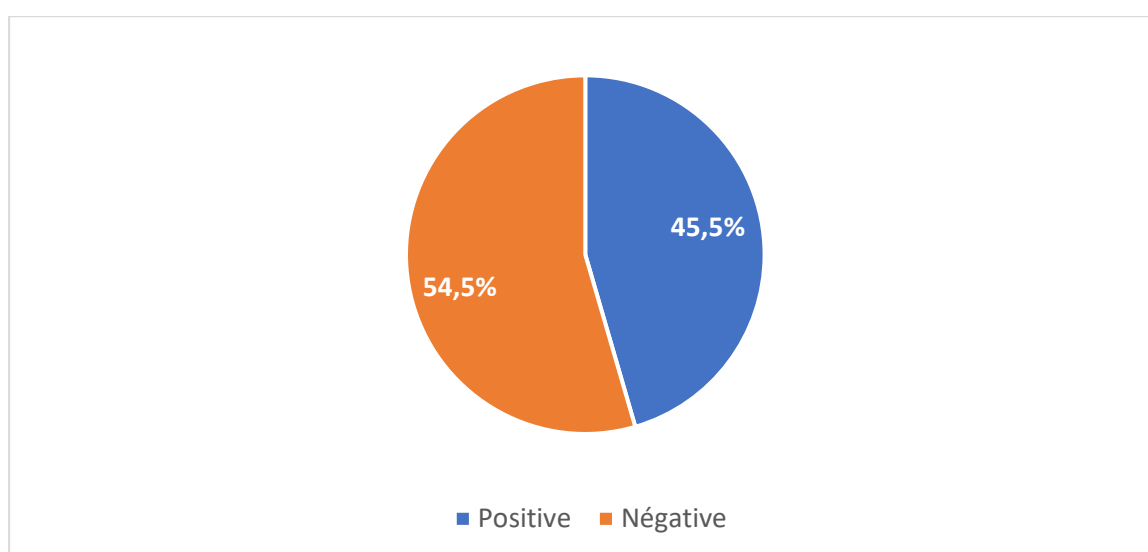


Figure 34 : Répartition selon le résultat de la LDH

2. Phosphatase alcaline :

Parmi nos 25 patients, 17 ont réalisé le dosage de la PAL représentant 68% de notre étude. Parmi ceux-ci, l'analyse était négative pour 7 d'entre eux, représentant 41 %, tandis que chez les 10 autres, l'analyse était positive, soit 59 %.

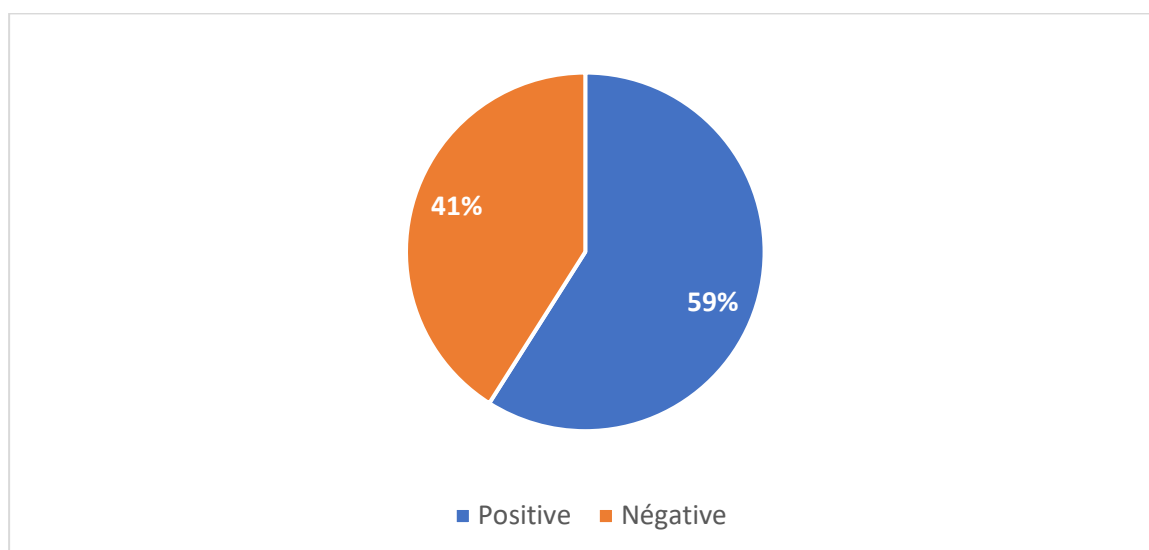


Figure 35 : Répartition selon le résultat de la PAL

B : Echographie transthoracique (ETT) :

L'ETT a été demandé chez tous les patients.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. PEC initiale discutée en RCP :

10 patients ont fait l'objet d'une discussion lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) représentant ainsi 40 % de l'échantillon.

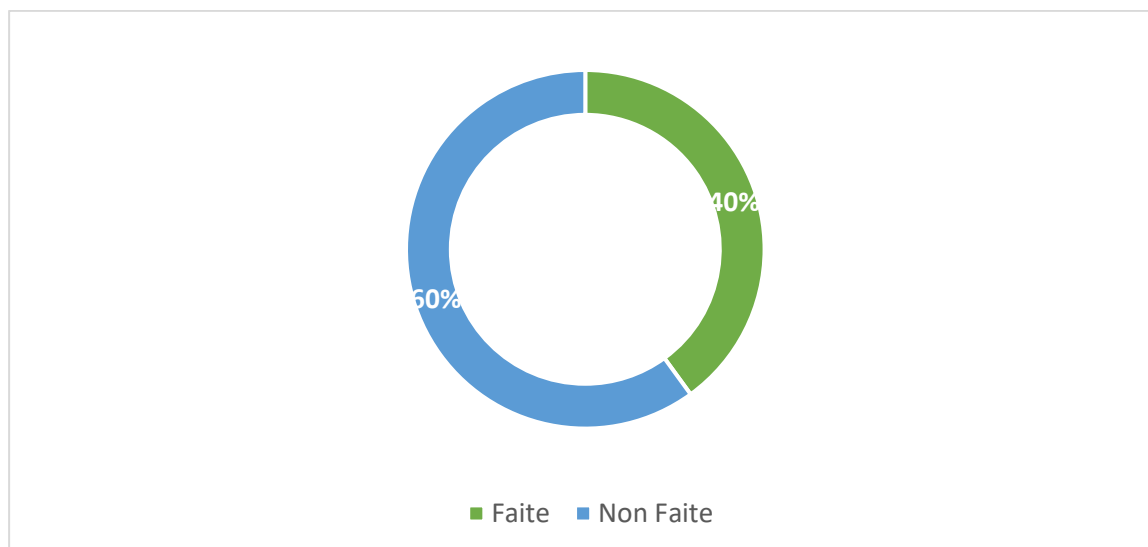


Figure 36 : Répartition selon la discussion initiale en RCP

B. Chimiothérapie néoadjuvante :

Tous nos patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

1 : Type de chimio :

Ostéosarcome :

Les patients atteints d'ostéosarcome au nombre de 14 ont reçu ces molécules : Doxorubicine, Cisplatine, Ifosfamide et Gemcitabine selon les protocoles suivants :

- API-AI : était indiqué chez 8 patients, soit 57,15% (6 patients ayant le stade localisé et 2 patients ayant le stade métastatique).
- AI : était indiqué chez 1 patients, soit 7,14% (stade métastatique).

- AP : était indiqué chez 4 patients, soit 28,57% (1 seul patient avait un stade localisé et 3 patients avaient un stade métastatique).
- Gemcitabine : était indiqué chez 1 patients, soit 7,14% (stade métastatique).

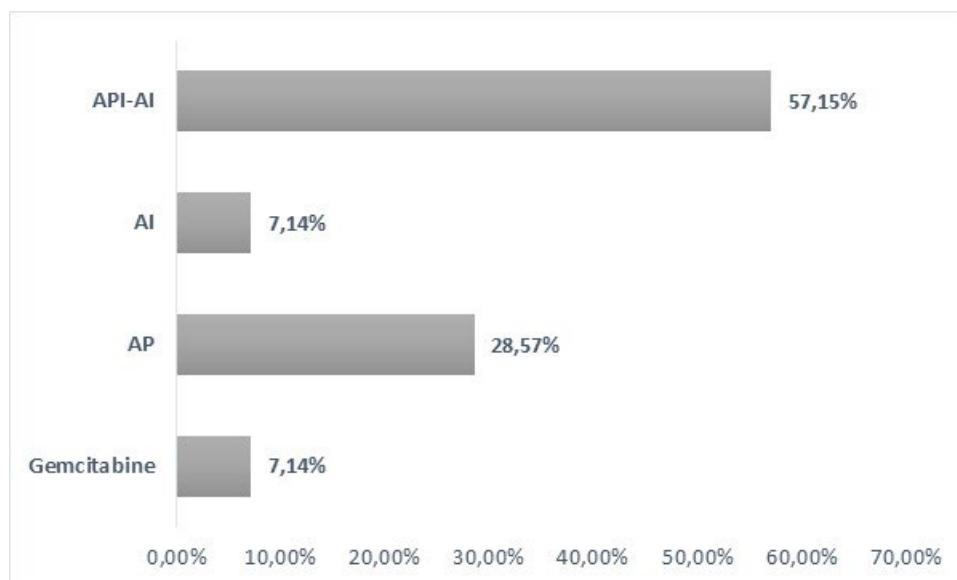


Figure 37 : Répartition selon le protocole néoadjuvant utilise en cas d'Ostéosarcome

Sarcome d'Ewing :

11 patients présentant le sarcome d'Ewing ont été traités avec ces molécules : vincristine, actinomycine, cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicine et étoposide selon les protocoles suivants :

- VAC-IE : était indiqué chez 8 malades, soit 72,73% (4 patients avaient un stade localisé et 4 patients avaient un stade métastatique).
- VAC : était indiqué chez 1 malades, soit 9,09% (stade métastatique).
- VIDE : était indiqué chez 1 malades, soit 9,09% (stade localisé).
- AI : était indiqué chez 1 malades, soit 9,09% (stade métastatique).

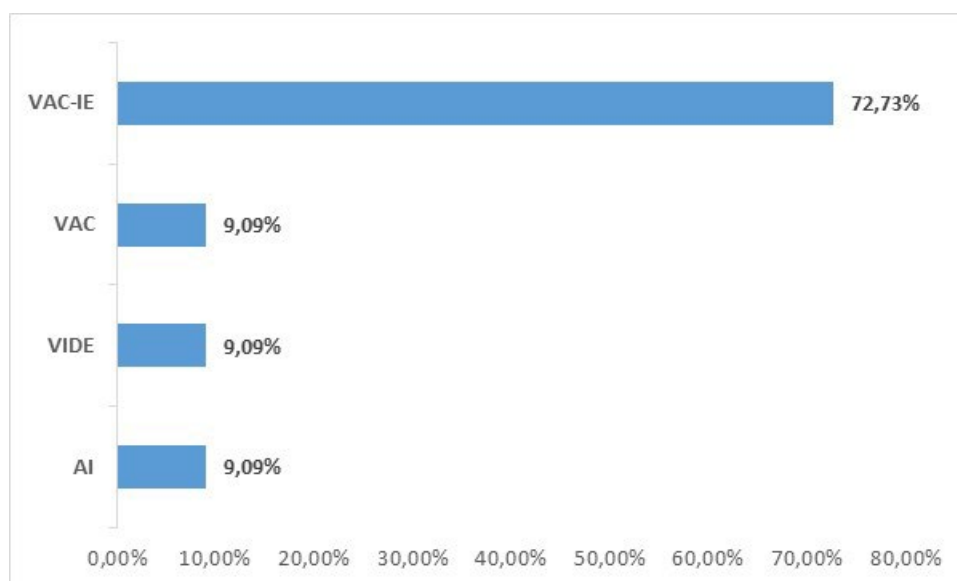


Figure 38 : Répartition selon le protocole néoadjuvant utilisé en cas de Sarcome d'Ewing

2 : Durée de la chimiothérapie néoadjuvante :

La plupart de nos patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie dans une période s'étalant de 3 à 6 mois, et ceci pour 10 patients, soit 41,67 %.

8 patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie dans une fourchette allant de 6 mois à 1 an, représentant ainsi 33,33 % de l'échantillon.

Les patients qui ont reçu la chimiothérapie dans un délai inférieur à 3 mois sont au nombre de 4 soit 16,67%.

En revanche, seulement 2 patients, représentant 16,67 % de l'échantillon, ont reçu leur chimiothérapie dans un délai supérieur à 1 an.

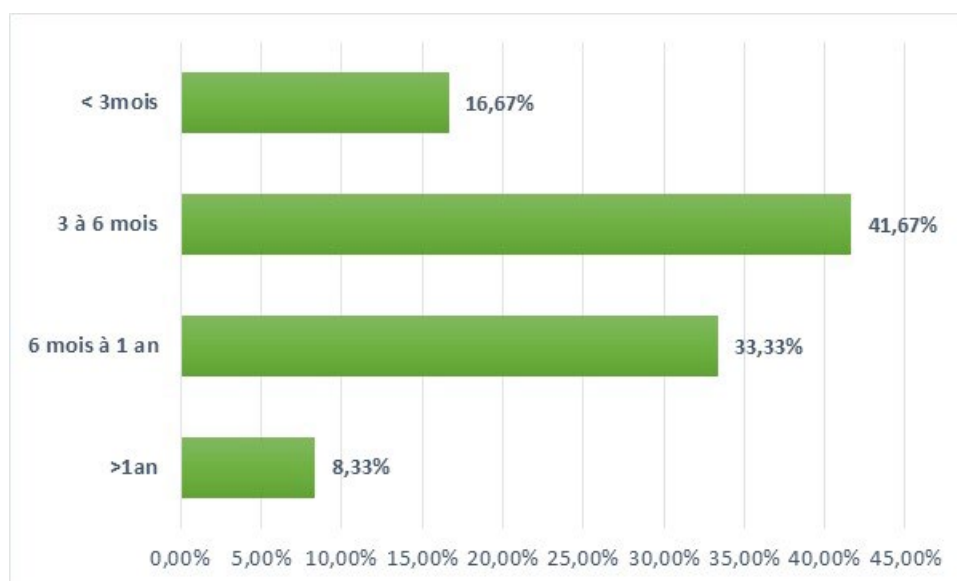


Figure 39 : Répartition des intervalles entre la première et la dernière cure

3 : GCSF :

Sur les 25 patients que nous avons étudiés, 16 d'entre eux, soit 64 %, ont reçu des GCSF.

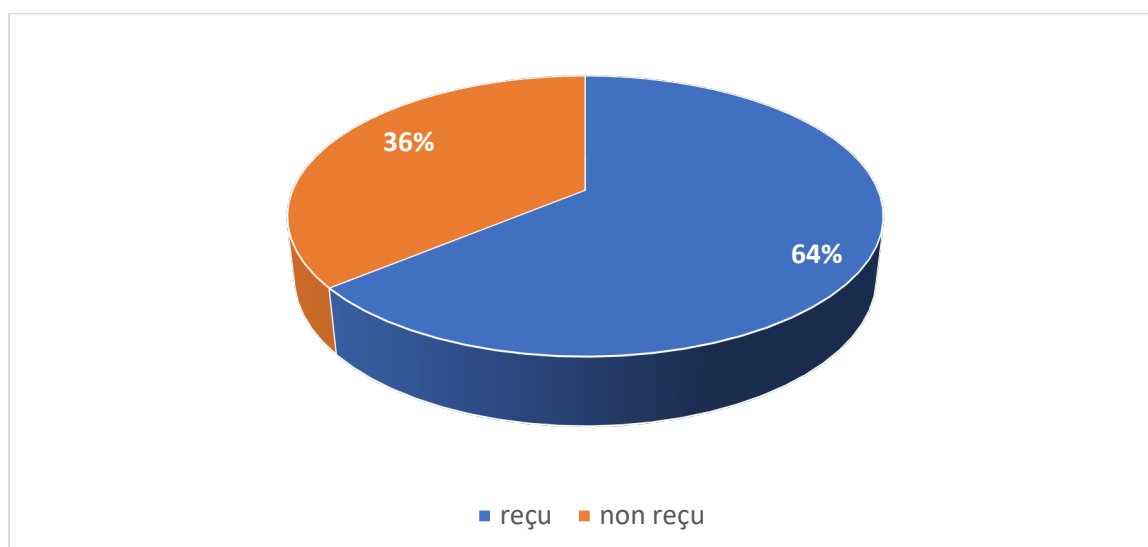


Figure 40 : Répartition des patients ayant reçu le GCSF.

4 : Nombres de cures :

Ostéosarcome :

Dans notre série, 64,3% des patients ont reçu entre 3 et 5 cures de chimiothérapie.

Les cures suivantes : 2 cures, 6 cures, 7 cures, 16 cures et 17 cures ont été reçues chacun pour un seul patient.

Le nombre minimum de cures reçue par malade est 2, tandis que le maximum est 17. La moyenne du nombre de cure reçue par chaque malade est de 6,07. La figure 41 illustre la répartition des patients en fonction du nombre de cures de CHT reçues.

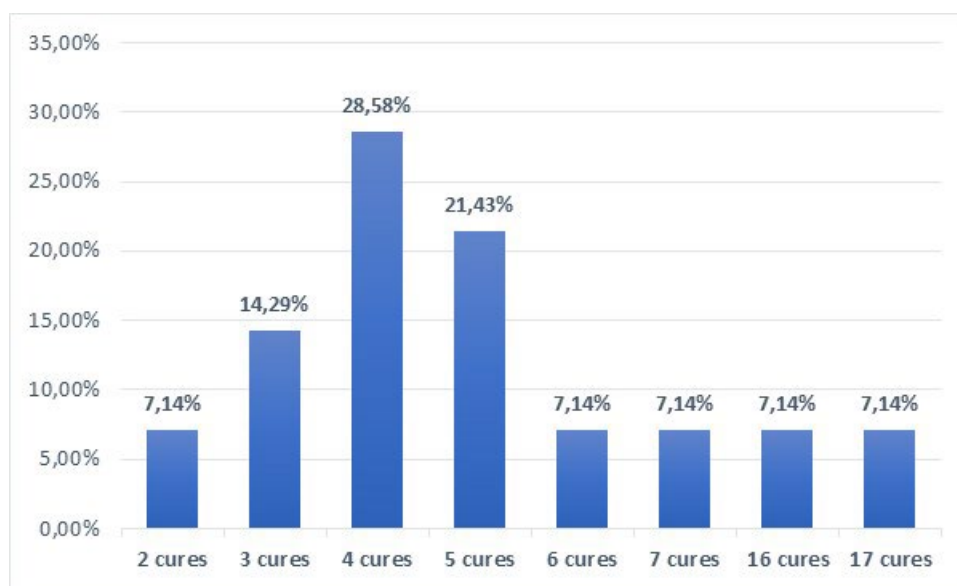


Figure 41 : Répartition des patients atteints d'ostéosarcome en fonction du nombre de cures de CHT reçues

Sarcome d'Ewing :

Dans notre étude, la majorité des patients ont reçus respectivement 8 cures de chimiothérapie chez 4 malades (36,37%) et 6 cures de chimiothérapie chez 3 malades (27,27%).

La moyenne du nombre de cure reçues par chaque malade est de 6,18. La Figure 42 représente la distribution des patients en fonction du nombre de cures de chimiothérapie reçues.

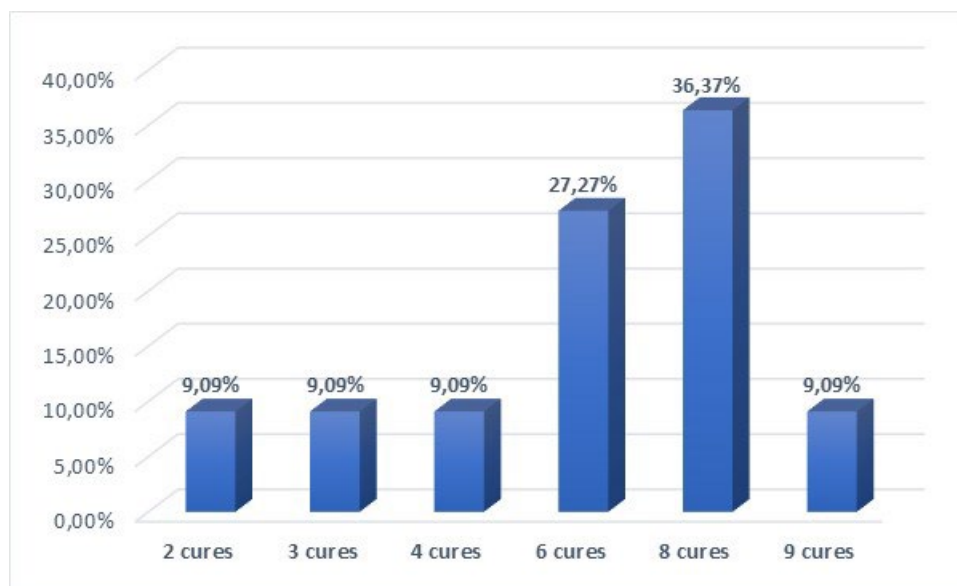


Figure 42 : Répartition des patients atteints de sarcome d'Ewing en fonction du nombre de cures de CHT reçues.

5 : Complications de la chimiothérapie :

5.1. Effets secondaires de la chimiothérapie :

Ostéosarcome :

Dans notre série, les effets secondaires liés à la chimiothérapie comprennent :

1. L'anémie : Chez 13 malades, soit 92,86%.
2. La thrombopénie : Chez 2 malades, soit 14,28%.
3. La neutropénie : Chez 10 malades, soit 71,43%.
4. La neutropénie fébrile : Chez 1 malades, soit 7,14%.
5. Vomissement : Chez 12 malades, soit 85,71%.
6. La diarrhée : Chez aucun malade.
7. L'insuffisance rénale : Chez 2 malades, soit 14,28%.

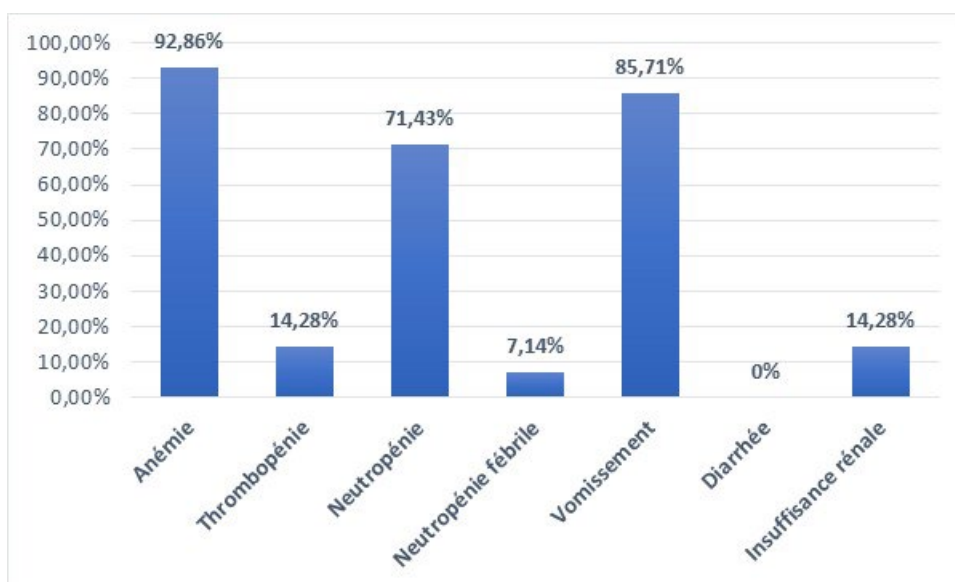


Figure 43 : Répartition selon les effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints d'ostéosarcome.

Sarcome d'Ewing :

Dans notre série, les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont :

1. L'anémie : Chez 4 malades, soit 36,36 %.
2. La thrombopénie : Chez aucun malade.
3. La neutropénie : Chez 5 malades, soit 45,45%.
4. La neutropénie fébrile : Chez 1 malade, soit 9,09 %.
5. Vomissement : Chez 4 malades, soit 36,36%.
6. La diarrhée : Chez aucun malade.
7. L'insuffisance rénale : Chez aucun malade.

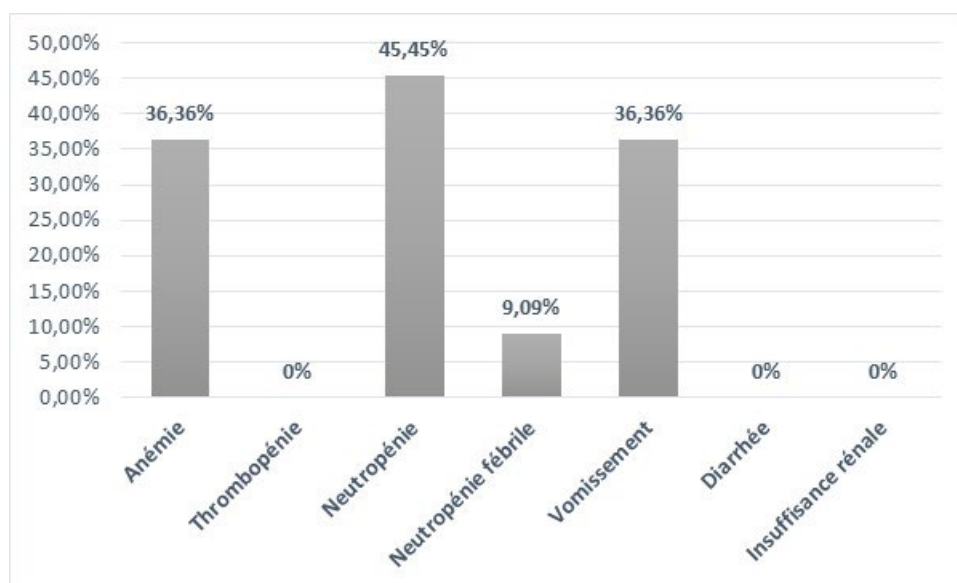


Figure 44 : Répartition selon les effets secondaires de la chimiothérapie chez les patients atteints de sarcome d'Ewing.

5.2 Les grades des effets secondaires :

Ostéosarcome :

Dans notre étude, l'anémie et la thrombopénie ont été classées en trois grades, présentant des proportions variables de gravité. Plus spécifiquement, l'anémie de grade 2 est la plus fréquente, tandis que la thrombopénie de grade 2 et 3 partagent une proportion équivalente.

Il est pertinent de noter que la neutropénie est souvent de gravité modérée à sévère, avec une proportion de cas légère. En revanche les trois-quarts de vomissements sont de gravité légère.

**Tableau VII : Répartition selon les grades des effets secondaires de la
chimiothérapie de l'ostéosarcome.**

Complications	Fréquence	Grade	Fréquence	Pourcentage
Anémie	92,86%	1	3	23,08%
		2	8	61,54%
		3	2	15,38%
Thrombopénie	14,28%	2	1	50%
		3	1	50%
		1	2	20%
Neutropénie	71,43%	2	2	20%
		3	3	30%
		4	3	30%
Vomissement	85,71%	1	9	75%
		2	3	25%

Sarcome d'Ewing :

Dans notre étude, on note que l'anémie est surtout de gravité modérée représentant les trois-quarts, avec une petite proportion de gravité sévère.

La neutropénie a été classée en 4 grades avec une prédominance pour les cas modérés et une petite proportion de cas sévères. Les vomissements ont été de grade 2 et 3 présentant les deux une proportion similaire.

**Tableau VIII : Répartition selon les grades des effets secondaires de la
chimiothérapie de sarcome d'Ewing.**

Complications	Fréquence	Grade	Fréquence	Pourcentage
Anémie	36,36%	2	3	75%
		3	1	25%
Neutropénie	45,45%	3	4	80%
		4	1	20%
Vomissement	36,36%	1	2	50%
		2	2	50%

5.3 Report de cure pour toxicité :

Ostéosarcome :

7 malades atteints d'ostéosarcome ont dû reporter leur cure en raison de la toxicité ce qui représente la moitié (50%).

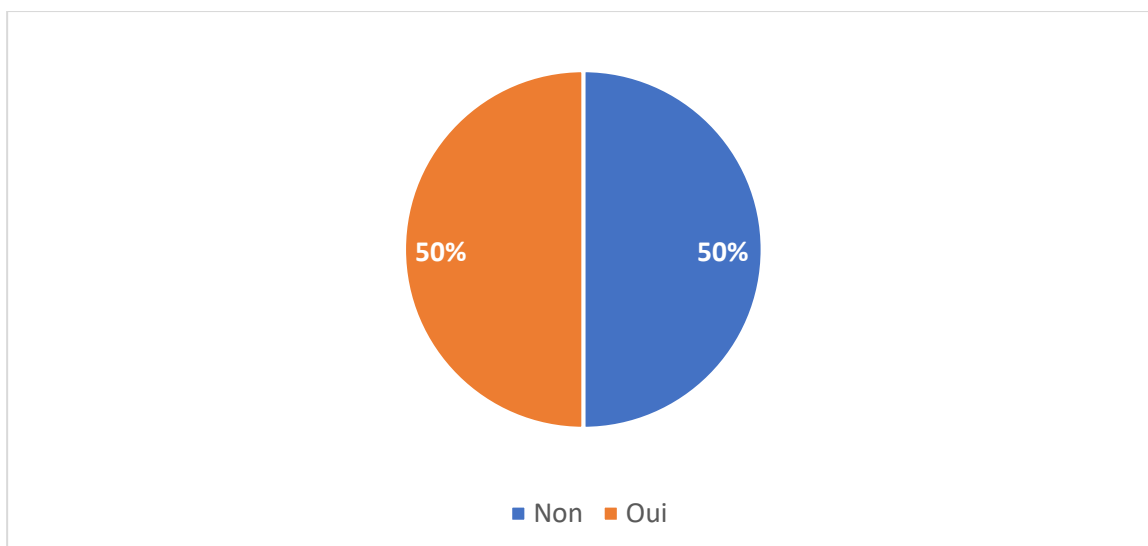


Figure 45 : Répartition des patients selon le report de cure pour toxicité

Sarcome d'Ewing :

Dans notre étude, 4 des 11 patients atteints de sarcome d'Ewing, soit 36,36 %, ont dû reporter leur cure en raison de la toxicité.

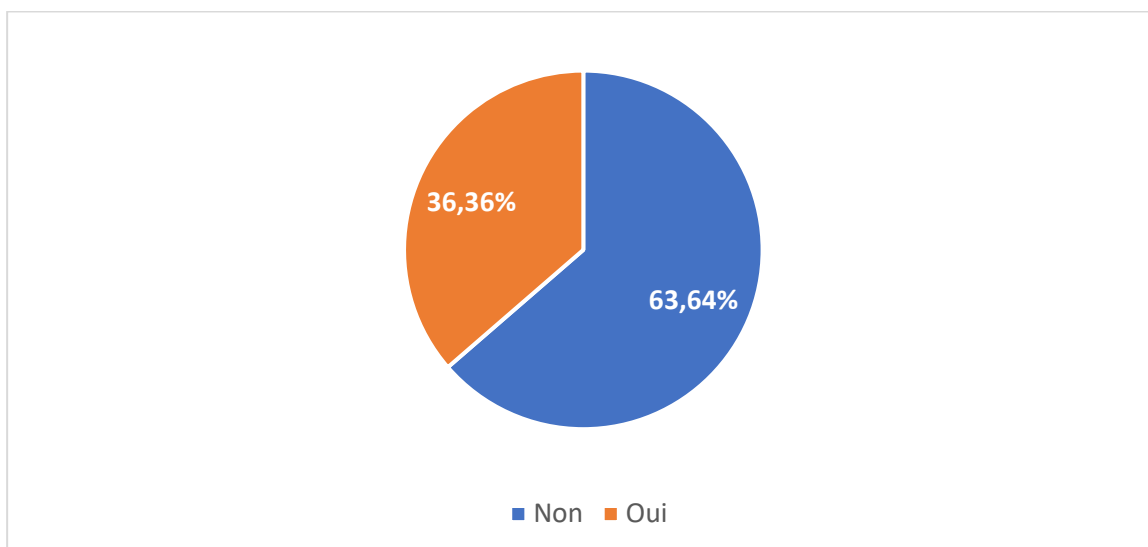


Figure 46 : Répartition des patients selon le report de cure pour toxicité

5.4 Hospitalisation pour toxicité :

Ostéosarcome :

Dans notre étude, seuls 3 patients ont nécessité une hospitalisation, représentant ainsi 21,43 % :

2 patients ont bénéficié de la transfusion à raison de l'anémie grade 3.

1 patient a été hospitalisé car il avait une neutropénie fébrile.

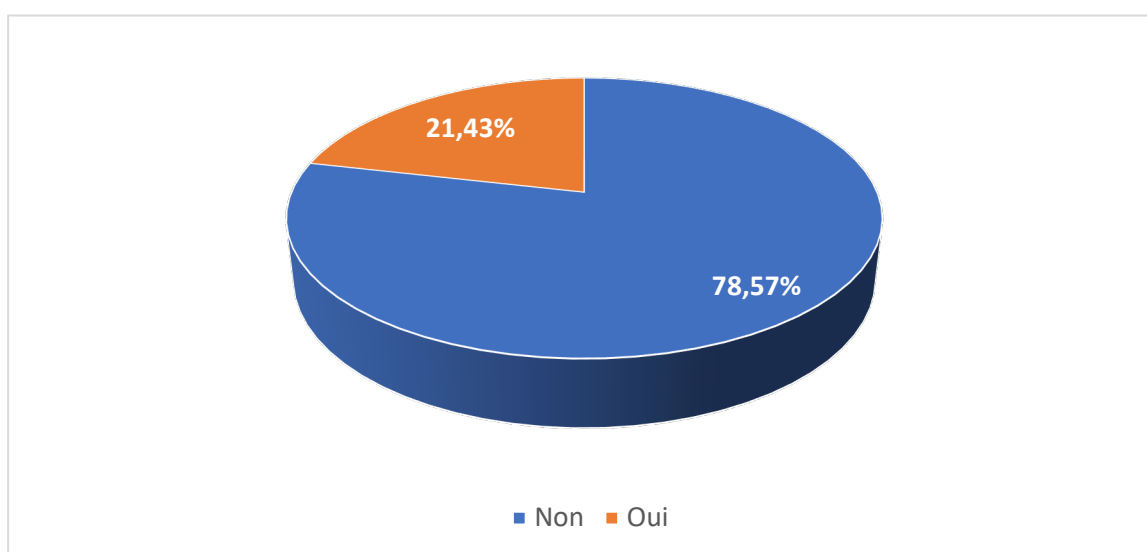


Figure 47 : Répartition selon l'hospitalisation pour toxicité.

Sarcome d'Ewing :

Dans notre étude, un seul patient a nécessité une hospitalisation en raison de la neutropénie fébrile.

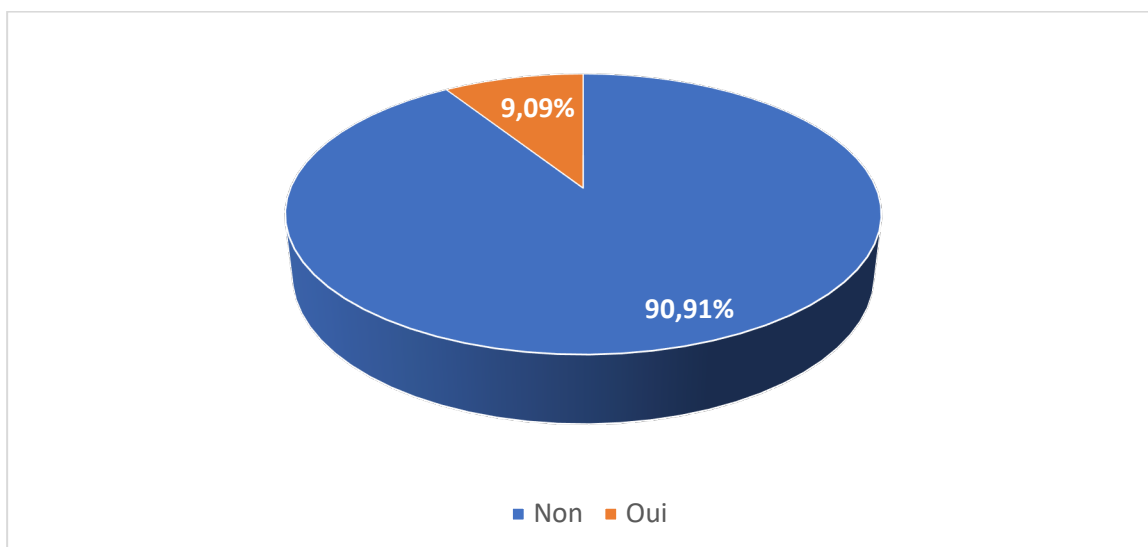


Figure 48 : Répartition selon l'hospitalisation pour toxicité.

5.5 Réduction de dose :**Ostéosarcome :**

La réduction de dose a été envisagée pour 2 patients, soit 14,29%.

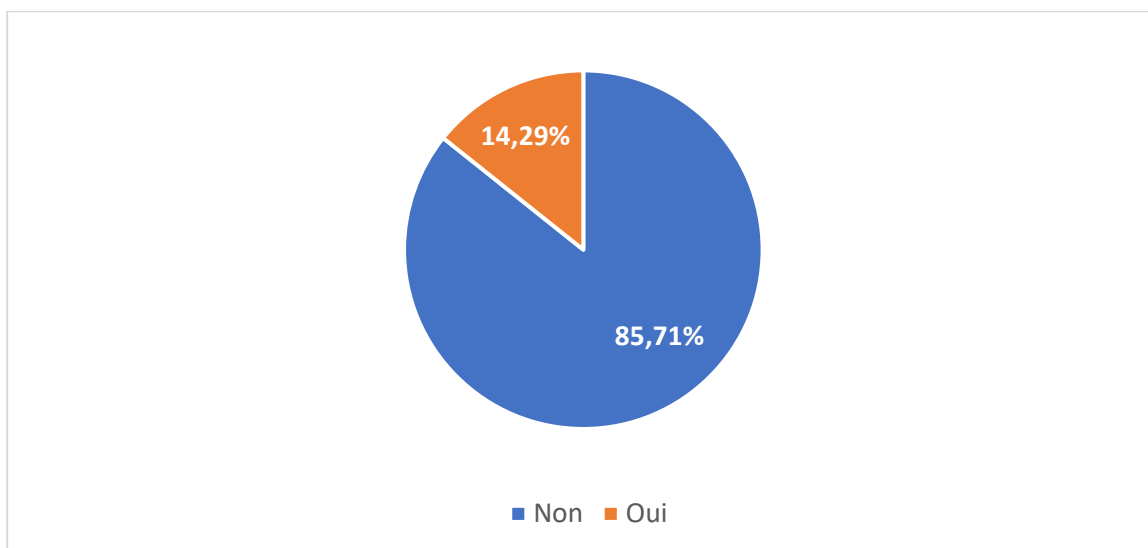


Figure 49 : Répartition des patients selon la réduction de dose

Sarcome d'Ewing :

La réduction de dose a été envisagée pour 1 patient, représentant ainsi près de 9%.

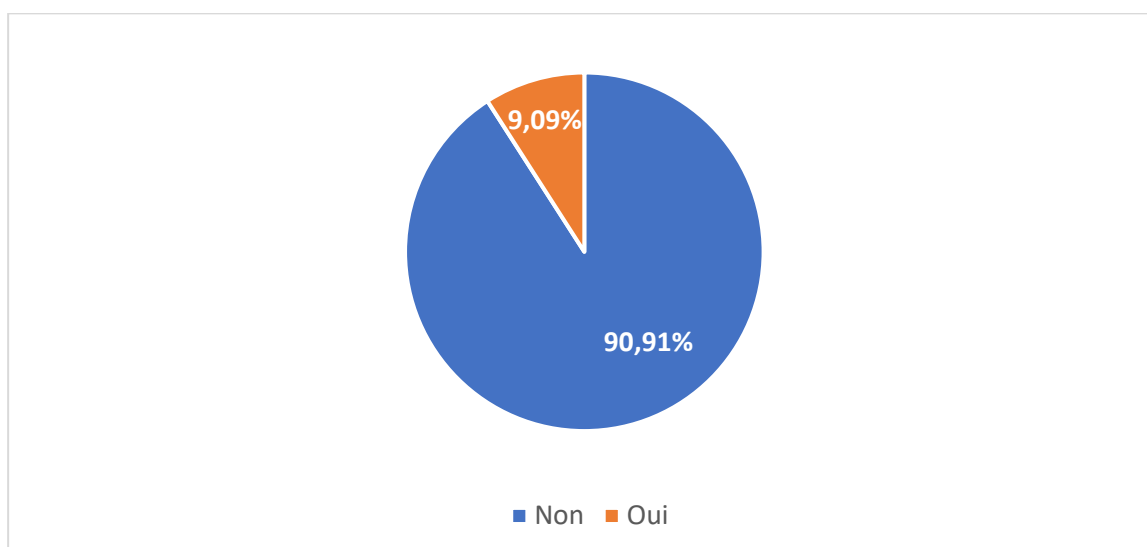


Figure 50 : Répartition des patients selon la réduction de dose

5.6 Dose Dense :

Ostéosarcome :

La Dose Dense est près de 28% des patients.

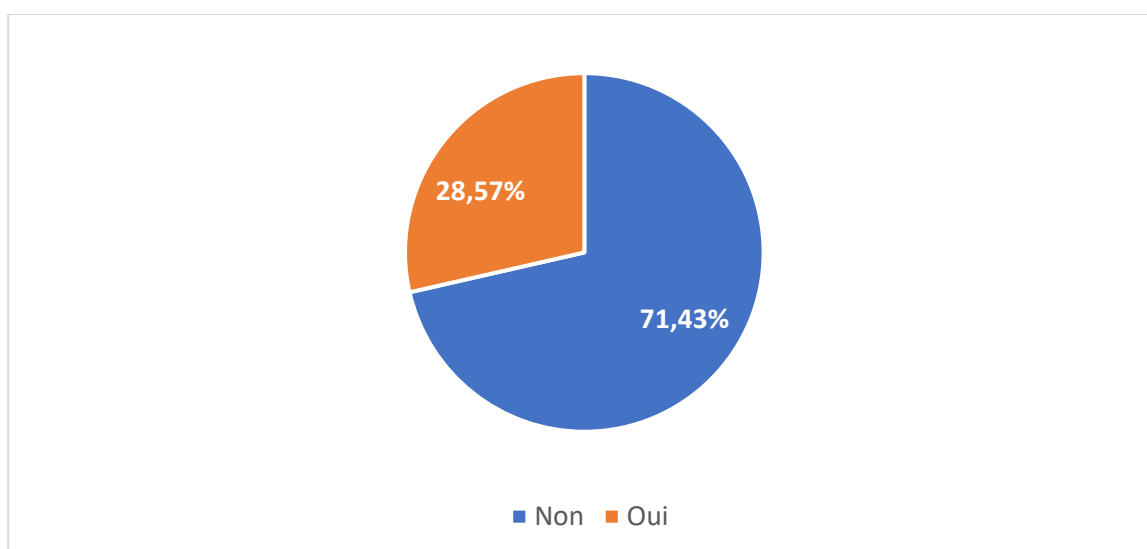


Figure 51 : Répartition des patients selon la Dose Dense.

Sarcome d'Ewing :

La Dose Dense est absente chez tous les patients atteints de sarcome d'Ewing.

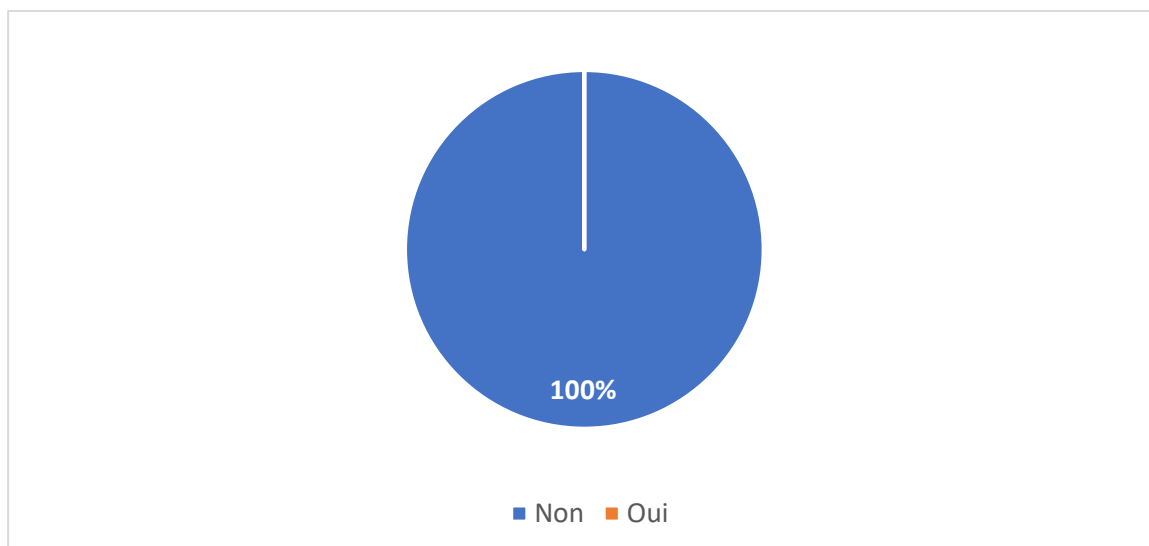


Figure 52 : Répartition des patients selon la Dose Dense.

C. Réponse à la chimiothérapie :

1. la réponse clinique

Ostéosarcome :

Dans notre étude, l'amélioration clinique était particulièrement marquée, caractérisée par la régression de la douleur et de la masse tumorale, ainsi que l'amélioration des signes inflammatoires.

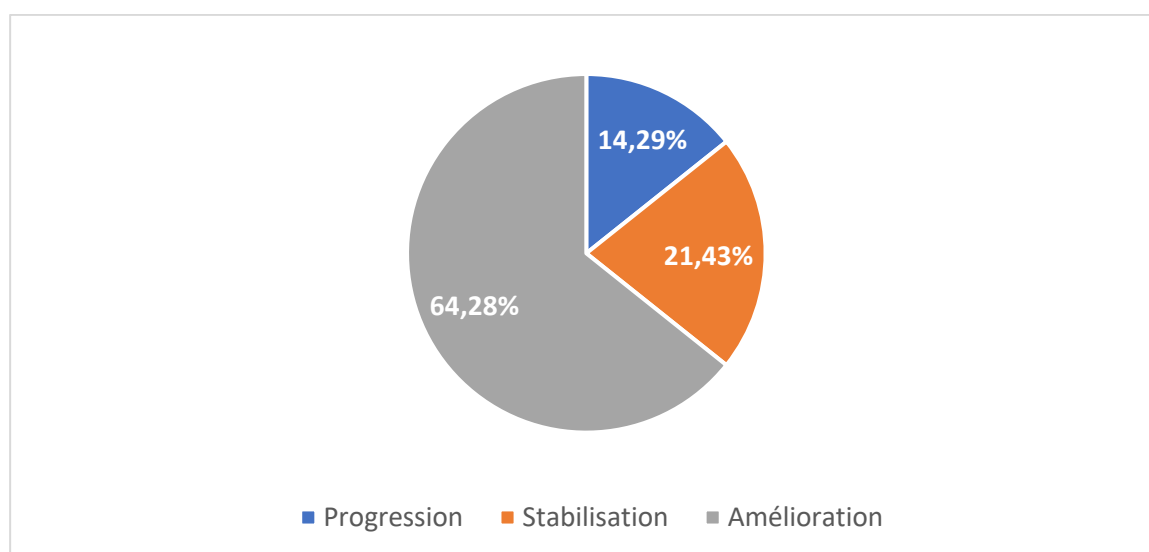


Figure 53 : Répartition en fonction de la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante.

Sarcome d'Ewing :

Dans notre étude, une amélioration clinique significative a été observée, se manifestant par la réduction de la douleur et de la masse tumorale, ainsi que par l'amélioration des signes inflammatoires.

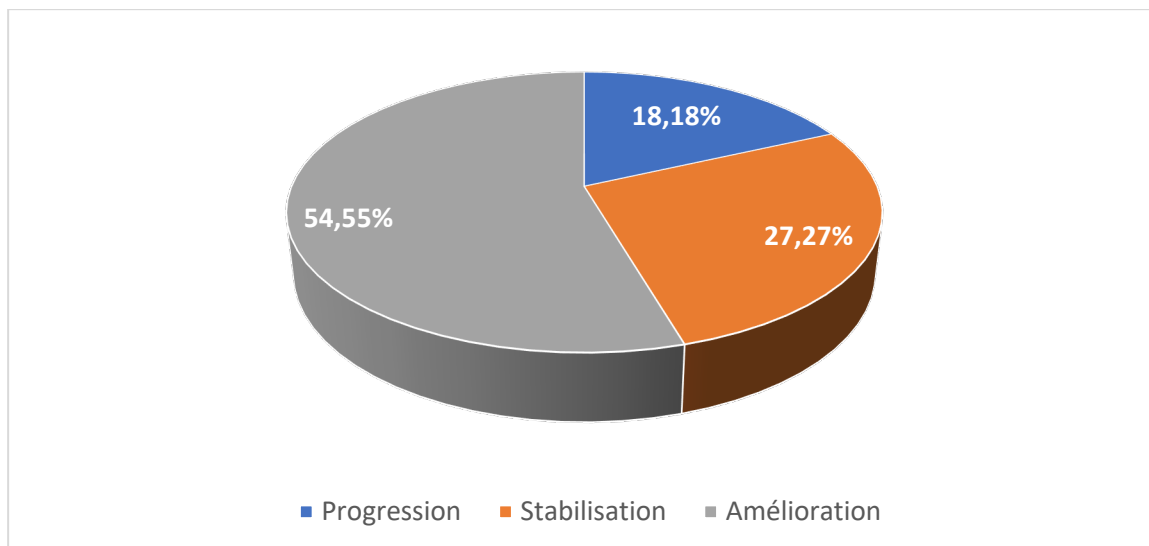


Figure 54 : Répartition en fonction de la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante.

2. La réponse radiologique :

Ostéosarcome :

Chacun des patients a bénéficié d'une IRM d'évaluation après la chimiothérapie. On observe une réponse partielle de la taille tumorale chez 14,29 % des cas. Une stabilisation a été constatée chez 28,57 % des patients, tandis que 57,14% ont présenté une progression.

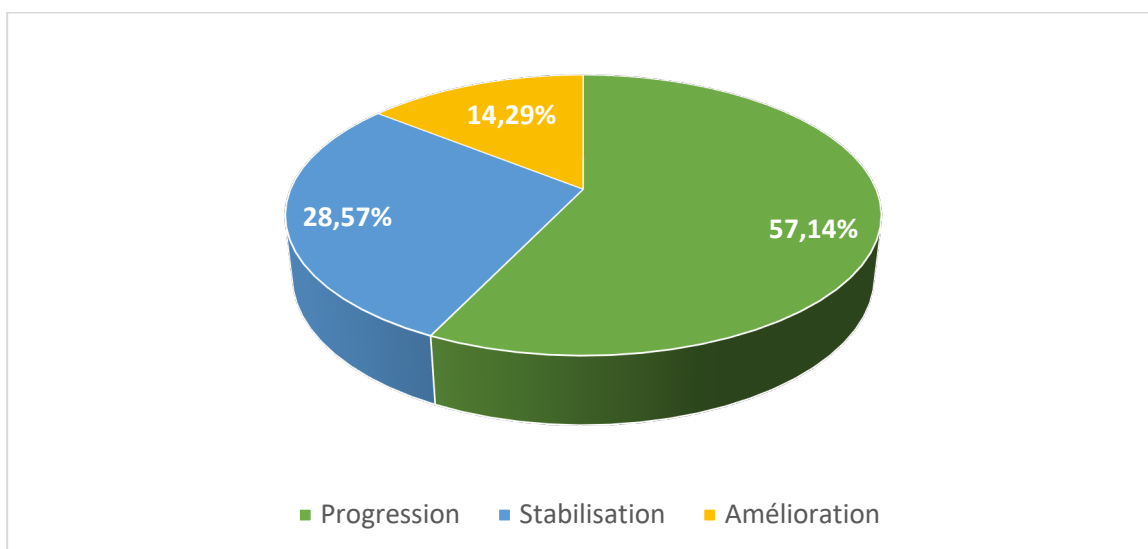


Figure 55 : Répartition en fonction de la réponse radiologique à la chimiothérapie néoadjuvante

Sarcome d'Ewing :

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie d'évaluation en post chimiothérapie. La majorité des patients, soit 45,46 %, présentent une stabilisation, suivie de l'amélioration radiologique observée chez 36,36 %. Une progression radiologique n'a été constatée que chez 18,18 % des patients.

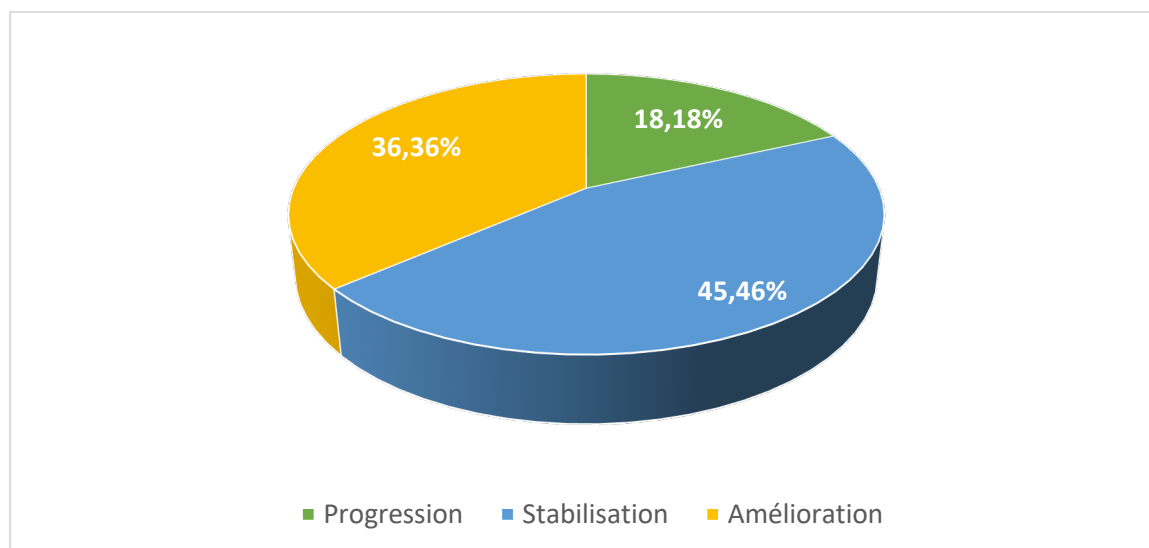


Figure 56 : Répartition en fonction de la réponse radiologique à la chimiothérapie néoadjuvante.

D. Chirurgie :**1 : Méthodes chirurgicales :**

Dans notre série, 9 patients étaient éligibles à une chirurgie, représentant 36 % des cas (Figure 57). Parmi eux, 1 patient atteint d'ostéosarcome de tibia distal de haut grade a subi une amputation trans tibial. Une désarticulation de la hanche a été recommandée pour une patiente atteinte d'un ostéosarcome de fémur distal. Les autres modalités chirurgicales ont été réparties comme suit :

- Résection prothèse massive pour 4 malades : qui a compris une résection du fémur distal avec reconstruction par une prothèse massive dans 2 cas. Une résection de tibia proximal avec reconstruction par une prothèse massive chez 1 cas atteint d'ostéosarcome. Et une prothèse totale de l'humérus pour un cas d'ostéosarcome ostéoblastique de haut grade

- Résection segmentaire : de la diaphyse tibiale pour un cas présentant un sarcome d'Ewing.
- Résection avec mise en place d'un Spacer en ciment : 2 résections avec mise en place d'un Spacer en ciment à cause de manque de prothèse ont été faites.
- Une résection de l'humérus proximal : chez une patiente présentant un sarcome d'Ewing au niveau de l'humérus proximal.
- Une résection du fémur distal.
- Il est à noter que le traitement conservateur à base d'ostéosynthèse par enclouage Centro médullaire a été également réalisé chez les 2 patients (22,22%) qui ont fait la résection segmentaire de la diaphyse tibiale et la résection du fémur distal avec mise en place d'un Spacer en ciment.

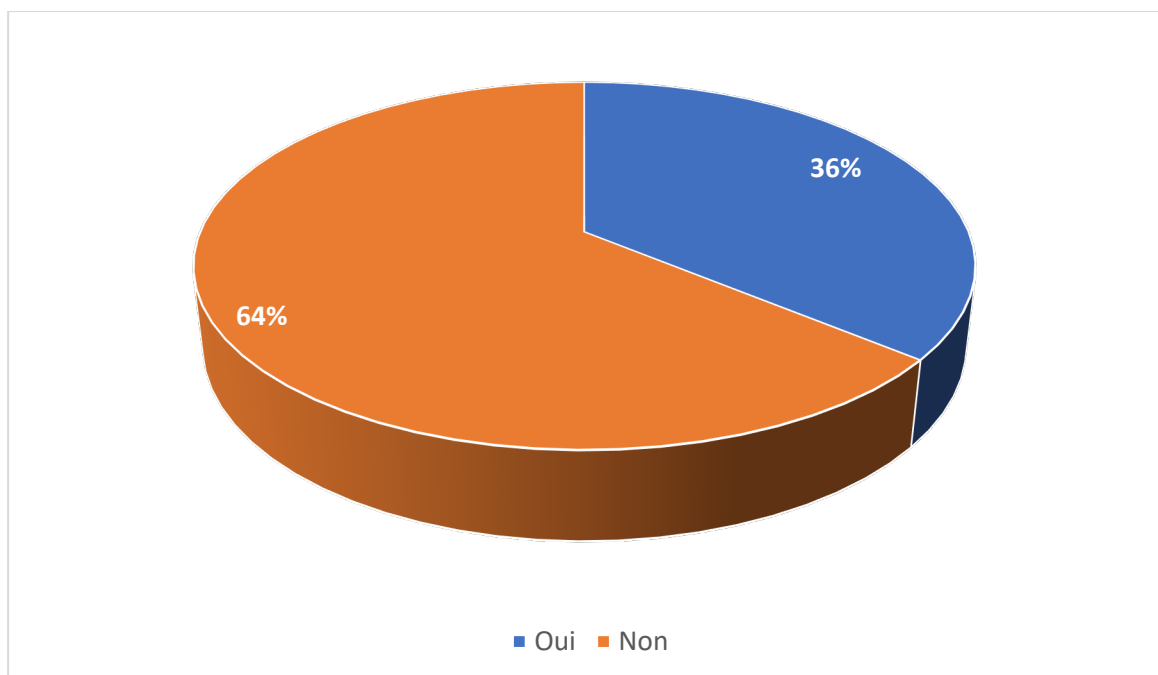


Figure 57 : Répartition des patients en fonction du traitement chirurgical



Figure 58 : Résection large d'un ostéosarcome de fémur distal par la même voie d'abord de la biopsie, et puis une reconstruction par une prothèse massive

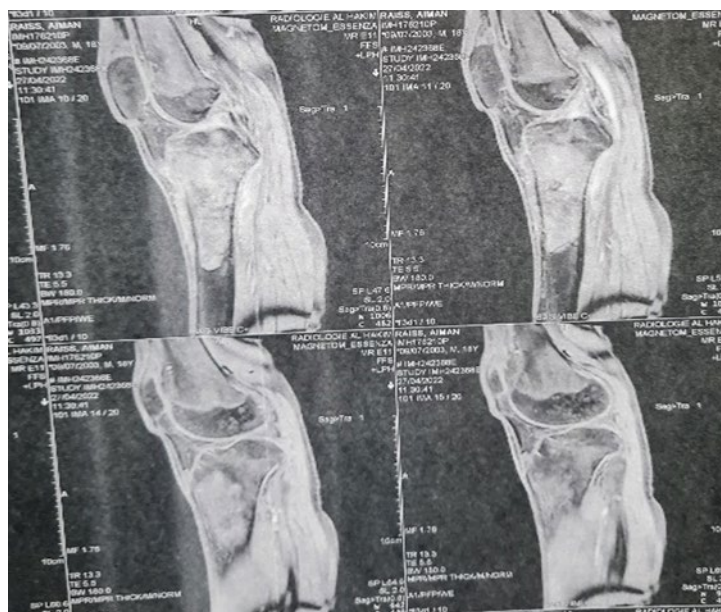


Figure 59 : Résection large d'un ostéosarcome de tibia proximal

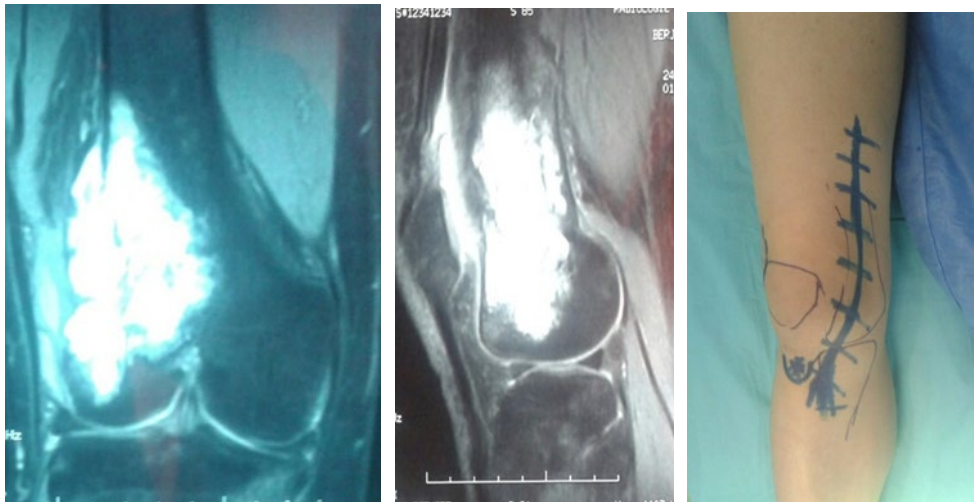


Figure 60 : Résection de fémur distal avec mise en place d'un Spacer en ciment associé à une ostéosynthèse par enclouage Centro médullaire.

2 : La taille tumorale :

La taille tumorale n'était signalée que chez 7 malades.

La taille tumorale des différents pièces opératoires de l'ostéosarcome est la suivante : 4,5cm pour 2 patients, 6,3cm, 8cm, 14,5cm.

Pour le sarcome d'Ewing la taille tumorale chez 2 patients était la suivante : 1,2cm et 3cm.

3: Réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante :

Ostéosarcome :

On note que parmi nos 7 malades ayant fait la chirurgie de l'ostéosarcome, 4 sont des mauvais répondeurs (Huvos 1 et 2) à la chimiothérapie néoadjuvante soit 57,14%.

En revanche 3 malades représentant ainsi 42,86% sont des bons répondeurs (Huvos 3) à la chimiothérapie néoadjuvante.

Il est important d'indiquer que personne n'a le Huvos 4.

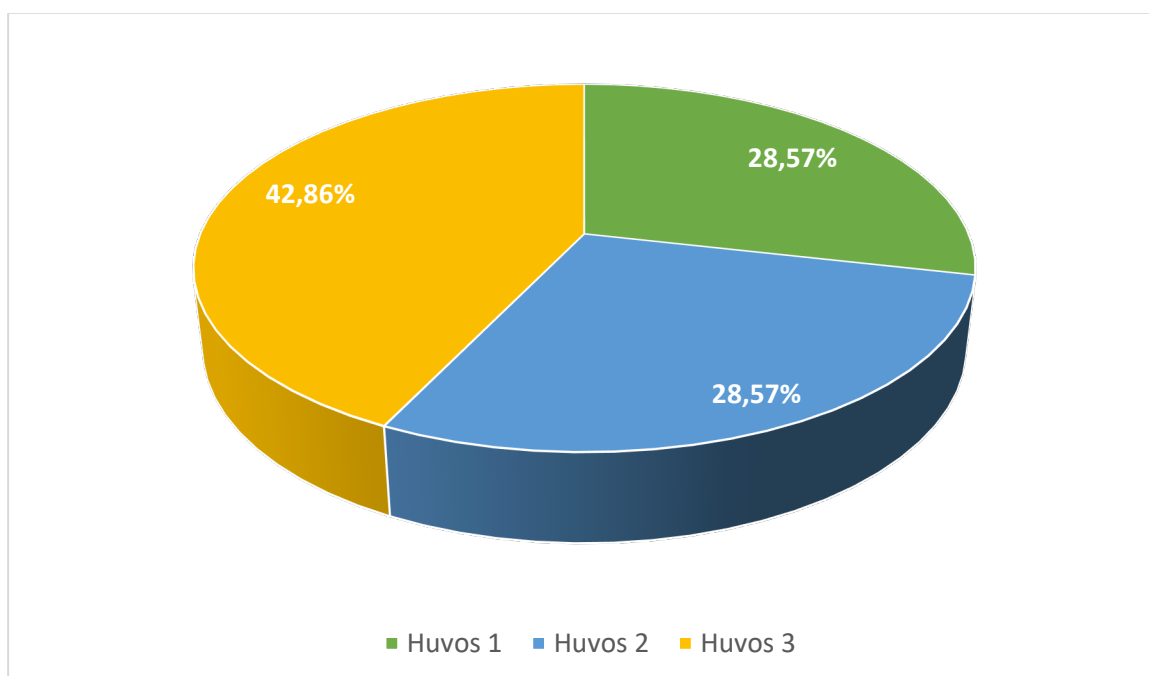


Figure 61 : Répartition selon la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante.

Sarcome d'Ewing :

1 malade est un bon répondeur à la chimiothérapie néoadjuvante, soit 50%.

1 malade est un mauvais répondeur à la chimiothérapie néoadjuvante, soit 50%.

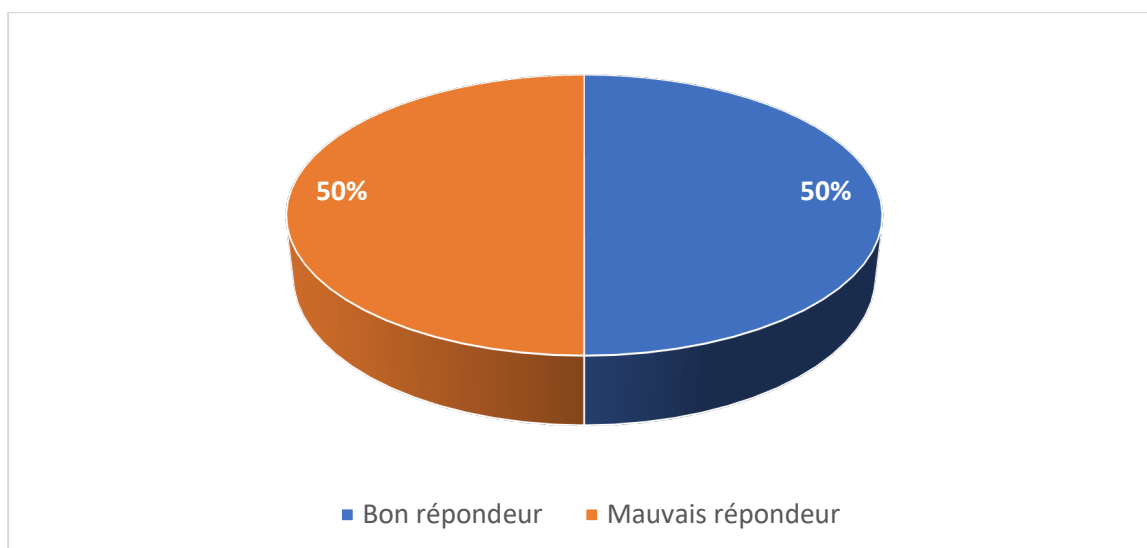


Figure 62 : Répartition selon la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante.

4 : Les marges d'exérèse :

Le type de résection R0 était la majorité de nos patients opérées avec un total de 7 cas, soit 77,78%. Tandis que la résection R1 n'était présente que chez 2 malades (22,22%)

Il est important de noter que personne n'a eu une résection R2.

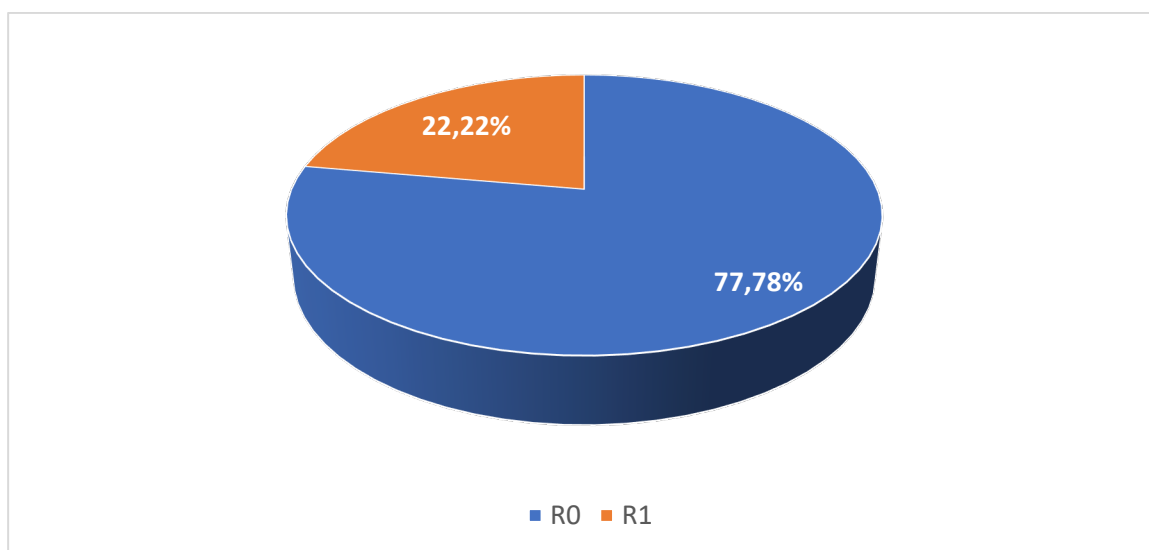


Figure 63 : Répartition des patients selon le type de résection.

E. Chimiothérapie adjuvante :

Ostéosarcome :

7 malades ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

La majorité des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante de type IE avec un total de 4 cas (57,14%).

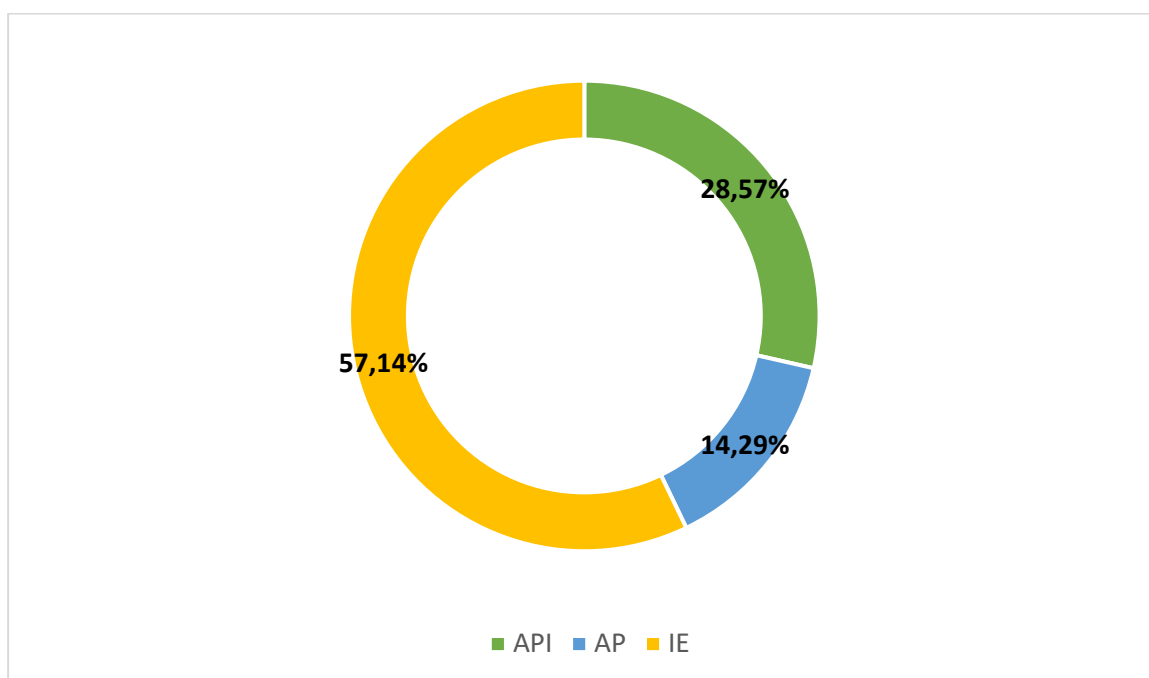


Figure 64 : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie adjuvante.

Sarcome d'Ewing :

Parmi les deux patients opérés pour un sarcome d'Ewing, seul un patient a reçu une chimiothérapie adjuvante de type VAC-IE.

F. La radiothérapie :

Dans notre série 9 patients ont reçu une radiothérapie, soit 36%.

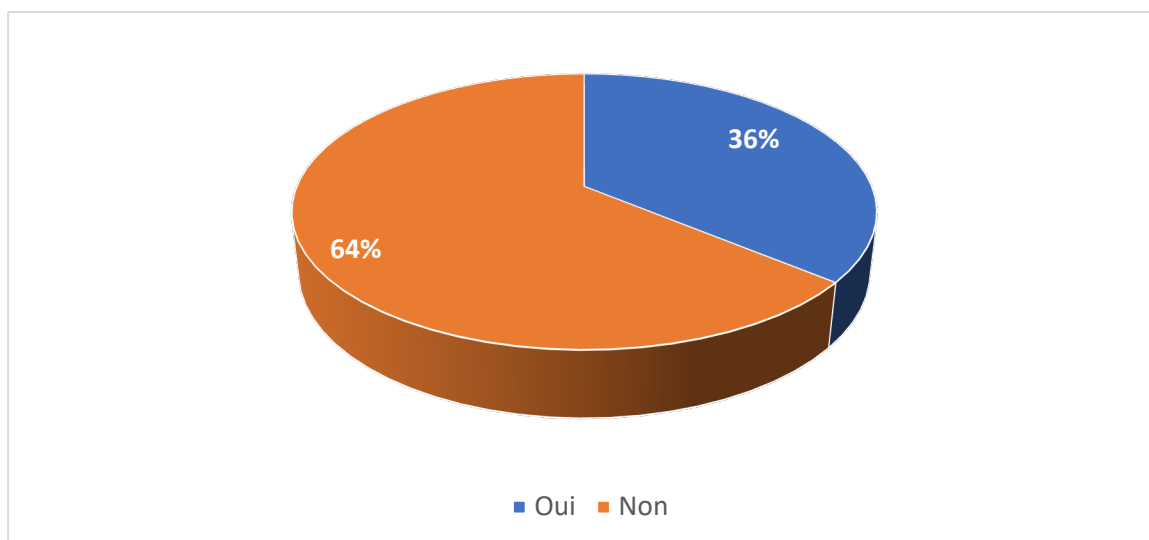


Figure 65 : Répartition des patients selon la radiothérapie.

1 : Indications et buts

L'indication de la radiothérapie curative était pour 4 malades, soit 44,44%.

Elle a été indiquée à but palliatif ou symptomatique chez 55,56% des cas, principalement dans un but décompressif chez 60% des cas et dans un but antalgique dans 40% des cas.

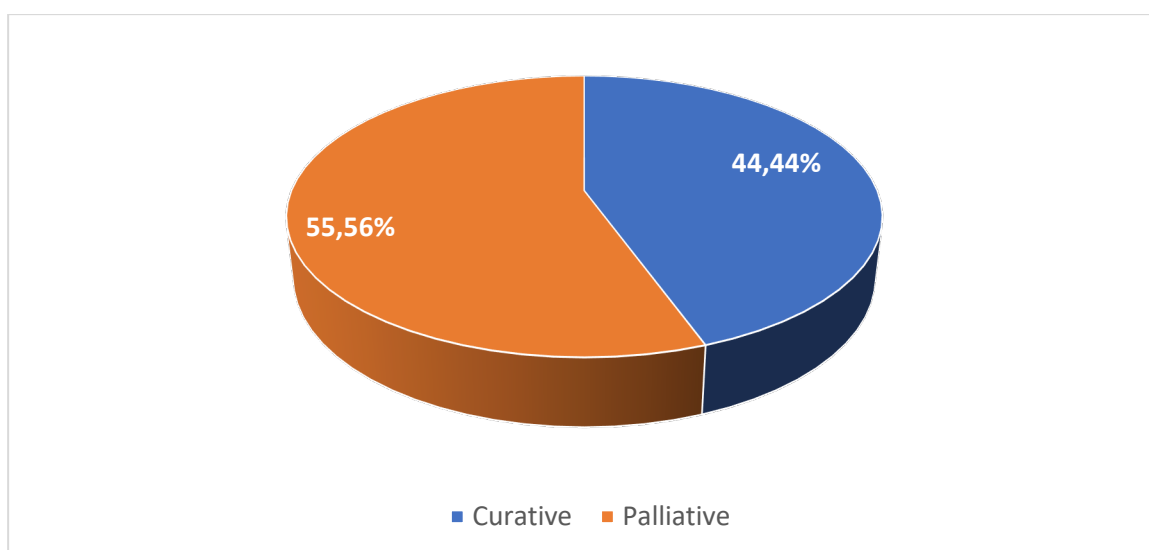


Figure 66 : Répartition en fonction des indications de la radiothérapie.

2 : Localisation :

La radiothérapie a été effectuée :

Au niveau fémoral : chez 4 malades, soit près de 44%.

Au niveau iliaque : chez 2 malades, soit près de 22%.

Au niveau vertébral : chez 2 malades, soit près de 22%.

Au niveau huméral : chez 1 malade, soit près de 11%.

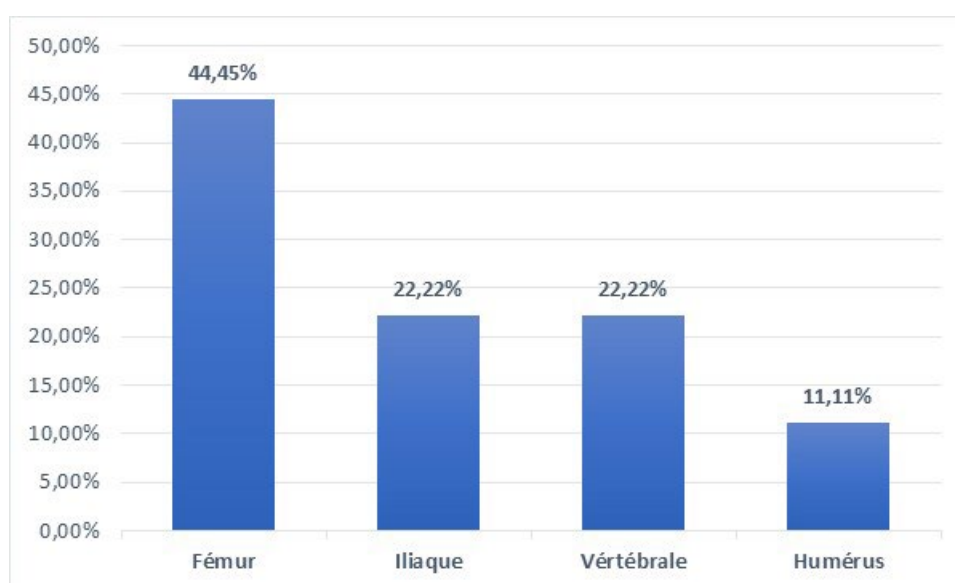


Figure 67 : Répartition en fonction des localisations de la radiothérapie

3 : Dose totale :

3 malades (33,33%) ont reçu une dose palliative de 20 Gy qui représente la dose majoritaire dans notre série.

2 malades (22,22%) ont reçu également une dose palliative de 30 Gy et 46 Gy.

Les doses curatives suivantes : 13 Gy, 54 Gy, 60 Gy, 66 Gy ont été indiqués chacun chez 1 seul malade (44,44%).

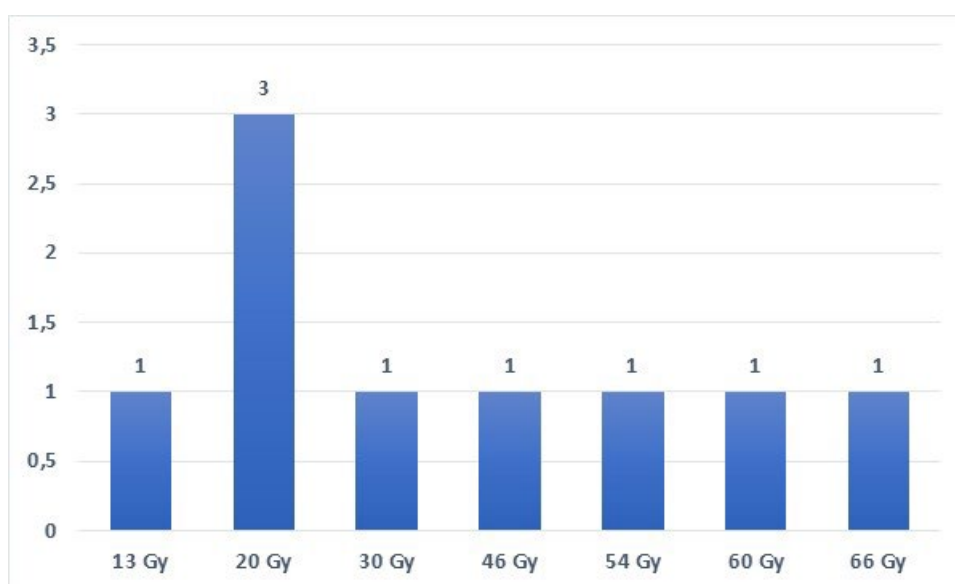


Figure 68 : répartition des cas en fonction des doses totales

VIII. Rechute :

Dans notre série, 11 malades ont fait une rechute, soit 44% (figure 69). 7 cas étaient ostéosarcome (63,64%) et 4 étaient un sarcome d'Ewing (36,36%).

Parmi les 3 malades environ 27% (soit 3 malades) ont reçu un traitement de rechute de deuxième ligne.

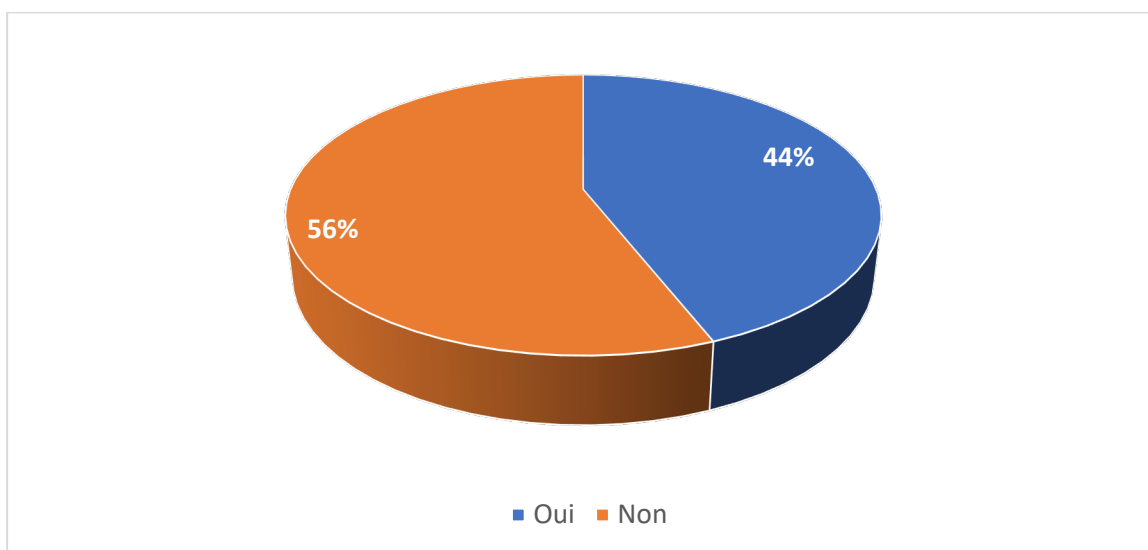


Figure 69 : Répartition des patients selon la rechute

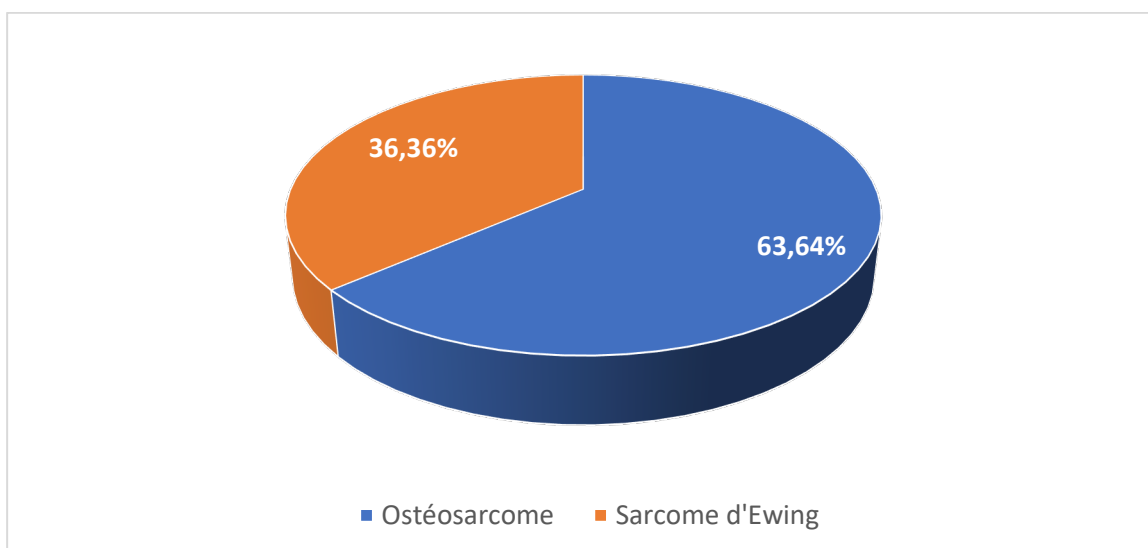


Figure 70 : Répartition des patients ayant la rechute selon le type histologique.

A. Type de chimiothérapie :

Ostéosarcome :

5 patients ont reçu le Gemcitabine+ Docétaxel (71,43%).

2 seul patient (28,57%) a reçu le protocole IE (Ifosfamide+ Etoposide).

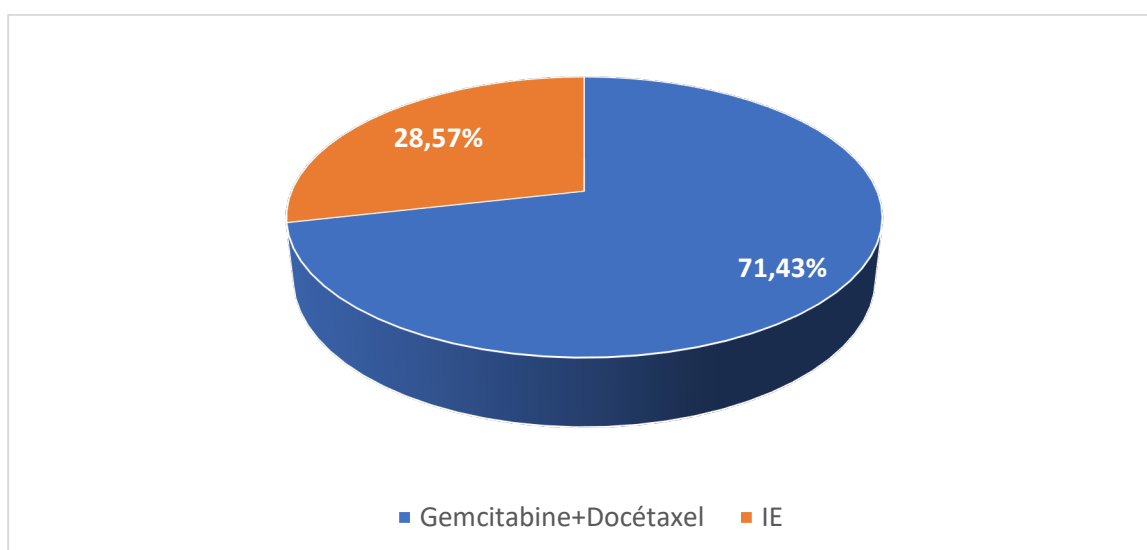


Figure 71 : Répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie

Sarcome d'Ewing :

Les protocoles suivants ont été reçu chacun par un seul patient :

Gemcitabine+ Docétaxel (25%)

IE associant Ifosfamide et Etoposide (25%)

VAC associant vincristine, actinimycine, cyclophosphamide (25%)

Le protocole associant Irinotécan et témozolomide (25%)

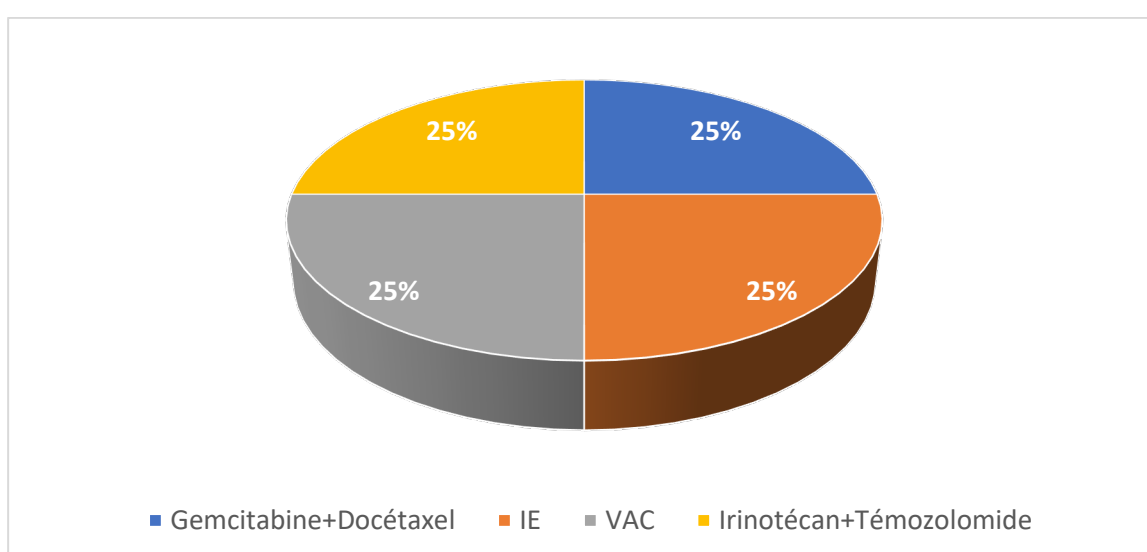


Figure 72 : Répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie

B. Evaluation radiologique après la troisième cure C3 :

Parmi les 11 patients ayant fait une rechute, 8 d'entre eux ont reçu plus de 3 cures.

La majorité des patients ont présenté une réponse partielle à la chimiothérapie, soit 37,5 % avec un nombre de 3.

La progression et la stabilité à la chimiothérapie ont été présentés chacun par 2 patients (25%).

Un seul patient qui a présenté une réponse complète (12,5%).

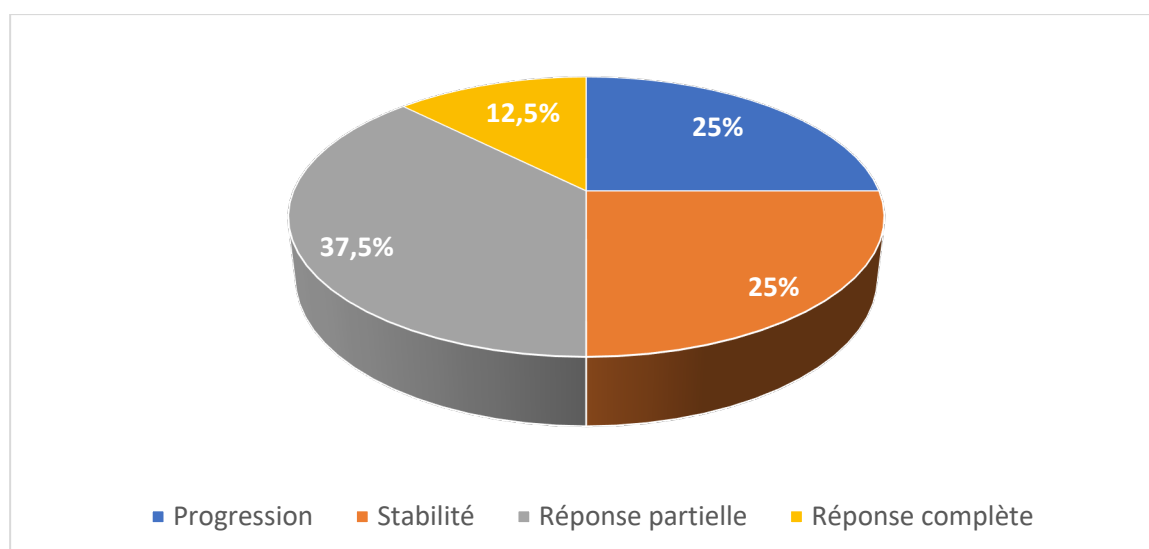


Figure 73 : Répartition des cas en fonction de l'évaluation radiologique après C3.

IX. Evolution :

- Dans notre étude (figure 74) :
 - 13 malades ont eu un bon contrôle lors de la dernière consultation (52%).
 - 9 malades sont décédés (36%).
 - 3 patients ont été perdus de vue (12%).
- Il est important de noter que parmi ces 13 malades, 6 ont connu une progression, représentant ainsi près de 46 % (figure 75).

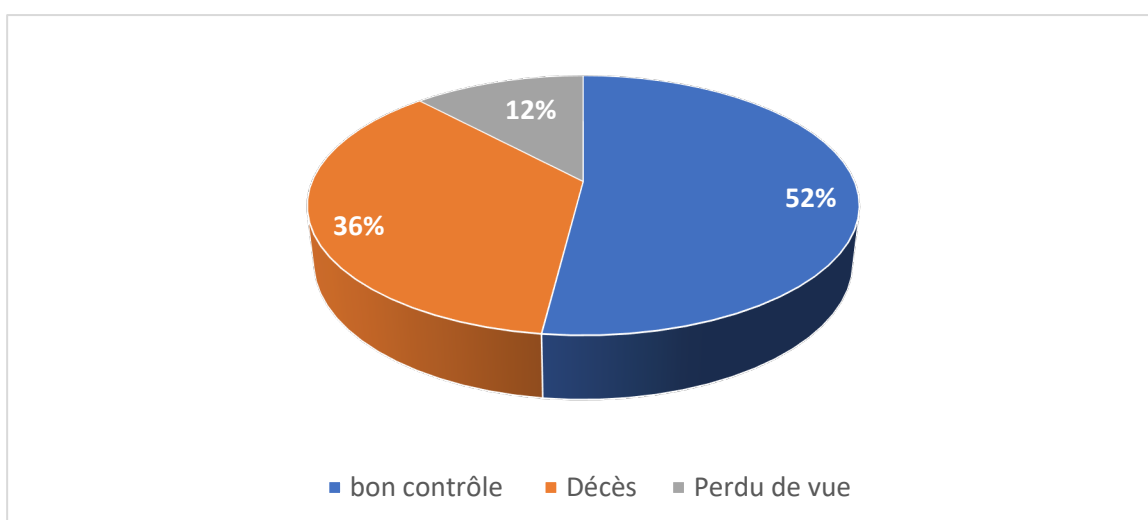


Figure 74 : Répartition selon l'évolution.

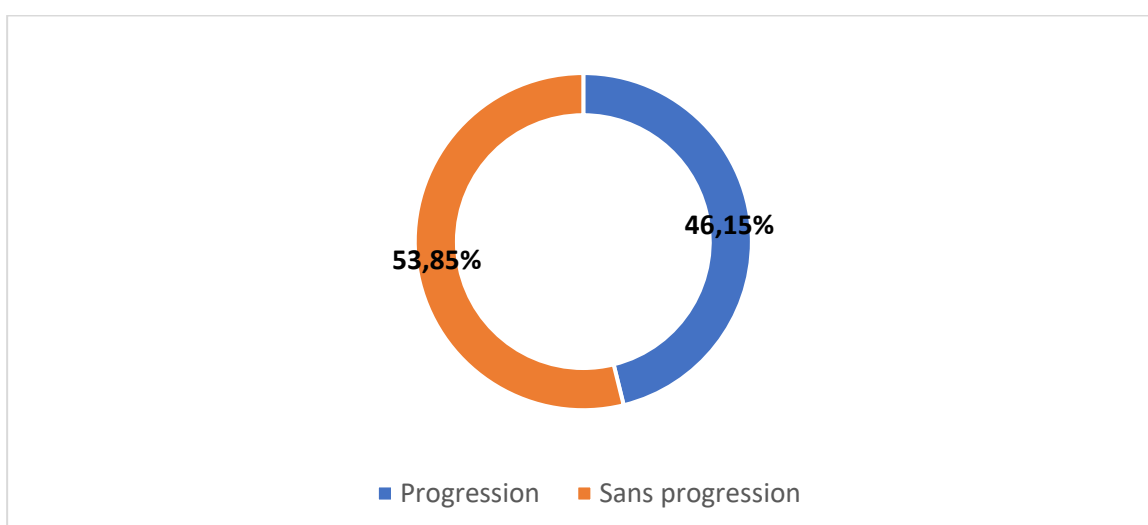


Figure 75 : Répartition des patients selon la progression.

Discussion

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Fréquence :

Les sarcomes osseux (SO) primitifs représentent <0,2 % des tumeurs malignes à tous les âges. Le taux d'incidence global se situe entre 0,8 et 0,9 cas pour 100 000/an. L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing (ES) ont une incidence relativement élevée au cours de la deuxième décennie de la vie. L'ostéosarcome est le sarcome osseux le plus fréquent (incidence : 0,3/100 000/an). L'ES est le troisième sarcome à cellules rondes le plus fréquent (incidence : 0,1/100 000/an) [5]. Ces observations épidémiologiques ont été corroborées par la plupart des séries de sarcomes osseux publiés dans la littérature. Dans notre série l'ostéosarcome est le sarcome osseux le plus fréquent, suivi par le sarcome d'Ewing. La série la plus proche à la nôtre est celle de L'Arabie Saoudite, ce qui peut être attribué à des facteurs génétiques et socioculturels. Nous constatons une fréquence élevée de sarcome d'Ewing par rapport aux autres séries et ceci en absence de recrutement des autres cas de sarcomes osseux notamment le chondrosarcome.

Tableau IX : Distribution des sarcomes osseux en fonction du type histologique.

Pays	Année	Effectif	Incidence annuelle		Pourcentage des SO	
			Ostéosarcome OS	Sarcome d'Ewing SE	OS	SE
Arabie Saoudite (6)	2013 à 2017	451	0,15/100000	0,09/100000	55%	35,5%
Suisse (7)	1996 à 2015	940	0,27/100000	0,17/100000	27%	15,2%
Pays-Bas (8)	2000 à 2014	1 549	0,27/100000	0,15/100000	42,5%	21,5%
Liban(9)	2015 à 2019	99			42%	17%
Notre série	2019 à 2023	25	0,1/100000	0,06/100000	56%	44%

B. Age :

L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing (ES) ont une incidence relativement élevée au cours de la deuxième décennie de la vie. L'incidence de l'ostéosarcome est plus élevée chez les adolescents mais il existe un second pic significatif dans le septième et huitième décennie de la vie [5]. La moyenne d'âge dans la série du Pays-Bas fait en 2019 est de 21 [8]. L'étude récente menée au Canada en 2023 indique une moyenne d'âge de 37,2 (11). La moyenne d'âge rapporté dans notre série se situe autour de 27, avec un pourcentage de 71% chez les personnes moins de 30 ans. Ce résultat montre que l'ostéosarcome touche aussi bien le jeune adulte que l'adolescent.

Le sarcome d'Ewing survient le plus souvent chez les enfants et les adolescents, mais on l'observe également chez l'adulte. La moyenne d'âge du sarcome d'Ewing au moment du diagnostic est de 15 [12]. L'étude menée en 2018 en Inde montré que 68 % des cas atteints de sarcome d'Ewing ont été dans le groupe âgé entre 0 et 19 ans [10]. L'étude récente de Canada de 2023 rapporte une moyenne d'âge de 22 pour le sarcome d'Ewing [11].

Dans notre série la moyenne d'âge des patients suivis pour sarcome d'Ewing se situe autour de 25, ainsi que presque la moitié (45%) sont âgés moins de 20 ans. Cette différence est due probablement à des variations d'âge dans la population étudiée puisque notre service d'oncologie draine les patients âgés plus de 16ans.

C. Répartition selon le sexe :

La fréquence de l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing est plus élevé chez les patients du sexe masculin [12].

L'étude menée en 2014 à Shanghai en Chine a révélé une prédominance masculine pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, avec des sex-ratios respectives de 1,08 et 1,17. [13]

La série de Pays-Bas en 2019 a indiqué une prévalence plus élevée chez les hommes pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, avec des sex-ratios respectives de 1,16 et 1,30. [8]

L'étude réalisée au Canada en 2023 a mis en évidence une prédominance masculine pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, avec des sex-ratios respectives de 1,12 et 1,38. [11]

L'étude menée en Arabie Saoudite entre 2013 et 2017 a montré également une prédominance masculine pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing avec respectivement un sex-ratio de 1,10 et 1,85. [6]

Dans notre série, on observe que l'ostéosarcome a une répartition égale entre les deux sexes avec un sex ratio de 1. Pour le sarcome d'Ewing la prédominance masculine est plus marquée avec un sex ratio de 2,66.

D'après notre série et les séries rapportées on peut conclure que la prédominance masculine est beaucoup plus marquée pour le sarcome d'Ewing par rapport à l'ostéosarcome.

D. Facteurs de risque et de prédisposition :

La plupart des sarcomes osseux se développent de manière spontanée. Cependant, l'identification de facteurs étiologiques pourrait faciliter la surveillance, le dépistage et le diagnostic précoce, et donc améliorer la prise en charge.

1: Tumeurs osseuses bénignes :

La transformation maligne des tumeurs osseuses bénignes (TOB) est rare, et son incidence réelle n'est pas encore clairement établie [14]. La transformation maligne des dysplasies fibreuses de l'os a été estimée à 0,5% pour la forme monostotique et à 4% pour le syndrome de McCune-Albright. Le premier cas de sarcome sur dysplasie fibreuse a été identifié par Coley et Stewart en 1945. Il y'a deux entités clinico-pathologiques principales : une forme bénigne qui évolue lentement sur plusieurs années, et une forme agressive caractérisée par une propension à la récurrence et à l'envahissement des tissus mous adjacents. Dans des rares situations, ces deux formes peuvent évoluer vers une transformation maligne en ostéosarcome [15].

2 : Maladie de Paget de l'os :

La maladie de Paget est en effet une affection osseuse caractérisée par un remodelage anormal. Il semble y avoir une association avec le développement de tumeurs osseuses malignes, telles que l'ostéosarcome (OS), avec une incidence de 0,7%. Il est important de

surveiller attentivement les patients atteints de la maladie de Paget en raison de ce risque accru de sarcomes osseux. [16]

3 : Ostéomyélite chronique :

La transformation maligne des ostéomyélites chroniques est une complication rare et progressive, prédominant généralement dans le membre inférieur, surtout chez les hommes et après une longue évolution. Le diagnostic s'appuie sur des éléments cliniques, radiologiques et histologiques, avec un traitement axé sur l'amputation ou l'exérèse large aux stades précoces, accompagnée éventuellement d'une radiothérapie. La transformation en carcinome épidermoïde est la plus fréquente, tandis que la transformation en fibrosarcome (FS) ou ostéosarcome (OS) est rare. [17]

4 : Désordres et anomalies génétiques :

Le Syndrome de Li Fraumeni, identifié en 1969, est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, marquée par la survenue précoce d'une variété de tumeurs, notamment sarcomes, ostéosarcomes, cancers du sein pré-ménopausiques, tumeurs cérébrales, corticosurrénales, ainsi qu'un risque accru de leucémies, lymphomes, cancers gastriques, pulmonaires et colorectaux. Cette condition est associée à une mutation hétérozygote du gène suppresseur de tumeur p53 [18].

Le rétinoblastome (RB), une tumeur rétinienne maligne chez les enfants de moins de cinq ans, est caractérisé par une mutation des deux allèles du gène RB1. Les personnes avec une mutation hétérozygote RB1 présentent une prédisposition héréditaire au RB et sont également susceptibles de développer ostéosarcomes, fibromes utérins, chondrosarcomes, sarcomes extra-osseux, et mélanomes [16].

Le syndrome de Werner, une maladie rare autosomique récessive due à des mutations dans le gène WRN, est lié au vieillissement prématuré et augmente le risque de diverses tumeurs malignes telles que sarcomes des tissus mous, carcinomes thyroïdiens, mélanomes, ostéosarcomes et leucémies [16].

Le syndrome Rothmund-Thompson, rare et récessif, résulte de mutations dans le gène RECQL4. Il se manifeste par une photosensibilité, des altérations cutanées, cataractes, dysplasies squelettiques, et une prédisposition à l'ostéosarcome et aux cancers cutanés [16].

L'Enchondromatose ou maladie d'Ollier, caractérisée par des chondromes multiples, présente un risque accru de chondrosarcomes secondaires, particulièrement dans le syndrome de Maffucci, avec également des rapports de développement d'autres sarcomes osseux [16].

La maladie des exostoses multiples, causée par des mutations dans les gènes EXT, génère plusieurs ostéochondromes, avec une faible probabilité de transformation maligne, principalement en chondrosarcome périphérique [16,18].

Le syndrome McCune-Albright, comprenant dysplasie fibreuse polyostotique, pigmentation café au lait et hyperfonctionnement endocrinien, résulte de mutations du gène GNAS1. Bien que les OS et CS surviennent fréquemment dans cette maladie, d'autres tumeurs généralement associées à la dysplasie fibreuse, telles que l'hémangiome fébrile multiple, ne présentent pas une fréquence accrue [16].

5 : Irradiation :

À l'heure actuelle, des preuves substantielles établissent un lien causal entre l'exposition aux rayonnements et le risque de développer un sarcome osseux ou des tissus mous. L'incidence de ces sarcomes après une radiothérapie varie de 0,1% à 1%. Beck [19], au début du 20^e siècle, a signalé une incidence anormalement élevée de sarcomes chez des patients précédemment irradiés pour une arthrite tuberculeuse. Martland et Humphreys [20], en 1929, ont renforcé cette association en rapportant 42 sarcomes osseux chez des femmes travaillant avec de la peinture industrielle au radium, avec une incidence de 2,8%. En 1948, Cahan a formulé des critères diagnostiques pour les tumeurs radio-induites, ultérieurement modifiés par Arlen[21,22]. Ces critères incluent une preuve histologique, un délai de latence suffisant (3 à 5 ans), une localisation dans la zone irradiée et l'absence de tumeur antérieure à l'irradiation. Une étude de 344 cas de tumeurs post-radiques a identifié l'ostéosarcome comme le type le plus fréquent, suivi de l'hémangiome fébrile multiple et du lymphangiosarcome, survenant généralement tardivement avec un pronostic souvent médiocre[23]. Karlsson[24] a souligné que la dose intégrale de radiothérapie est un facteur prédictif du risque. Des observations de Ron sur des enfants irradiés pour une teigne ont montré que la sensibilité aux effets cancérogènes des rayonnements pourrait être accrue chez les enfants, avec certains développant ultérieurement des ostéosarcomes ou des sarcomes des tissus mous, principalement dans la zone irradiée [25].

6 : Agents chimiques :

Certains matériaux d'implant tels que le chrome, le nickel, le cobalt, le titane et le polyéthylène ont été soupçonnés d'être des facteurs de risque pour le développement de tumeurs osseuses et des tissus mous. Cependant, des études épidémiologiques plus approfondies sur les patients porteurs d'implants orthopédiques de différents matériaux sont nécessaires pour étayer cette hypothèse [26,27,28]. Des investigations ont également établi une corrélation entre l'utilisation du cyclophosphamide et l'incidence accrue de sarcomes osseux chez les patients ayant subi une radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer. Une surveillance de 9170 enfants survivants d'une tumeur maligne a révélé que le traitement par des agents alkylants constitue un facteur de risque indépendant du développement ultérieur de sarcomes osseux, avec un risque croissant en fonction de l'exposition au médicament et de l'augmentation de la dose cumulée [29].

7 : Autres :

La littérature a documenté plusieurs cas sporadiques d'ostéosarcomes survenant tardivement chez des individus atteints d'ostéogenèse imparfaite [30,31,32]. De plus, plusieurs études ont soulevé la possibilité d'une relation entre l'occurrence d'un infarctus osseux et le développement ultérieur de tumeurs osseuses malignes [33,34,35].

II. Présentation clinique :

A. Délai de diagnostic :

En raison de leur rareté, le diagnostic positif des sarcomes osseux survient fréquemment après de multiples consultations, retardant ainsi l'évocation du diagnostic. Les délais moyens de diagnostic, généralement de 4,65 mois pour les ostéosarcomes et 6,73 mois pour les sarcomes d'Ewing selon les séries observées. Dans notre série, les délais moyens de l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont respectivement de 10,55 mois et 5,66 mois (voir tableau X). Pour le sarcome d'Ewing les signes généraux et la radiographie standard qui est normale aux stades précoces contribuent à son retard [41]. Une corrélation significative entre la durée des symptômes et la survie s'est établie, indiquant une association entre la durée courte des symptômes et une survie moins longue. Malgré la diminution de la survie en lien avec l'augmentation de la taille tumorale, cela ne devrait pas décourager les médecins à privilégier un diagnostic précoce.

Tableau X : Délai moyen de diagnostic en fonction du type histologique.

Délai moyen de diagnostic	Ostéosarcome	Sarcome d'Ewing
Tostes et al (37)	5,25mois	8,1mois
Goedhart et al (38)	5,44mois	5,34mois
Soomers et al (39)	5,82mois	5,72
Widhe B (40)	3,75 mois	8,5 mois
Aksnes LH (41)	3 mois	6 mois
Notre série	10,55 mois	5,66 mois

B. Signes fonctionnels :

L'existence de douleurs osseuses persistantes, souvent progressives, principalement nocturnes, devrait susciter une évaluation radiologique. Si la tumeur progresse dans le cortex et distend le périoste, des symptômes tels que tuméfaction et impotence fonctionnelle peuvent se manifester, bien que généralement à un stade avancé. Les diagnostics différentiels comprennent l'ostéomyélite, les tumeurs bénignes et les métastases osseuses, toutes plus fréquentes que les tumeurs osseuses primaires [42]. La série de George et Grimer a montré que la douleur a survécu chez 88% des patients, la tuméfaction a été présente chez 56% des patients, tandis que l'impotence fonctionnelle a été présente chez 34% des malades [43]. Dans notre étude, 76% des cas avaient une douleur, 64% avaient une tuméfaction, alors que l'impotence fonctionnelle a été présente chez 24%.

Les fractures pathologiques dans les sarcomes osseux représentent des complications significatives, souvent liées à la fragilité osseuse induite par la croissance tumorale. Ces fractures surviennent fréquemment dans le contexte de sarcomes osseux avancés, compromettant la stabilité structurale de l'os atteint. Son incidence dans les sarcomes osseux primitifs montre une variabilité significative entre 2 % et 25 %. Les cellules cancéreuses ont la capacité de se propager vers les tissus et les articulations adjacents à la suite d'une fracture hémotogène, pouvant également aboutir à des métastases par le biais de la microcirculation [44]. Dans notre série l'incidence de fracture pathologique était à 4% ce qui rejoint les données de la littérature.

C. Examen clinique :

1 : Siège :

L'emplacement des sarcomes osseux revêt une importance cruciale tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. D'une part, certaines localisations privilégiées définissent chaque type histologique, offrant des indications précieuses pour le diagnostic. D'autre part, l'emplacement de la tumeur peut également influencer le choix d'une modalité thérapeutique. La majorité des ostéosarcomes chez les adolescents et jeunes adultes se développent dans les métaphyses des os des membres longs, avec environ deux tiers d'entre eux localisés autour du genou [45]. Certaines localisations ont été décrites au niveau du tronc

et du crâne [46]. Les sarcomes d'Ewing se manifestent généralement dans les diaphyses des os longs des membres inférieurs, les os du bassin et ceux de la paroi thoracique [45].

2 : Signes généraux :

Les signes généraux de progression de la maladie, tels que fièvre, fatigue, perte de poids ou anémie, sont détectés chez environ 10 à 20 % des patients au moment du diagnostic [47]. La série de « Guerra et al » a révélé que 6% des patients atteints d'ostéosarcome et sarcome d'Ewing avaient de la fièvre avec un pourcentage un peu plus élevé pour les patients ayant le sarcome d'Ewing [48]. La série de TAHA ELGHAZI a montré que 25% des cas ayant le sarcome d'Ewing avaient une altération de l'état général [47]. La perte de poids a été présente chez 14,4% dans la série de « Guerra et al » [48].

Dans notre étude, la présence de fièvre était observée chez 4 % des cas, l'altération de l'état général chez 60%. Tandis que la perte de poids était présente chez 44%.

3. Signes locaux :

L'examen clinique locorégional revêt une importance cruciale pour établir un bilan lésionnel : il évalue la tuméfaction, la localisation, la taille tumorale, la présence de signes inflammatoires, ainsi que d'éventuelles complications telles que l'impotence fonctionnelle, la déformation, la fracture pathologique, ou des déficits moteurs et/ou sensitifs.

La manifestation des signes inflammatoires est rare dans les sarcomes osseux souvent reflétant l'évolution de la tumeur [49]. Nous avons observé la présence de signes inflammatoires chez 56 % de nos patients.

Les dimensions cliniques de la tumeur doivent être systématiquement évaluées lors de chaque examen clinique. Elles donnent une indication du volume tumoral et servent d'indices cliniques pour évaluer la réponse au traitement et assurer une surveillance appropriée (50).

4. Autres signes :

La manière dont la tumeur se manifeste initialement peut varier en fonction de sa localisation. Par exemple, les tumeurs rachidiennes peuvent provoquer un syndrome de compression médullaire ou radiculaire, tandis que les tumeurs costales peuvent entraîner des troubles respiratoires et un épanchement pleural. Les tumeurs pelviennes peuvent être associées à des

troubles sphinctériens. Il est à noter que l'envahissement lymphatique reste rare, observé dans seulement 10 % des cas [51,52]. L'amyotrophie doit également être recherchée.

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire et les signes de compression locorégionale ont été présents chacun chez 12% des malades.

III. L'ETUDE PARACLINIQUE :

A. Apport de la radiologie :

1. RADIOGRAPHIE STANDARD :

La radiographie reste la méthode de choix dans le diagnostic initial de lésions osseuses. Une tumeur osseuse est évaluée en fonction de cinq paramètres radiographiques : [53,54]

- **Le siège :**

Le siège joue un rôle crucial. En ce qui concerne le type d'os affecté (long, court ou plat), l'ostéosarcome affecte les os longs, tandis que les os plats et courts sont fréquemment touchés par le sarcome d'Ewing. Sur le plan longitudinal (métaphysaire, épiphysaire ou diaphysaire), la métaphyse est le site prédominant de développement de la plupart des tumeurs, y compris l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing se développe sur la diaphyse, [54].

- **L'ostéolyse :**

La classification des divers types d'ostéolyse selon LODWICK permet d'établir le niveau d'agressivité de la lésion tumorale.

Tableau XI : Classification de LODWICK des lésions ostéolytiques

Type 1 : ostéolyse en carte de géographie	1a	Ostéolyse géographique avec sclérose marginale
	1b	Ostéolyse géographique sans sclérose marginale (lacune à l'emporte-pièce)
	1c	Ostéolyse géographique à contours mal définis
Type 2 : ostéolyse mitée	Confluence de multiples lésions lacunaires	
Type 3 : ostéolyse permeative	Multiples lésions (infra millimétriques) rompant la corticale	

- **L'ostéocondensation :**

L'ostéocondensation découle de trois mécanismes distincts ou combinés : l'ostéosclérose périlésionnelle, qui est la réponse de l'os sain par stimulation ostéoblastique, la matrice tumorale ossifiant d'une tumeur ostéogénique maligne (le cas d'ostéosarcome), et l'ostéonécrose.

- **Réaction périostée :**

L'intensité de la radiographie projective (RP) varie en fonction de la rapidité d'évolution de la tumeur. Elle peut se présenter de manière continue ou discontinue, avec ou sans préservation de la corticale, pleine, homogène, hyperostéosante, lamellaire, adoptant des formes telles que le feu d'herbe, lamellaire ou en éperon de Codman.

- **La matrice tumorale :**

L'analyse de la matrice tumorale constitue une composante essentielle de l'interprétation de chaque cliché de radiographie conventionnelle. La matrice tumorale pouvant être de nature ostéoïde, chondroïde, myxoïde ou collagène. On distingue quatre types de matrice tumorale : osseuse, cartilagineuse, fibreuse et graisseuse. Les tumeurs de la lignée ostéogénique (ostéosarcome) se distinguent par une matrice ossifiante présentant un aspect en verre dépoli, parfois accompagnée de calcifications.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une radiographie standard. Elle indiquait de manière évocatrice la présence d'une tumeur osseuse agressive chez tous les patients.



Figure 76 : Vue antéro-postérieure d'un ostéosarcome du fémur montrant une sclérose de la métaphyse et une ossification d'une masse de tissu mou avec une large zone de transition et une élévation périostée suggérant un comportement agressif. La flèche indique le Triangle de Codman.

2. La tomodensitométrie (TDM) :

La tomodensitométrie (TDM) joue un rôle crucial dans l'exploration des sarcomes osseux en offrant une résolution élevée des images, permettant ainsi une analyse approfondie des caractéristiques des lésions y compris la rupture corticale, la présence d'appositions périostées, et la matrice osseuse tels que la présence d'éléments ossifiés de forte densité. Elle

permet également d'explorer d'éventuels envahissements des parties molles associées à la lésion, ainsi qu'une localisation précise, évaluation, ce qui contribue significativement à la prise de décision thérapeutique [55].

Au sein de notre série, la tomodensitométrie a été réalisée pour 14 patients soit 56%. Les résultats de l'imagerie scannographique révélaient de manière conséquente une ostéolyse prédominant au niveau diaphysaire pour le sarcome d'Ewing et métaphysaire pour l'ostéosarcome, avec une concomitance d'envahissement des parties molles. Une composante ostéocondensante était présente dans 60% des cas, tandis qu'une rupture de la corticale était observée dans 30% des cas.

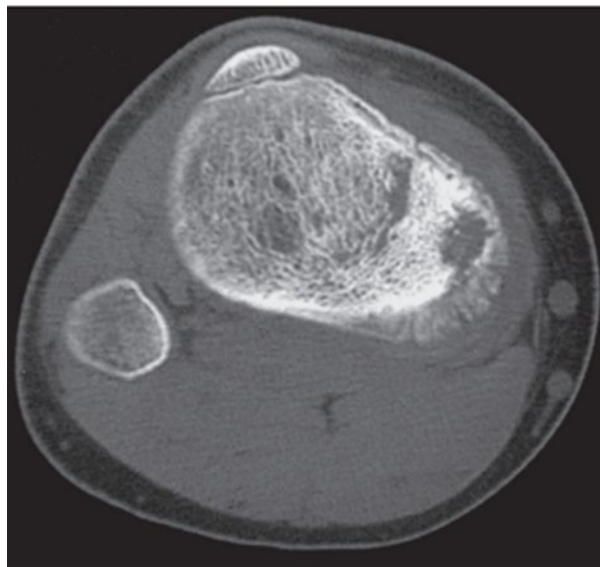


Figure 77 : Un scanner tomodensitométrique (CT) d'ostéosarcome montre une formation osseuse et une destruction osseuse [157].

3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est avérée plus performante que la tomodensitométrie pour le diagnostic et la caractérisation des tumeurs osseuses. En identifiant les modifications du signal de la moelle osseuse, l'œdème et l'étendue tumorale,

L'IRM offre une sensibilité accrue. Cependant, malgré sa sensibilité, la spécificité de l'IRM est moindre, en raison de signaux le plus souvent hyperintenses sur l'imagerie pondérée en T2 (T2W) pour la plupart des lésions [56].

En cas de suspicion de sarcome osseux, il est crucial d'évaluer immédiatement l'extension locale avant toute biopsie. L'IRM est la méthode privilégiée, offrant une précision dans la détermination de l'étendue et de la localisation de la tumeur.

L'IRM est efficace pour évaluer l'extension de la tumeur dans l'os, incluant les lésions skip métastases, ainsi que dans les tissus mous. De plus, elle offre la capacité de différencier entre les parties tumorales vitales et nécrotiques. Elle facilite la prise de mesures orthopédiques, incluant la longueur totale de la tumeur, les diamètres endocanalaire au-dessus et au-dessous de la lésion, ainsi que la distance entre la tumeur et des repères anatomiques évidents tels que l'interligne articulaire, le condyle, et le trochanter. Cette technique permet également d'analyser l'extension intra-médullaire de la tumeur, rendue nettement visible grâce au contraste significatif entre la graisse diaphysaire et la masse tumorale [79,80,81].

Selon l'étude de Stines [57], l'IRM s'est avérée nettement plus performante que le scanner et la scintigraphie pour définir la longueur intra-osseuse de la tumeur. Elle s'est avérée aussi précise que la TDM dans la détection de l'atteinte de l'os cortical et de sa participation conjointe. De manière remarquable, l'IRM a surpassé la TDM dans la mise en évidence de l'implication des compartiments musculaires. En outre, elle s'est révélée être la modalité la plus efficace pour définir les rapports entre la tumeur et les grands paquets vasculo-nerveux, bien que ces différences n'aient pas atteint une signification statistique. En résumé, l'IRM est considérée comme la modalité privilégiée pour la stadification locorégionale des tumeurs osseuses malignes primitives [58,59,60,61,62].

Dans notre étude, 64% des cas ont bénéficié d'une IRM qui a montré des tumeurs agressives présentant des tailles variées et un envahissement significatif des parties molles chez 3 malades atteints d'ostéosarcome (près de 21%), et 2 malades atteints de sarcome d'Ewing (près de 18%).

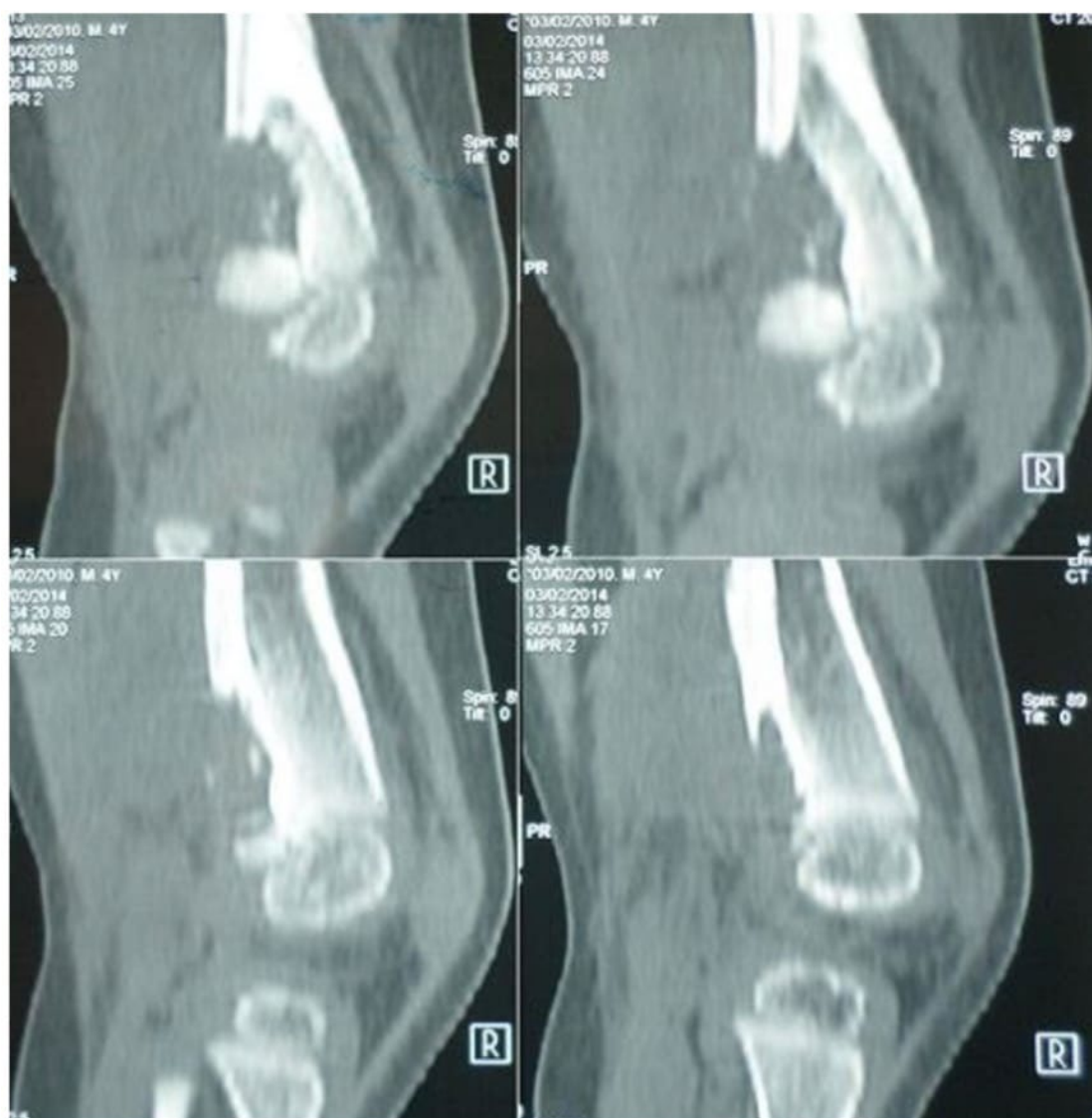


Figure 78 : IRM du fémur gauche montrant une lésion agressive en faveur d'un ostéosarcome.

B. Etude Anatomopathologique :

1. Matériel et méthodes de l'étude :

1.1. Biopsie osseuse :

Il est recommandé de réaliser la biopsie d'une lésion osseuse suspecte de malignité uniquement dans un centre spécialisé, que ce soit par le chirurgien en charge de la future résection ou par un radiologue membre de l'équipe pluridisciplinaire présente lors de la réunion oncologique multidisciplinaire [84]. La réalisation de la biopsie osseuse nécessite préalablement une imagerie locale de l'os affecté, permettant ainsi une planification précise de l'approche et de la sélection de la zone la plus représentative à biopsier. Dans de nombreuses circonstances, la biopsie au trocart, souvent guidée par échographie, radiographie ou tomodensitométrie, s'avérera appropriée [85]. Les biopsies guidées par tomodensitométrie [86,87] sont particulièrement adaptées pour les emplacements plus profonds, tels que le bassin, ou pour cibler une zone spécifique à l'intérieur de la tumeur. Il est crucial de minimiser la contamination des tissus normaux. La biopsie vise à prélever un échantillon de tissu pathologique, examiné par l'anatomopathologiste. Cette démarche, combinée avec les données cliniques et radiologiques, permet d'établir un diagnostic.

L'indication de la biopsie inclue des exceptions comme dans le cas des ostéosarcomes parosteaux typiques de la métaphyse fémorale distale postérieure, où la biopsie pourrait entraîner une contamination du creux poplité, il est recommandé d'opter pour une biopsie exérèse avec une résection large [88,89]. Lorsque la transformation maligne d'un ostéochondrome est suspectée, il est souvent préférable de privilégier d'emblée une résection large plutôt qu'une biopsie [90,91,92].

Idéalement, lorsque tous les examens d'imagerie du patient sont disponibles, la biopsie devrait être effectuée dans les 48 heures.

1.2. Techniques de la biopsie :

Le choix de la technique (biopsie percutanée versus biopsie chirurgicale) sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. La localisation de la tumeur, son accessibilité, les

caractéristiques de la tumeur (type de matrice ; lésion condensante/lytique ; homogène/hétérogène) ainsi que la réaction de l'os normal au contact (rupture ou non de la corticale ; présence et type de la réaction périostée), les rapports avec les tissus voisins en imagerie influenceront les modalités de réalisation de la biopsie. Une décision collégiale en présence de l'anatomopathologiste référent sera prise incluant les modalités de réalisation de la biopsie radioguidée ou chirurgicale en fonction des hypothèses diagnostiques formulées et des techniques devant être mise en œuvre pour obtenir le diagnostic [97].

Dans notre étude, 64% des malades ont réalisé une biopsie percutanée, tandis que la biopsie chirurgicale a été réalisé chez 36% des cas.

- **Biopsies percutanées :**

L'utilisation de la biopsie percutanée se présente comme une méthode sûre, peu invasive et rentable pour le diagnostic des lésions osseuses. Selon des études récentes, sa précision diagnostique varie entre 74 % et 98 % pour les tumeurs osseuses et les tissus mous [93]. La biopsie percutanée, guidée généralement par échographie pour les masses des tissus mous ou par tomodensitométrie pour les tumeurs osseuses, est réalisée à l'aide d'une aiguille fine des trocars ou des tréphines perforantes. En comparaison avec la biopsie ouverte, le CNB présente une morbidité moindre et moins de complications. Des études récentes rapportent des taux de complications pour la biopsie ouverte allant de 0 % à 17 % [94], tandis que la biopsie à l'aiguille présente un taux de complications signalé de 0 % à 7,4 % [95,96], principalement liées à des hématomes, des saignements et des infections [95].

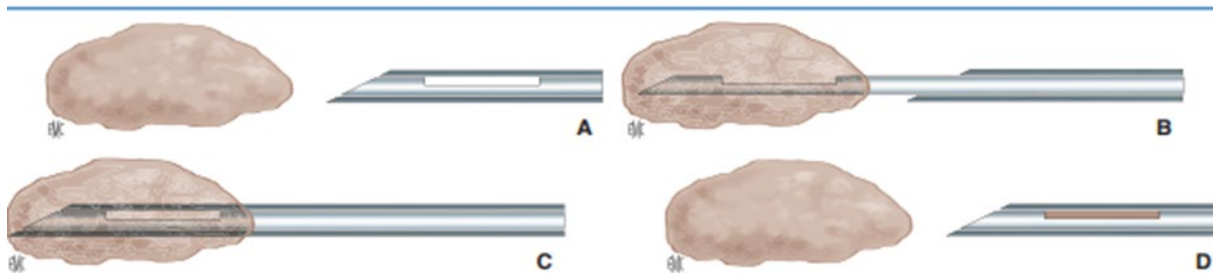


Figure 79 : Schéma d'une biopsie à l'aide d'une aiguille de Tru-Cut® (A à D)

- **Biopsie chirurgicale « à ciel ouvert »**

La biopsie chirurgicale offre une quantité plus importante de matériel tissulaire pour l'analyse anatomopathologique. Elle permet également de recueillir une quantité suffisante de matériel pour la congélation, souvent indispensable pour réaliser des analyses cytogénétiques moléculaires à des fins diagnostiques, ou de recherche dans le cas de ces tumeurs rares [97]. La planification minutieuse de la biopsie revêt une importance capitale afin de réduire au minimum le risque de contamination des espaces de glissement ou des gaines vasculo-nerveuses. En cas de contamination, une résection de toutes les marges de l'espace contaminé est impérative pour assurer une excision dans une zone saine. La communication détaillée des soins post-biopsie au patient est essentielle, notamment en ce qui concerne le risque

d'hématome, la nécessité de maintenir le membre en position surélevée, et la limitation de l'activité dans les jours suivant la biopsie [98].

2. La classification anatomopathologique des sarcomes osseux primitifs :

La classification de l'OMS des sarcomes osseux primitifs [99] constitue la référence internationale pour le diagnostic et la prise en charge des sarcomes osseux, chez les pathologistes, les oncologues, les chirurgiens et les chercheurs en cancérologie. Une compréhension approfondie de la classification des tumeurs osseuses est indispensable pour un diagnostic précis, la gestion des patients et l'évaluation du pronostic [99]. La version de 2020 de cette classification introduit de nouvelles entités tumorales et des sous-types, totalisant plus de 50 entités tumorales bénignes et malignes (voir Annexe 2).

2.1. Les tumeurs ostéogéniques :

Dans la classification de l'OMS de 2020, l'ostéosarcome a été subdivisé en 6 sous-types :

1. Ostéosarcome central de bas grade
2. Ostéosarcome non spécifié
3. Ostéosarcome parostéal
4. Ostéosarcome périostéal
5. Ostéosarcome de surface de haut grade
6. Ostéosarcome secondaire

L'ostéosarcome conventionnel, l'ostéosarcome télangiectasique et l'ostéosarcome à petites cellules sont regroupés dans la catégorie de l'ostéosarcome non spécifié.

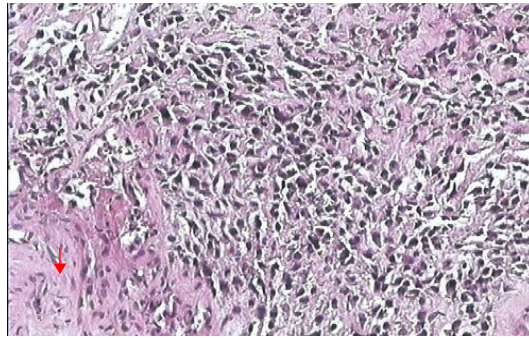


Figure 80 : Ostéosarcome parostéal: Prolifération diffuse infiltrante sarcomateuse avec substance ostéoïde [HE×100]

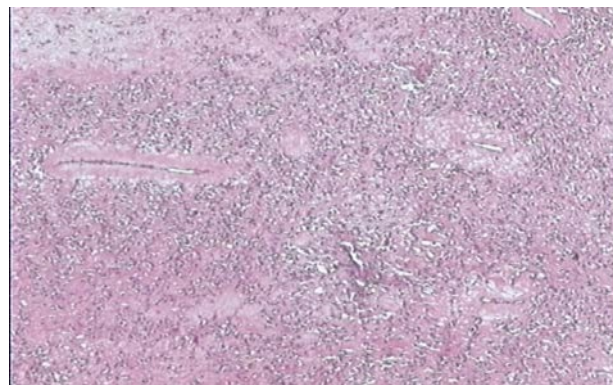


Figure 81 : Ostéosarcome à petites cellules : prolifération maligne diffuse et infiltrante [HE×40]

2.2. Sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés des os et des tissus mous:

Le chapitre de « Sarcomes à petites cellules rondes indifférenciés des os et des tissus mous » a été récemment introduit dans la classification OMS 2020 qui englobe sarcome d'Ewing et 3 catégories principales dont le sarcome à cellules rondes avec fusion EWSR1-non-ETS, Sarcome réarrangé par CIC et les sarcomes avec altération génétiques BCOR [99].

Le sarcome d'Ewing (SE) est caractérisé comme un sarcome à petites cellules rondes, présentant des fusions géniques impliquant généralement un membre de la famille des gènes FET (typiquement EWSR1) et un membre de la famille des facteurs de transcription ETS [99].

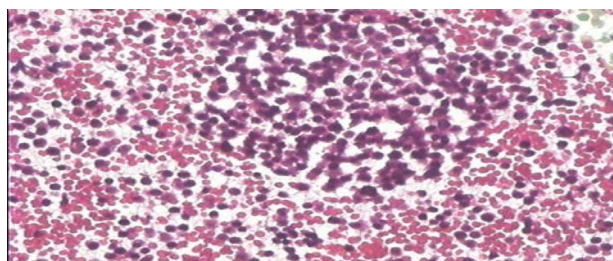


Figure 82 : Sarcome d'Ewing : prolifération tumorale maligne à cellules rondes isolées de petite taille [HEx100]

3 : L'immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) est devenue incontournable dans le diagnostic des sarcomes osseux, jouant un rôle essentiel pour assurer un diagnostic précis et une classification fiable [103].

3.1. L'ostéosarcome :

La plupart des ostéosarcomes expriment des marqueurs tels que la vimentine, la cytokératine (de manière focale), le CD57 (de manière focale), la desmine, le CD99 et le CD68 (de manière focale). L'ostéocalcine, produite exclusivement par les cellules formant l'os, est particulièrement étudiée en tant que marqueur spécifique de l'ostéosarcome.

La série de Oliveira portant sur un cas d'ostéosarcome a montré une positivité pour la vimentine, S-100, D2-40, CDK-4 et Ki-67 (élevé) et était négatif pour les marqueurs musculaires et épithéliaux [101].

Dans notre série de 14 patients atteints d'ostéosarcome, trois d'entre eux ont effectué une immunohistochimie, révélant une expression de la vimentine.

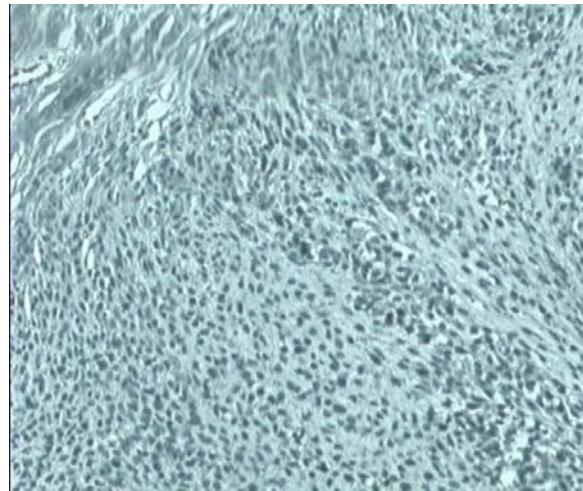


Figure 83 : Ostéosarcome à petites cellules Immunohistochimie : Marquage anti CD 99 négatif

3.2. Sarcome d'Ewing :

La glycoprotéine CD99, codée par le gène MIC2, présente un marquage positif dans 85% des cas de tumeurs d'Ewing. Cependant, il est important de noter que cette expression n'est pas exclusive aux sarcomes d'Ewing, car elle est également présente dans plusieurs cellules normales du corps, notamment les fibroblastes, et dans divers types de tumeurs, y compris certains carcinomes [101,102]. Des antigènes associés à la différenciation neuroectodermique tels que la neurone spécifique éolase (NSE), la PS-100, et le CD 57 sont détectables.

Dans notre série de 11 patients atteints de sarcome d'Ewing, 10 d'entre eux ont effectué une immunohistochimie, exprimant la CD99.

4 : La biologie moléculaire :

4.1. L'ostéosarcome :

Les ostéosarcomes, se distinguant par une variété d'aberrations chromosomiques numériques et structurales complexes.

Plusieurs mutations germinales héréditaires sont impliquées dans des syndromes prédisposant à divers néoplasmes, y compris les ostéosarcomes. Des syndromes sont actuellement identifiés, associés à une fréquence accrue d'ostéosarcomes : TP53 (17p13) qui est responsable de 70% au « syndrome de Li-Fraumeni ». Le gène de la « rétinoblastome » RB1 (13q14). Des mutations du gène RECQL4 impliquées dans le syndrome de « Rothmund-Thomson » et le syndrome de « RAPADILINO ». Mutations du gène WRN pour le syndrome de

« Werner ». Mutations dans un autre gène de l'ADN hélicase BLM (RECQL3) dans le syndrome de « Bloom ». Et le syndrome « anémie Diamond-Blackfan ». Ce dernier contrairement aux précédents, n'est pas attribuable à une mutation d'un gène suppresseur de tumeur ou d'une ADN hélicase. Il est plutôt classé comme une ribosomopathie, une maladie causée par une mutation d'un gène codant pour une protéine ribosomale [104].

Il n'y a eu aucune réalisation d'analyses de biologie moléculaire parmi les patients atteints d'ostéosarcome inclus dans notre étude.

4.2. Sarcome d'Ewing :

La détection des réarrangements du gène EWS est un élément crucial dans le diagnostic des tumeurs d'Ewing. La translocation t(11;22)(q24;q12), initialement décrite, est observée dans 85 à 90 % des cas, établissant un marqueur cytogénétique significatif, de même que la translocation variante t(21;22)(q24;q12) présente dans 5 à 10 % des cas. D'autres variantes, bien que moins fréquentes (voir Tableau XII), sont également identifiées [105]. Ces réarrangements peuvent également être exploités pour le diagnostic de l'extension métastatique par l'analyse de la moelle osseuse et du sang périphérique. La sensibilité élevée de ces techniques permet de détecter des cellules tumorales non décelées par la cytologie conventionnelle. Plusieurs méthodes, telles que le caryotype, la recherche du transcrit de fusion et l'hybridation in situ avec des sondes spécifiques fluorescentes (FISH), peuvent être utilisées pour identifier ces anomalies moléculaires.

Tableau XII : Les translocations, leurs gènes de fusion et leur fréquence dans le sarcome d'Ewing.

Translocations	Gène de fusion	Pourcentage %
t(11,22) (q24,q12)	EWS-FLI 1	85
t(21,22) (q24,q12)	EWS-ERG	10
t(7,22) (q22,q12)	EWS-ETV 1	Rare
t(17,22) (q12,q12)	EWS-E1AF	Rare
t(2,22) (q33,q12)	EWS-WT1	Rare

Parmi les 11 patients inclus dans l'étude et présentant un sarcome d'Ewing ,2 ont réalisé la biologie moléculaire. La détection de la translocation t (11 ;22) (q24 ; q12) a été observée chez ces deux patients, ce qui concorde avec les données de la littérature.

C. Apport de la biologie : [63]

Il n'existe pas de tests de laboratoire spécifiques pour le diagnostic de sarcomes osseux. L'analyse sérique de base dans le sarcome d'Ewing et l'ostéosarcome devrait inclure la phosphatase alcaline (PAL) et la lactate déshydrogénase (LDH) en raison de leur valeur pronostique et de leur utilisation pour surveiller la réponse au cours du traitement.

L'élévation de la PAL est plus marquée dans l'ostéosarcome en raison de l'activité ostéoblastique de la tumeur, ainsi que l'élévation de la LDH dans l'ostéosarcome est un facteur de mauvais pronostic.

L'accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation de la protéine C réactive peuvent être présents dans l'ostéosarcome, et qui sont constant dans la majorité des cas pour le sarcome d'Ewing.

Dans notre étude, la PAL est positive chez 7 cas d'ostéosarcome (50%) et 3 cas de sarcome d'Ewing (27,27%) ce qui concorde avec les données de la littérature.

IV. Bilan d'extension :

A. La tomодensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne :

Son apport est significatif [65]. Grâce à l'utilisation d'appareils de haute résolution et d'un mode hélicoïdal permettant l'acquisition de coupes millimétriques continues, il devient possible d'évaluer précisément l'extension ostéomédullaire, en particulier dans les PM. En cas d'extension à la moelle osseuse, le scanner révèle des densités tissulaires positives intramédullaires anormales, distinctes des phénomènes inflammatoires qui ont peu d'impact sur la densité. Il offre une évaluation précise de la RP. L'atteinte cortico-spongieuse est souvent moins étendue que l'extension médullaire, montrant l'implication dans les PM ainsi que les relations avec les muscles et les fascias aponévrotiques adjacents. La position des axes vasculaires est mieux appréciée lors du temps initial de l'injection iodée. De plus, il facilite la recherche des métastases éloignées, à condition que la TDM couvre l'ensemble de la structure osseuse avec des coupes jointives centimétriques. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne présente une sensibilité accrue dans la détection des métastases pulmonaires pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing. Elle est habituellement effectuée afin d'évaluer la présence de métastases pulmonaires, plus fréquentes dans l'ostéosarcome et le sarcome

d'Ewing. Elle permet également de détecter des métastases hépatiques ou ganglionnaires profondes, qui sont rarement présents au cours de l'ostéosarcome et du sarcome d'Ewing [66,67].

Dans le cadre de notre étude, une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée pour l'ensemble des patients, 40% d'entre eux présentaient des métastases pulmonaires, 8% présentaient des métastases ganglionnaires, cependant aucun patient n'avait de métastases hépatiques, ce qui rejoint les données de la littérature.

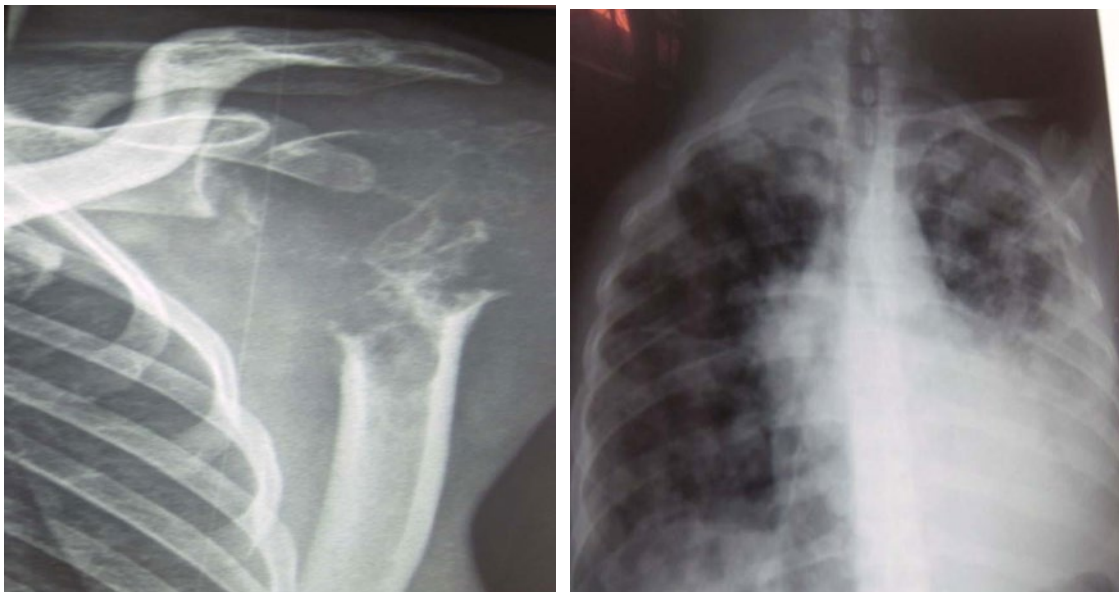


Figure 84 : Métastases pulmonaires « image en lâché de ballons » d'un ostéosarcome de l'extrémité supérieure de l'humérus.

B. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM se révèle un outil puissant pour évaluer l'extension des sarcomes osseux, permettant d'analyser l'étendue tumorale dans l'os, y compris les lésions skip métastases, et dans les tissus mous. Elle permet également d'analyser l'extension intra-médullaire de la tumeur, ainsi que d'autres avantages que vous pouvez retrouver dans le chapitre "IRM" de la section "Apport de la radiologie".

C. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie nucléaire qui utilise un radiopharmaceutique composé d'un biphosphonate couplé à un isotope radioactif, généralement le technétium 99m. Ce radiopharmaceutique se fixe de manière significative au niveau des structures osseuses présentant une activité ostéoblastique élevée. Les anomalies détectées peuvent résulter de pathologies bénignes telles que des fractures, des descellements de prothèses, ou des affections rhumatismales, mais aussi de pathologies malignes, qu'elles soient primitives ou secondaires. La scintigraphie osseuse se distingue par sa sensibilité élevée, la rendant particulièrement utile aux stades précoces des pathologies, surtout en cas de radiographies normales. De plus, l'introduction de la tomographie couplée au scanner X a considérablement amélioré la spécificité de la scintigraphie osseuse au fil des années [64].

Outre sa disponibilité, la tomodensitométrie présente d'autres avantages, tels que :

- La capacité à repérer des lésions quiescentes ou actives.
- Son aptitude à identifier des lésions qui ne sont pas visibles sur les radiographies simples, tel qu'un ostéome ostéoïde rachidien par exemple.
- La possibilité de rechercher des skip-métastases, bien que l'IRM semble être plus performante dans ce domaine.

D'après la recherche menée par « SM Keller » [68] sur 62 patients présentant un ostéosarcome, la dissémination métastatique, décelée par scintigraphie osseuse, a été constatée chez 11% % des cas.

D'autre part, conformément à l'analyse de l'Institut Curie [49], qui a porté sur 30 patients atteints de sarcome d'Ewing osseux, une dissémination métastatique à la scintigraphie osseuse était dans 48 % des cas.

Dans notre série, la scintigraphie osseuse a décelé des métastases osseuses chez 4 patients (28%) atteints d'ostéosarcomes. Tandis pour les patients atteints de sarcome d'Ewing les métastases osseuses ont été observés chez 4 cas (36%).

D'après les résultats de notre série comparés à d'autres, nous concluons que les métastases osseuses sont plus fréquentes dans le sarcome d'Ewing que dans l'ostéosarcome.

D. PET scan :

L'efficacité de la tomographie par émission de positrons (TEP) ou de la TEP-TDM dans le bilan d'extension initial demeure incertaine [69]. Plusieurs séries rapportent une sensibilité supérieure de la TEP par rapport à la scintigraphie osseuse pour détecter les métastases osseuses [70, 71, 72]. Néanmoins, étant donné que la tomodensitométrie se limite habituellement sur la région du cou en haut et des fémurs en bas, les os ne sont pas visualisés de la même manière lors d'une scintigraphie osseuse, tout en tenant compte des limitations de cette dernière pour les lésions ostéolytiques par rapport aux lésions de nature sclérotique.

Par ailleurs, la TEP peut se révéler plus utile pour surveiller la réponse à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie, en particulier la chimiothérapie néo-adjuvante. Elle joue un rôle essentiel dans l'évaluation postopératoire des éventuelles récidives et peut guider le radiothérapeute dans la définition des volumes cibles et la détermination de la dose nécessaire.

Actuellement, l'utilisation de la TEP ou de la TEP/TDM tend à augmenter pour la stadification initiale des patients atteints d'ostéosarcome et sarcome d'Ewing. Les directives consensuelles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) préconisent une TEP et/ou une scintigraphie osseuse pour l'évaluation initiale, avec une TEP de base recommandée par le Children's Oncology Group (COG) si la tumeur osseuse primaire ne présente pas de fixation à la scintigraphie osseuse [73].

Dans une étude prospective portant sur 70 patients, dont 38 présentaient un ostéosarcome et 32 un sarcome d'Ewing, menée par une équipe allemande [82], la TEP au FDG s'est révélée plus performante que la scintigraphie osseuse en mode balayage corporel, particulièrement dans le cas des sarcomes d'Ewing où la sensibilité est plus élevée dans la détection des métastases osseuses [83].

Deux patients dans notre étude ont réalisé une PET-SCAN, tous deux diagnostiqués avec un sarcome d'Ewing. Les résultats ont révélé des métastases osseuses, bien que les scintigraphies osseuses réalisées chez ces deux patients n'aient pas confirmé cette dissémination, ce qui concorde avec les conclusions rapportées dans la littérature.

Actuellement, les directives concernant l'usage du PET scan dans l'évaluation de l'extension tumorale se concentrent principalement sur son rôle essentiel dans l'appréciation de la réponse thérapeutique, la détection précoce des métastases, et la caractérisation de la viabilité tumorale. Ces recommandations varient en fonction du type histologique de la tumeur et de sa localisation anatomique.

L'AJCC et l'UICC ont généralement inclus le PET scan dans leurs protocoles de stadification pour les sarcomes osseux. L'utilisation de cette modalité, combinée à d'autres techniques d'imagerie telles que la TDM et l'IRM, vise à fournir une évaluation exhaustive de l'étendue de la maladie.

Des recherches récentes soulignent l'utilité du PET scan dans l'évaluation de la réponse précoce au traitement néoadjuvant, surtout dans le contexte des ostéosarcomes. La détection de la viabilité tumorale résiduelle après la chimiothérapie peut orienter les choix chirurgicaux ultérieurs et influencer le pronostic du patient.



Figure 85 : Les informations métaboliques et anatomiques sont fusionnées dans une PET-CT.

E. Myélogramme et BOM :

La biopsie ostéo-médullaire est recommandée dans le cas du sarcome d'Ewing, contrairement à l'ostéosarcome où ce n'est pas le cas.

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse ou extra-osseuse à agressivité marquée, avec un pronostic peu favorable lorsque des métastases à la moelle osseuse sont présentes au moment du diagnostic. La méthode diagnostique privilégiée pour évaluer l'atteinte de la moelle osseuse repose sur l'analyse cytologique et pathologique obtenue par aspiration et biopsie de la moelle osseuse (BMAB). La famille des tumeurs du sarcome d'Ewing se distingue par un réarrangement spécifique du chromosome 22, sous la forme d'une translocation t(11;22) (q24;q12). Ce réarrangement génique entraîne la formation du transcrit de fusion EWS-FLI1. Les métastases de la moelle osseuse est estimé entre 5 et 17% [74].

La série de « Guinot » menée en 2023 au Centre Léon Bérard a révélé que 7% des patients présentaient des métastases médullaires [74].

Dans notre série seulement un patient qui a réalisé la biopsie ostéo-médullaire et qui présentait de sarcome d'Ewing. Le résultat était revenu négative.

F. L'artériographie :

Cet examen permet d'observer directement les rapports d'une métastase étendue avec l'axe artériel, facilitant la détection d'une hypervascularisation tumorale, fréquente dans les métastases rénales et thyroïdiennes. Il peut également être prescrit à des fins antalgiques ou en vue d'une embolisation préopératoire afin de minimiser les risques hémorragiques.

L'artériographie peut être intégrée au bilan préopératoire, soit pour préciser le degré de compression vasculaire périphérique, soit pour évaluer le niveau de vascularisation tumorale [75,76,77]. Il est important de noter que, dans notre série, l'artériographie n'a pas été réalisée.

➤ **Les bilans d'extension à distance recommandés pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont les suivants :**

- **Pour l'ostéosarcome :**

- ✓ TDM Thoracique
- ✓ Scintigraphie osseuse
- Pour le sarcome d'Ewing :
 - ✓ TDM Thoracique
 - ✓ Scintigraphie osseuse
 - ✓ Biopsie ostéo-médullaire
 - ✓ Optimiser le PET SCAN

➤ **Les principales conclusions de cette étude concernant le bilan paraclinique et le bilan d'extension sont les suivantes :**

1. L'IRM s'est avérée plus performante que la TDM pour le diagnostic et la caractérisation des sarcomes osseux. C'est une méthode privilégiée offrant une précision dans la détermination de l'étendue et de la localisation de la tumeur incluant les skips métastases et les parties molles. L'IRM est également plus performante que la TDM dans la détection de l'atteinte musculaire au niveau du genou, du pelvis et de l'épaule.
2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne présente une sensibilité accrue dans la détection des métastases pulmonaires pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing.
3. La sensibilité de PET scan est supérieure à la scintigraphie osseuse pour détecter les métastases osseuses.

V. Démarche diagnostique synthétique :

Le DC des sarcomes osseux repose sur des éléments anatomo-radio-clinique. Les symptômes cliniques, telles que la douleur et la présence d'une tuméfaction, pâtiennent souvent d'un manque de spécificité. D'autres paramètres, notamment l'âge du patient et le siège de la lésion, servent de fondement au processus de diagnostic. L'âge du patient revêt une importance particulière dans cette démarche. Par exemple, chez les patients de moins de 5 ans, un sarcome osseux est souvent une métastase de neuroblastome. Entre 5 et 20 ans, elle

peut être un ostéosarcome ou un sarcome d'Ewing, tandis qu'après 40 ans, elle est davantage susceptible d'être une métastase ou un myélome. L'analyse de l'emplacement de la lésion est effectuée en tenant compte de sa localisation.

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

L'arbre décisionnel synthétisant la conduite diagnostique d'une tumeur osseuse est illustrée par la figure 86.

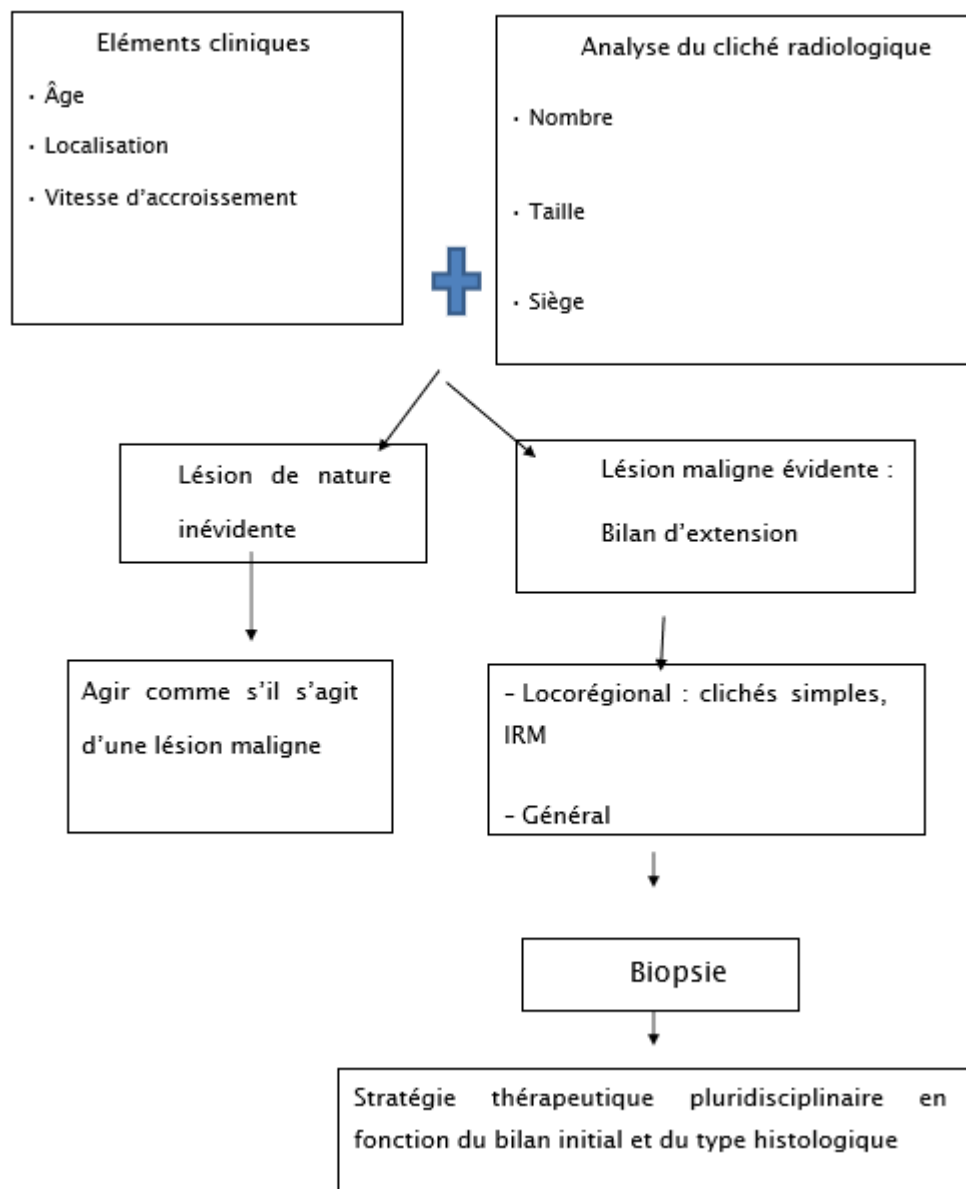


Figure 86 : Démarche diagnostic devant une lésion osseuse suspecte de malignité [78].

VI. Classification TNM :

La classification TNM (Tumeur, Ganglions lymphatiques, Métastases) est largement utilisée pour évaluer l'étendue de sarcomes osseux. Elle prend en compte la taille de la tumeur (T), l'implication des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases (M).

La classification TNM pour les tumeurs primitives des os et des tissus mous de la Musculoskeletal Tumor Society et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) est la plus utilisée. [145]

A. Taille tumorale :

Ostéosarcome :

Selon l'étude récente de « Wang » menée en 2023 aux États-Unis a montré que 25,8% des cas étaient classés T1 et 75% classés T2. [140]

L'étude menée à Marrakech en 2011 a montré que 62,8% des cas étaient classés T1, 31,4% classés T2, alors que 5,8% classés T3. [141]

Dans notre étude, 35,71% des cas étaient classés T1 ; 35,71% des cas étaient classés T2 ; tandis que 28,58% des patients étaient classés T3.

Sarcome d'Ewing :

Selon l'étude de TAHA EL GHAZI, 25% des cas étaient classés T1 et 35,7% classés T2. [47]

L'étude menée à Marrakech en 2011 a montré que 25,8% des cas étaient classés T1, 54,8% classés T2, alors que 19,4% classés T3. [141]

Une autre étude menée aussi à Marrakech en 2022 a montré que 13.5% des cas étaient classés T1 ; 58.5% des cas étaient classés T2, tandis que 27% des patients étaient classés T3. [142]

Dans notre étude, 18,18% des cas étaient classés T1, 54,55% des cas étaient classés T2, tandis que 27,27% des patients étaient classés T3 ce qui est proche de la série de Marrakech 2022.

B. Adénopathies :

Ostéosarcome :

Selon l'étude de « Wang » l'envahissement lymphatique est présent chez 1,81% des cas. [140]

L'étude menée en Arabie Saoudite en 2021 a montré que 3,6% des malades présentant un envahissement lymphatique. [5]

L'étude menée à Marrakech en 2011 a révélé l'absence d'envahissement lymphatique chez les patients atteints d'ostéosarcome.

Dans notre étude, personne n'a un envahissement lymphatique ce qui concorde avec les résultats de Marrakech.

Sarcome d'Ewing :

La même étude menée en Arabie Saoudite en 2021 a montré que 1,4% des malades présentant un envahissement lymphatique. [5]

L'étude menée à Marrakech en 2011 a révélé que seulement 1 malade qui avait présenté un envahissement lymphatique soit 1,17%.

L'étude de Marrakech en 2022 a montré que 2 patients avaient des adénopathies soit 9%.

Selon l'étude de « E. Mandard », l'envahissement lymphatique est assez rare, présent dans moins de 10 % des cas. [144]

Notre étude révèle un pourcentage plus élevé par rapport aux séries rapportés concernant l'envahissement lymphatique soit 18,18%

C. Métastases :

Ostéosarcome :

Selon l'étude de « Wang », 14,9 % des patients sont porteurs de métastases au diagnostic. [142]

L'étude de Arabie Saoudite a révélé que 21,50% des cas présentent des métastases. [5]

L'étude de Marrakech en 2011 a montré que 31,5% des cas avaient des métastases, 25,7% étaient M1a et 5,8% étaient M1b.

Dans notre étude, la moitié des patients avaient des métastases (50%), 21,43% étaient M1a et 28,57% étaient M1b.

Sarcome d'Ewing :

Selon l'étude de M. Paulussen, 20 à 30 % des patients sont porteurs de métastases au diagnostic. [143]

L'étude de Arabie Saoudite a révélé que 25,80% des cas présentent des métastases. [5]

L'étude de Marrakech en 2011 a montré que 32,2% des cas avaient des métastases (16,1% pour M1a et 16,1% pour M1b).

L'étude de Marrakech en 2022 a montré que 40,5% des cas avaient des métastases, 18% étaient M1a et 22,5% étaient M1b.

Dans notre étude, presque la moitié des patients avaient des métastases (52%), 16% étaient M1a et 36% étaient M1b.

En comparant notre série aux séries rapportées, nous constatons que le taux de métastases est plus élevé pour l'ostéosarcome que pour le sarcome d'Ewing. Cette observation pourrait s'expliquer par le niveau socio-économique bas des patients, entraînant des retards dans la prise en charge.

VII. BILAN PRETHERAPEUTIQUE : [155, 156]

A. Bilan biologique :

Les bilans biologiques tel que le bilan hépatique, ionogramme et la NFS sont couramment inclus pour évaluer la fonction hépatique, l'équilibre hydroélectrolytique et l'état général du patient.

B. ETT :

La cardiotoxicité de la chimiothérapie fait référence aux effets indésirables que certains agents chimiothérapeutiques peuvent avoir sur le système cardiovasculaire. Certains médicaments anticancéreux, tels que les anthracyclines (la doxorubicine), peuvent causer des dommages au muscle cardiaque, entraînant une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque, ou d'autres problèmes cardiaques, d'où le rôle de la pratique de l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) avant et pendant la chimiothérapie pour évaluer la fonction cardiaque et détecter tout signe précoce de cardiotoxicité.

Une étude de « Bini » a montré que parmi les survivants atteints de sarcomes osseux âgés de 35 ans ou plus, le risque d'insuffisance cardiaque congestive est plus élevé chez patients atteints de sarcome des os et de sarcome des tissus mous que chez les personnes atteintes de leucémie.

C. Cryopréservation du sperme :

Le traitement du sarcome osseux peut diminuer considérablement la fertilité, à la fois en raison de l'irradiation des gonades et l'impact de la chimiothérapie sur la gamétogenèse.

Comme l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing touchent principalement les enfants et les jeunes adultes, la préservation de la fertilité est un élément essentiel des soins de survie, mais elle reste l'un des services les moins mis en œuvre chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de cancer. Le succès de la préservation de la fertilité dépend fortement de la référence avant le traitement oncologique. Des conseils précoces aux patients, avec une éventuelle consultation de spécialistes en oncofertilité, devraient être proposés à chaque patient oncologique en âge de procréer ou plus jeune. Il existe plusieurs options disponibles et en constante évolution pour la préservation de la fertilité. La cryoconservation des spermatozoïdes constitue aujourd'hui la norme de soins et devrait être proposée à toutes les patientes. D'autres méthodes actuellement en cours de développement pourraient potentiellement apporter à l'avenir des options fiables pour la préservation de la fertilité chez un plus large éventail de patients, tels que ceux en âge prépubère au moment du diagnostic, ou ayant un nombre de spermatozoïdes insuffisant pour la banque de sperme. Il s'agit notamment de l'extraction de spermatozoïdes testiculaires (TESE), de la greffe de tissu ovarien autologue et de la maturation in vitro des gamètes

VIII. Traitement :

A .Les buts du traitement :

Lors du traitement des sarcomes osseux, il est crucial de suivre plusieurs principes fondamentaux en tenant en compte le rôle de la réunion de concertation pluridisciplinaire :

- Tout d'abord, adopter **une approche pluridisciplinaire** en engageant différents spécialistes tels que les oncologues, les traumatologues, les radiologues, les radiothérapeutes et les infirmières oncologiques, favorisant ainsi une prise en charge adaptée à chaque situation.

- **Le traitement carcinologique :** L'objectif principal est la guérison par une approche carcinologique, visant à éradiquer totalement les cellules cancéreuses tout en minimisant les risques de récurrence.
- **Prévention des complications et des séquelles :** Il est essentiel d'adopter des mesures visant à éviter les complications associées au traitement, tout en minimisant les séquelles thérapeutiques. Cela requiert une évaluation approfondie et une gestion attentive des éventuels effets secondaires.
- **Maintien de la qualité de vie :** Pendant toute la durée du traitement, l'objectif consiste à maintenir la qualité de vie du patient. Cela implique la mise en œuvre d'approches visant à réduire la douleur, la fatigue et d'autres effets indésirables du traitement, tout en favorisant le bien-être global du patient.
- **Soutien, accompagnement et éducation thérapeutique :** Les individus confrontés au sarcome osseux et leurs proches doivent bénéficier d'un soutien psychologique et émotionnel. Par ailleurs, l'éducation thérapeutique demeure indispensable afin d'améliorer la compréhension de la maladie, les traitements, et les adaptations nécessaires dans le mode de vie du patient.

B. Les moyens thérapeutiques :

1 : Traitement chirurgical :

La chirurgie est un pilier principal dans le traitement des sarcomes osseux.

Après résection complète de la tumeur, la reconstruction des défauts osseux créés est nécessaire. Les approches envisageables comprennent l'utilisation d'allogreffes ou d'autogreffes, notamment des greffes osseuses vascularisées (comme celles du péroné). Dans la zone de l'articulation du genou, une rotation plastie peut être effectuée, ou en alternative, des mégaprothèses extensibles peuvent être implantées. Les défis persistants liés à l'implantation de matériaux étrangers comprennent le descellement aseptique et les risques d'infection. Des améliorations futures pourraient découler des progrès de l'impression 3D pour créer des lames/implants de résection personnalisés, assurant des marges de résection tumorales sécurisées tout en réduisant la durée de l'intervention chirurgicale. Des surfaces

d'implant plus sophistiquées pourraient également favoriser une ostéointégration plus rapide et réduire les taux d'infection [107].

Il est recommandé de poursuivre une résection selon le modèle Enneking (voir Annexe 5), assurant ainsi que la tumeur est entourée de tissu sain de manière complète [108].

1.1 La chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice des membres est actuellement établie comme le traitement chirurgical privilégié pour les sarcomes osseux. Cette approche comprend une résection initiale de la tumeur avec des marges saines, suivie d'une reconstruction du déficit osseux. L'objectif principal de la chirurgie conservatrice est de maintenir le membre du patient tout en préservant sa survie. Il est à noter que cette approche offre des chances de guérison équivalentes à celles de l'amputation.

Une étude menée par Simon [107] a établi que l'amputation ne confère aucun avantage en ce qui concerne la survie par rapport à la chirurgie conservatrice du membre. Toutefois, le risque de récurrence locale (RL) est plus élevé avec la chirurgie conservatrice qui est en rapport avec la marge d'exérèse (une marge étroite) et à la quantité de nécrose tumorale après la chimiothérapie (CHT).

1.2 La reconstruction : [109,110,111]

Il y a diverses alternatives à cela, comprenant notamment :

- **Grefe osseuse** : Elle consiste en le transfert de tissu osseux, quelle que soit sa qualité, vers un site osseux receveur. Elle est qualifiée d'autogrefe lorsque le greffon provient du receveur lui-même, d'allogrefe (anciennement homogrefe) si le donneur est un autre individu de la même espèce, et de xénogrefe si le donneur est issu d'une espèce différente, tel qu'un animal, par exemple.
- **Prothèses osseuses** : Il s'agit des prothèses articulaires ou des implants, généralement en métal ou en plastique.
- Dans certaines circonstances, on peut recourir à une **combinaison de greffe osseuse et de prothèses** pour une fonction optimale.
- **Grefe vascularisée** : Une greffe vascularisée dans le contexte des sarcomes osseux fait référence à la transplantation d'un fragment osseux comprenant son propre réseau

sanguin. Dans cette procédure, le tissu osseux, souvent prélevé avec ses vaisseaux sanguins adjacents, est transplanté vers la zone affectée, favorisant ainsi une meilleure intégration et une revascularisation plus efficace. Cette approche est souvent utilisée pour des reconstructions osseuses complexes après la résection de sarcomes osseux.

- **L'Allogreffe** : L'allogreffe dans le contexte des sarcomes osseux implique la transplantation de tissu osseux provenant d'un donneur autre que le patient lui-même, mais non apparenté au receveur. Ce donneur peut être un individu de la même espèce (allogreffe), généralement prélevé d'un donneur humain décédé ou vivant, et dans certains cas, provenant d'une banque de tissus. L'utilisation de l'allogreffe est une option pour la reconstruction osseuse après la résection de sarcomes osseux, visant à restaurer la fonction et la structure du membre affecté.

1.3 La distraction osseuse :

La distraction osseuse dans le contexte des sarcomes osseux fait référence à une technique chirurgicale ou à un dispositif de fixateur externe qui est utilisé pour étirer progressivement les segments osseux. Cette méthode est parfois employée lors de la reconstruction après la résection de la tumeur ou bien pour allonger ou reconstruire un segment osseux qui a été retiré. En stimulant la croissance osseuse progressive, la distraction osseuse permet de remplacer le tissu osseux perdu et d'obtenir une régénération structurale, contribuant ainsi à la restauration fonctionnelle de la zone affectée.

1.4 La plastie par rotation :

La plastie par rotation dans le contexte des sarcomes osseux se réfère à une procédure chirurgicale où une rotation des tissus environnants (muscle, tendon ou autre) est effectuée pour remplacer la perte de substance osseuse résultant de la résection du sarcome. Cette technique vise à maintenir la fonctionnalité et l'intégrité structurale dans la zone traitée en utilisant les tissus avoisinants, tout en minimisant la nécessité d'une greffe osseuse externe.

1.5 L'amputation :

L'amputation est une mesure chirurgicale définitive envisagée chez les patients pour lesquels une résection préservant le membre n'est pas considérée comme prudente. L'amputation est surtout réalisée pour les lésions autour du pelvis ou du fémur proximal, alors que la majorité

des sarcomes osseux de la ceinture scapulaire et du genou peuvent aujourd'hui être réséqués. Les techniques d'amputation sont largement documentées dans la littérature [112].

2 : La radiothérapie :

La radiothérapie est souvent envisagée dans le contexte des sarcomes osseux, elle peut être utilisée à des fins curatives ou palliatives, en fonction des objectifs du traitement.

Radiothérapie curative :

- L'objectif principal est la guérison de la maladie.
- En adjuvant : pour réduire le risque de récurrence locale après la chirurgie, en particulier en cas de marges chirurgicales difficiles ou en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.
- Néoadjuvante : Parfois, administrée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur.

Radiothérapie palliative :

- L'objectif principale est le soulagement des symptômes surtout la douleur, à contrôler la croissance tumorale, et à améliorer la qualité de vie.
- Dans les Cas Inopérables : Pour les patients chez qui la chirurgie n'est pas une option viable.
- En Stade Avancé : Lorsque la tumeur est avancée et qu'une guérison complète n'est pas envisageable.

Le choix entre la radiothérapie curative et palliative dépend des caractéristiques spécifiques de la maladie, du stade, et des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.

Dans notre série, 9 patients ont effectué une radiothérapie, dont 5 étaient atteints de sarcome d'Ewing et 4 présentaient un ostéosarcome. Cette disparité entre les deux entités peut s'expliquer par la radiorésistance de l'ostéosarcome.

2.1 . L'ostéosarcome : [113]

Historiquement, la radiothérapie était considérée comme inefficace en raison de la radiorésistance de cette tumeur. La radiothérapie sera indiquée dans l'ostéosarcome en fonction de :

- Lorsque **le malade est inopérable** comme dans le cas du stade métastatique ou **en cas de refus d'une chirurgie mutilante**, la radiothérapie peut être envisagée comme une option de traitement locale.
- **En cas de résection incomplète**, qu'elle soit à un niveau microscopique ou macroscopique jugée R1 ou R2, la radiothérapie semble favoriser le contrôle local sans influencer la survie.
- **Des localisations tumorales** où une chirurgie R0 est difficilement réalisable, notamment dans le rachis, le bassin ou les localisations crâniofaciales.

Il est recommandé que les doses administrées dépassent les 65 Gy (EqD2 : dose équivalente à celle délivrée par fractions de 2 Gy) avec rapport $\alpha/\beta = 3$ Gy. Deux volumes sont préconisés, avec un minimum de 50 Gy pour le volume présentant un faible risque.

Dans notre série, 3 cas parmi 4 patients (75%) ayant irradié pour l'ostéosarcome avaient des localisations au niveau des membres (dont 2 patients avaient un stade localement avancé et un patient avait un stade métastatique). 1 seul patient avait une localisation pelvienne.

Pour les doses totales, nos patients ont reçu des doses de 20 Gy administré pour 2 patients et des doses de 46 Gy et 66 Gy pour les 2 autres patients.

2.2. Sarcome d'Ewing: [113,114,115]

Les indications de la radiothérapie sont étendues, conformément aux recommandations du protocole européen Euro Ewing 2012. La radiothérapie postopératoire est considérée comme la norme pour toutes les tumeurs d'Ewing, à l'exception de celles ayant subi une résection complète et présentant une réponse histologique supérieure à 90 % à la chimiothérapie. Le volume initial de la tumeur, avec une marge d'environ 200 ml, est également un facteur

pronostique important à prendre en considération avant de décider de ne pas irradier un sarcome d'Ewing.

La considération de la radiothérapie dépendra des éléments suivants :

- **Stade de la maladie** : La radiothérapie peut être envisagée en tant qu'une option thérapeutique pour les patients atteints d'un sarcome d'Ewing au stade métastatique, lorsque la chirurgie n'est pas recommandée et n'a aucun avantage.
- **Siege de la tumeur** : La radiothérapie peut être recommandée pour certaines localisations tumorales inopérables, que ce soit en raison de leur emplacement (comme le pelvis, vertèbre et paroi thoracique) ou de leur volume.
- **Une chirurgie non carcinologique évaluée comme R1 ou R2** : La radiothérapie adjuvante est envisageable visant à améliorer le contrôle local et à réduire le risque de récurrence. [53]

Les doses recommandées sont de 45 Gy réparties en 25 fractions de 1,8 Gy, couvrant un volume correspondant à la taille tumorale avant la chimiothérapie et 54 Gy dans un volume réduit correspondant au volume tumoral pré-chirurgical. Les patients ayant reçu une chimiothérapie de haute dose avec busulfan-melfalan recevront une dose moindre (45 Gy) en raison du risque élevé de toxicité, notamment nerveuse et digestive. La radiothérapie doit être administrée au moins 60 jours (voire 100 à 120 jours) après la chimiothérapie.

Dans notre série, parmi les 5 patients ayant reçu une radiothérapie pour le sarcome d'Ewing, 2 d'entre eux (40%) présentaient une localisation vertébrale. 2 patients (40%) également avaient une localisation au niveau des membres (dont un malade avait un stade localisé et l'autre avec un stade localement avancé). 1 seul patient avait une localisation pelvienne (20%). En ce qui concerne les doses totales, deux patients avaient une dose supérieure à 45 Gy (54 Gy et 60 Gy), tandis que les autres avaient des doses inférieures à 45 Gy.

3 : Traitement systémique :

3.1. Chimiothérapie : [116]

La chimiothérapie a un rôle crucial dans le traitement des sarcomes osseux. Elle comprend plusieurs aspects :

- **Chimiothérapie néoadjuvante** : est un standard thérapeutique dans les sarcomes d'Ewing et les ostéosarcomes (à l'exception des ostéosarcomes de bas grade), elle permet de réduire la taille des tumeurs avant la chirurgie ou pour traiter les cellules cancéreuses qui pourraient s'être propagées.
- **Chimiothérapie adjuvante** : Elle peut également être administrée après la chirurgie pour prévenir la rechute par élimination des cellules tumorales résiduelles.
- **Chimiothérapie palliative** : qui vise à prolonger la survie tout en garantissant le bien-être et le confort du patient.

Avant l'adoption de la chimiothérapie périopératoire dans le traitement des sarcomes osseux, les résultats de la chirurgie seule étaient peu encourageants, avec des taux de survie à long terme d'environ 20 %. L'introduction de la chimiothérapie dans les années 1970 a entraîné une augmentation significative de la survie globale à 5 ans, atteignant désormais entre 60 et 70 % pour les cas localisés. Cette amélioration est attribuée à la nature micrométastatique de la maladie au moment de son diagnostic initial.

La chimiothérapie d'induction, également appelée néoadjuvante, est initiée après l'établissement du diagnostic et l'évaluation de l'étendue de la maladie. Son objectif est de réduire la taille de la tumeur primitive, facilitant ainsi le traitement local et améliorant son efficacité. De plus, elle contribue à atténuer le risque de métastases à distance, ce qui joue un rôle crucial dans le pronostic.

Cependant, l'approche spécifique dépend du type de sarcome osseux et de sa stadification. Les décisions thérapeutiques sont généralement prises par une équipe médicale spécialisée après une évaluation complète du cas.

a 1.Molécules de chimiothérapie actives dans l'ostéosarcome :

Méthotrexate à haute dose : [117]

Le méthotrexate à haute dose (HD MTX), défini comme une dose supérieure à 1 g/ m², est administré en association avec la doxorubicine et un agent à base de platine dans la plupart des protocoles d'ostéosarcome. L'utilisation de la leucovorine (LV ; acide 5-formyl-tétrahydrofolique) en secours a permis d'augmenter les doses de MTX jusqu'à des concentrations plasmatiques élevées, améliorant ainsi ses effets anticancéreux et

cytotoxiques. La dihydrofolate réductase est la cible principale du MTX, mais les formes polyglutamées d'antifolates inhibent d'autres enzymes du métabolisme intracellulaire du folate, perturbant le métabolisme cellulaire normal et induisant la mort cellulaire. Le mécanisme d'action est considéré comme responsable à la fois de l'efficacité et de la toxicité du médicament.

La dose recommandée est de 6-8 g/m² chez l'adulte et 12 g/m² chez l'enfant en perfusion de 4 heures. Cependant, chez l'adulte, il est mal supporté car il induit une toxicité neurologique, et donc il est recommandé de ne pas dépasser 8 g/m². Des mesures telles qu'une hydratation adéquate avec bicarbonate de sodium pour assurer une diurèse alcaline à 100 ml/h sont nécessaires. L'acide folinique est administré 20 heures après le début du MTX. La surveillance comprend le poids, la diurèse de 24 heures, le pH urinaire, la fonction rénale, et des dosages plasmatiques de méthotrexate. L'hydratation et l'acide folinique se poursuivent pendant 3 jours ou jusqu'à ce que la méthotrexatémie soit basse (H24 15 µmol/l, H48 1,5, H72 <0,15). Des interférences avec certains médicaments tels que les AINS et l'aspirine doivent être évitées.

En cas de toxicité aiguë, le méthotrexate peut provoquer un tableau dramatique d'insuffisance médullaire, rénale, hépatique, nécessitant une réduction des concentrations plasmatiques par la Carboxypeptidase G2. À long terme, aucune toxicité habituelle, et aucune toxicité gonadique n'est observée.

Cisplatine : [118]

Le cisplatine, en se fixant de manière sélective sur les bases puriques de l'ADN (A ou G), provoque une altération de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette déformation entrave la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, conduisant ainsi à la mort cellulaire. Plusieurs mécanismes protéiques de réparation sont mis en place pour faire face à la formation d'adduits entre le cisplatine et l'ADN, et certains de ces mécanismes reconnaissent les adduits formés.

Les effets toxiques associés au cisplatine comprennent principalement la néphrotoxicité, la ototoxicité, et la neurotoxicité.

Ifosfamide : [119]

L'ifosfamide, un agent alkylant, démontre une efficacité bien établie contre les ostéosarcomes avec une activité dépendante de la dose, généralement administrée à des doses de 5 à 12 g/m². Il existe une corrélation entre la dose administrée et l'efficacité du médicament, mais des doses dépassant 12 g/m² doivent être évitées en raison de la toxicité rénale observée.

L'association d'ifosfamide (12 g/m²) avec une faible dose d'étoposide (150 mg/m²) montre un taux de réponse élevé chez les patients en rechute (48%). La prévention des cystites hémorragiques est réalisée par l'administration d'Uromitexan (Mesna®).

La toxicité à long terme de l'ifosfamide inclut des effets rénaux et probablement gonadiques, mais cette toxicité semble être dose-dépendante, notamment avec des doses dépassant 60 g/m², et elle est très rare.

Doxorubicine : [120]

La doxorubicine est un médicament cytotoxique appartenant à la classe des anthracyclines. Elle est largement utilisée en chimiothérapie pour traiter divers types de cancers, notamment les cancers du sein, les lymphomes et les cancers du poumon. La doxorubicine agit en interférant avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ce qui entrave la croissance des cellules cancéreuses.

Depuis les années 1970, la doxorubicine est devenue un pilier thérapeutique pour le traitement des ostéosarcomes. Son efficacité est directement liée à l'intensité de la dose, souvent administrée à des doses de 60 à 90 mg/m² (DCT). Cependant, l'utilisation à long terme soulève des préoccupations concernant la cardiotoxicité.

L'Exo-Dox préparé se présente comme un prometteur médicament chimiothérapeutique pour le traitement de l'ostéosarcome. En exploitant la capacité de ciblage des tumeurs des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BM-MSC), l'Exo-Dox émerge comme un candidat potentiel pour le traitement ciblé de l'ostéosarcome dans des études futures.

Depuis les années 1970, la doxorubicine est devenue un pilier thérapeutique pour le traitement des ostéosarcomes. Son efficacité est directement liée à l'intensité de la dose,

souvent administrée à des doses de 60 à 90 mg/m² (DCT). Cependant, l'utilisation à long terme soulève des préoccupations concernant la cardiotoxicité.

a.2 : Molécules de chimiothérapie actives dans le sarcome d'Ewing : [121, 122,123,124]

Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide est un médicament de chimiothérapie appartenant à la classe des agents alkylants. Il est utilisé pour traiter divers types de cancers, y compris les lymphomes, les leucémies, et certains types de tumeurs solides telles que le cancer du sein et de l'ovaire. Le cyclophosphamide agit en interférant avec la croissance des cellules cancéreuses en provoquant des dommages à leur ADN, ce qui entrave leur capacité à se diviser et à se multiplier.

L'idée d'utiliser le cyclophosphamide en remplacement de l'ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing à risque standard est actuellement en cours d'évaluation ou pourrait être envisagée.

Il semble que le cyclophosphamide ait des effets similaires sur la survie globale et la survie sans récurrence chez les patients à risque standard, mais avec une toxicité significativement plus élevée. En revanche, l'ajout d'étoposide chez les patients à haut risque semble avoir un effet bénéfique en termes de survie sans récurrence.

Doxorubicine :

Cette étude [IESS-1] « The first Intergroup Ewing Sarcoma Study » a mis en évidence l'importance de l'utilisation de la doxorubicine en comparant deux protocoles de polychimiothérapie, à savoir le VAC et le VACD. Les résultats à long terme ont démontré la supériorité du régime incluant la doxorubicine en termes de contrôle local (96% vs 86%) et de survie sans événement (60% vs 24%).

Dans une deuxième étude du même groupe (IESSII), il a été constaté qu'une dose de 60 mg/m² de doxorubicine surpassait la dose conventionnelle de 50 mg/m² en termes de survie sans progression à 5 ans pour les sarcomes d'Ewing non métastatiques (73% vs 56%).

Ifosfamide :

L'étude CESS-86 a opté pour l'utilisation de l'ifosfamide à la place du cyclophosphamide pour les tumeurs dépassant un volume de 100 ml, et elle a obtenu des résultats comparables à 10 ans en terme de survie sans événement, soit 51% contre 52%.

Actinomycine :

L'actinomycine D, souvent simplement appelée actinomycine, est un médicament antibiotique utilisé en chimiothérapie pour traiter certains types de cancers. Elle est dérivée de certaines souches de bactéries du genre *Streptomyces*.

L'actinomycine agit en interférant avec le processus de réplication de l'ADN, ce qui inhibe la croissance des cellules cancéreuses. Elle est utilisée dans le traitement de divers cancers, y compris certains types de tumeurs solides et de leucémies.

Cependant, en raison de sa toxicité, en particulier pour le foie et les reins, son utilisation est souvent réservée à des cas spécifiques et est supervisée attentivement par des professionnels de la santé.

Une étude récente menée en 2022 [122] a suggéré que le carboplatine pourrait être une alternative efficace à l'actinomycine-D dans le traitement d'entretien de sarcome d'Ewing. Cette constatation ouvre la possibilité d'explorer le carboplatine comme option thérapeutique dans le cadre du traitement continu de sarcome d'Ewing, offrant potentiellement une alternative ou un complément aux traitements existants.

Vincristine :

La vincristine est un médicament de chimiothérapie utilisé pour traiter divers types de cancers, y compris certains cancers pédiatriques, lymphomes et leucémies. Elle appartient à une classe de médicaments appelés alcaloïdes de la pervenche, dérivés de la pervenche de Madagascar.

La vincristine agit en interférant avec la division cellulaire en se liant aux microtubules, des structures importantes dans le processus de division cellulaire. Cela empêche la formation du fuseau mitotique, ce qui inhibe la progression de la cellule à travers le cycle cellulaire.

Bien que la vincristine soit un agent important dans le traitement de certains cancers, elle peut également entraîner des effets secondaires, tels que des neuropathies périphériques.

Etoposide :

L'étoposide, issu de la podophyllotoxine, une toxine présente dans la pomme de terre américaine, a été synthétisé pour la première fois en 1966 et a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement du cancer en 1983 (Hande, 1998). Depuis les années 1980, plusieurs études ont mis en évidence la capacité de l'étoposide à cibler les activités de l'ADN topoisomérase II, induisant ainsi des cassures de l'ADN et déclenchant une réponse qui impacte divers aspects du métabolisme cellulaire.

Il est utilisé en chimiothérapie pour traiter divers types de cancers, y compris les lymphomes, les leucémies, et certains cancers solides tels que le cancer du poumon et les cancers testiculaires. Il fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la topoisomérase.

Melphalan :

Le melphalan est un médicament de chimiothérapie appartenant à la classe des agents alkylants. Il est utilisé pour traiter certains types de cancers, en particulier les cancers du sang tels que le myélome multiple et certains types de lymphomes.

Le melphalan agit en interférant avec la division cellulaire en ajoutant des groupes alkyles à l'ADN, ce qui perturbe la réplication de l'ADN et entraîne la mort des cellules cancéreuses.

Le rôle du melphalan dans le traitement du sarcome d'Ewing n'est pas aussi courant que dans certains autres cancers.

b. Protocoles de chimiothérapie :**b.1 : L'ostéosarcome : [125]****Protocole avec HDMTX : (enfants)**

Les données récentes de l'étude EURAMOS confirment que le traitement MAP (méthotrexate, cisplatine, doxorubicine) est le traitement de référence pour l'ostéosarcome qui permet d'améliorer le taux de réponse mais pas la survie sans progression.

L'utilisation d'un traitement à base de méthotrexate, d'ifosfamide et l'étoposide pourrait être une alternative, au moins chez les patients présentant une contre-indication médicale au cisplatine et à la doxorubicine (étude OS 2006) qui améliore également le taux de réponse mais pas la survie sans progression.

Protocole sans HDMTX : (chez l'adulte)

Le schéma doxorubicine/cisplatine/HD-MTX (MAP) est le plus souvent utilisé en première ligne chez les enfants et les jeunes adultes

L'utilisation à haute dose de méthotrexate est courante dans les protocoles pédiatriques, mais son administration chez les adultes peut être plus complexe. Deux essais de l'EORTC ont démontré une toxicité réduite avec l'association doxorubicine-cisplatine. Cependant, il est important de noter que les résultats à long terme de ce protocole ne sont pas satisfaisants, avec une survie sans progression n'atteignant pas 50%.

Pour le protocole API-AI (Doxorubicine, Cisplatine, Ifosfamide), il est envisagé d'administrer deux cycles espacés de 15 jours (API J1 et J28, API J15 et J43) avec une utilisation systématique de facteurs de croissance hématopoïétiques pour maintenir une dose-intensité optimale :

- Doxorubicine 60 mg/m² à J1 et J15
- Cisplatine 100 mg/m² à J1
- Ifosfamide et Mesna 5 g/m² à J2 et J15
- GCSF de J6 à J11.

Chez les patients âgés de plus de 40 ans, l'utilisation du méthotrexate (8 g/m²) après une réponse insatisfaisante à la chimiothérapie d'induction sans méthotrexate s'est révélée efficace et réalisable. Des schémas thérapeutiques combinant la doxorubicine, le cisplatine, et éventuellement l'ifosfamide (API-AI) sont considérés comme une alternative prometteuse.

Actuellement, il n'existe aucune donnée étayant un traitement de chimiothérapie différent chez les patients présentant des métastases ou une localisation spécifique. Le schéma thérapeutique associant Méthotrexate, Doxorubicine et Cisplatine (MAP) peut également être envisagé comme la norme pour ce groupe de patients.

Dans notre série, la plupart de nos patients ont reçu le protocole API-AI soit (57,15%), suivi par le protocole AP (28,57%) et le protocole AI ce qui rejoint les données de la littérature.

b.2 : Sarcome d'Ewing : [126,127]

Le protocole Euro-Ewing 93 prévoit, pour les formes localisées, une phase d'induction chimiothérapique initiale comprenant de trois à cinq cures combinant le cyclophosphamide et la doxorubicine, parfois associés à de l'étoposide et de l'ifosfamide.

Le protocole Euro-Ewing 99 prévoit une phase d'induction comprenant six cures de vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide (VIDE) à des intervalles de 3 semaines.

La chimiothérapie utilise divers protocoles, notamment soit la combinaison vincristine avec actinomycine et ifosfamide (VAI), soit vincristine, actinomycine et cyclophosphamide (VAC). Dernièrement, il a été démontré que le protocole VAC-IE est plus bénéfique au VIDE dans une étude prospective randomisée.

Dans les formes de mauvais pronostic, les deux protocoles nécessitent une intensification de la chimiothérapie associant busulfan et melphalan, entraînant une aplasie médullaire complète. Cette cure est suivie d'une autogreffe de moelle prélevée auparavant par cytophérèse et congelée.

En présence de métastases (M+), l'adjonction du IE améliore les réponses objectives sans toutefois entraîner d'amélioration significative de la survie globale ni de la survie sans progression.

Au sein de notre série, la majorité de nos patients (72,73%) ont été traités selon le protocole VAC-IE, suivi par le protocole VAC, VIDE, AI de même pourcentage pour chaque protocole (9,09%). Ces résultats concordent avec les données retrouvées dans la littérature médicale.

c. Toxicité :

c.1 : L'ostéosarcome : [128]

Bien que démontrant leur efficacité, les approches thérapeutiques intensives employées pour traiter les ostéosarcomes engendrent des complications à certaines molécules administrées. Les toxicités aiguës englobent principalement des problèmes hématologiques (principalement

l'anémie), des infections (dominées par la neutropénie), et des troubles muqueux (mucites, diarrhée, vomissement) et la toxicité rénale.

Dans notre étude, la toxicité associée à la chimiothérapie était dominée par l'anémie, la neutropénie et les vomissements associés de manière minoritaire à la thrombopénie, l'insuffisance rénale et la neutropénie fébrile chez 1 malade.

c.2 : Sarcome d'Ewing : [129]

Malgré leur efficacité, la chimiothérapie utilisée dans le traitement des sarcomes d'Ewing entraîne des complications aux molécules administrées. Les toxicités aiguës se manifestent principalement par des manifestations hématologiques, des infections (aplasie), et des affections muqueuses (mucites, diarrhée). Selon une étude menée par « Rosen et al » sur une cohorte de 67 patients, la moitié d'entre eux ont nécessité une hospitalisation en raison d'une neutropénie fébrile.

Dans notre série, la toxicité liée à la chimiothérapie était principalement caractérisée par l'anémie, la neutropénie, les vomissements et de manière moins fréquente, par la neutropénie fébrile chez 1 malade.

En comparant notre étude avec celle de « Rosen et al », nous notons que la neutropénie fébrile n'est présente que chez un patient. Cette observation pourrait s'expliquer par l'administration systématique de facteurs de croissance (G-CSF) reçus par la majorité des patients dans notre étude.

4 : Traitement de support : [130,131,132]

La chimiothérapie, bien que bénéfique, est souvent associée à des effets secondaires indésirables tels que les nausées et les vomissements. Le recours à des antiémétiques est essentiel pour prévenir ces effets secondaires.

4.1 Antiémétiques :

Toutes les sociétés savantes (ASCO, ESMO, MASCC) recommandent l'utilisation de divers types intégrés dans une quadrithérapie qui sont comme suit :

Les antagonistes NK1 : sont des agents pharmaceutiques qui agissent en tant qu'antagonistes sélectifs de la substance P au niveau des récepteurs à la neurokinine 1, présentant une haute affinité. Leur utilisation est efficace dans la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie.

Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 : sont utilisés comme antiémétiques pour prévenir les nausées et les vomissements, en particulier dans le contexte de la chimiothérapie. Ces médicaments agissent en bloquant les effets de la sérotonine au niveau des récepteurs 5-HT3, réduisant ainsi les symptômes indésirables associés à certains traitements médicaux.

L'olanzapine : est un médicament antipsychotique atypique qui agit principalement en tant qu'antagoniste des récepteurs de la dopamine, y compris les récepteurs D2, dans le cerveau.

Son effet antagoniste des récepteurs D2 peut également avoir des implications dans d'autres domaines, y compris le contrôle des nausées et des vomissements, en particulier lorsqu'ils sont associés à la chimiothérapie. Son mécanisme d'action au niveau des récepteurs D2 peut contribuer à atténuer ces symptômes indésirables.

Les corticoïdes : tels que la dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisolone, sont prescrits afin d'atténuer les symptômes de nausées et de vomissements associés à la chimiothérapie.

4.2.Traitement des neuropathies :

Le traitement de la neuropathie induite par la cisplatine vise à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients. Pour cela diverses stratégies peuvent être adoptés :

Médicaments symptomatiques : Des médicaments tels que les analgésiques et parfois des opioïdes peuvent être prescrits pour atténuer la douleur associée à la neuropathie.

Antidépresseurs et anticonvulsivants : Certains médicaments de ces classes, tels que la gabapentine ou la prégabaline, peuvent être utilisés pour traiter la douleur neuropathique.

Thérapie physique : Des exercices spécifiques et des interventions de rééducation peuvent aider à améliorer la force musculaire, l'équilibre et la coordination.

Thérapie occupationnelle : Elle peut être recommandée pour aider les patients à faire face aux limitations fonctionnelles liées à la neuropathie.

Gestion de la douleur : Des approches complémentaires, telles que la physiothérapie, l'acupuncture, ou la massothérapie, peuvent contribuer à soulager les symptômes douloureux.

Modification des médicaments : Dans certains cas, l'ajustement des doses de médicaments anticancéreux comme la cisplatine peut être envisagé en fonction de la tolérance du patient.

Suivi régulier : Les patients doivent être étroitement surveillés, et la communication avec l'équipe médicale est essentielle pour ajuster le plan de traitement en fonction de l'évolution des symptômes.

4.3L'alimentation :

La dénutrition engendre des conséquences graves, telles que la détérioration de l'état général, une perturbation de la réponse immunitaire, une tolérance réduite au traitement car les patients dénutris sont plus susceptibles d'avoir des secondaires ce qui aboutit à réduire les doses et donc une efficacité moindre. De plus la dénutrition augmente la toxicité et les complications postopératoires ainsi que la mortalité.

L'apport de conseils diététiques peut améliorer l'apport énergétique et la qualité de vie des patients cancéreux souffrant de malnutrition ou à risque de malnutrition :

Maintenir une **alimentation équilibrée** et une **hydratation adéquate**.

Éviter les carences nutritionnelles : des compléments nutritionnels peuvent être recommandés pour assurer un apport suffisant en calories et en nutriments.

Éviter les aliments à risque : Si votre système immunitaire est affaibli, évitez les aliments à risque élevé de contamination, tels que les produits crus ou mal cuits.

5 : Rôle de l'anatomopathologie dans l'évaluation histologique de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante :

Sarcome d'Ewing : [149, 150, 151, 152]

L'évaluation histologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante déterminée sur des échantillons de résection de tumeurs primaires représente un facteur pronostique important dans la survie sans progression et la survie globale.

La réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante est également utilisée pour identifier les patients candidats à des thérapies plus intensives ou nouvelles.

La réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante a été définie selon différents systèmes de notation basés sur le pourcentage de nécrose tumorale et/ou de tissu fibreux réparateur avec 4 seuils différents, considérant comme mauvais répondeurs les cas avec <90%, <95%, <96%, et <100% de réponse histologique à la CHT, respectivement (Tableau XIII).

Tableau XIII : Différents outils de notation pour évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante dans le sarcome d'Ewing rapportés dans la littérature et les séries relatives

Les outils de notations	Les séries
Système de Bologne	Picci et al : 118 patients Picci et al : 68 patients Goldestein et al : 50 patients Ferrari et al : 122 patients
Système Huvos et/ou pourcentage de réponse histologique à la CHT (mauvaise répondeur <90% de la réponse histologique à la CHT)	Whelan et al : 240 patients Paulussen et al : 647 patients Le Deley et al : 856 patients
Pourcentage de réponse histologique à la CHT (mauvaise répondeur <95% de la réponse histologique à la CHT)	Wagner et al : 71 patients Oberlin et al : 108 patients
Pourcentage de réponse histologique à la CHT (mauvaise répondeur <96% de la réponse histologique à la CHT)	Pan et al : 66 patients Milano et al : 36 patients
Pourcentage de réponse histologique à la CHT (mauvaise répondeur ≤99% de la réponse histologique à la CHT)	Albergo et al : 293 patients

Récemment, un vaste essai collaboratif contrôlé, Euro-EWING 99, a démontré qu'une chimiothérapie intensive à base de busulfan et de melphalan et un soutien des cellules souches par autogreffe de moelle osseuse amélioraient la survie globale dans les cas de sarcome d'Ewing à haut risque, y compris les mauvais répondeurs, par rapport à la chimiothérapie standard.

Le système de Bologne stratifie mieux les patients dont la réponse histologique se situe entre 90% et 99% et qu'il constitue donc un outil de notation plus informatif.

Le système de Bologne considère comme mauvais répondeurs les patients présentant de foyers macroscopiques de tumeurs viables (grade 1) et comme bons répondeurs les patients présentant des preuves microscopiques de tumeurs viables (grade 2) ou ne présentant aucune preuve de tumeurs viables (grade 3).

Notre série rapporte que 1 malade est un bon répondeur tandis que l'autre est un mauvais répondeur.

Ostéosarcome : [153,154]

Le grade de Huvos est un système de classification utilisé pour évaluer le degré de malignité des ostéosarcomes. Il est reparti en 4 grades :

- **Grade I** : > 50 % de cellules tumorales identifiables
- **Grade II** : 5 % < cellules tumorales identifiables ≤ 50 %
- **Grade III** : ≤ 5 % de cellules viables ou quelques cellules tumorales résiduelles disséminées sur toute la tranche de section
- **Grade IV** : aucune cellule viable (absence de cellule tumorale identifiable).

Le score de Huvos, évalué sur la pièce opératoire, permet de qualifier le malade en "**bon répondeur**" (grade III et IV) ou "**mauvais répondeur**" (grade I et II) et d'adapter le traitement en phase post-chirurgicale.

L'étude de « Prabowo, Yog » menée en 2021 a montré que la majorité des patients atteints d'ostéosarcome étaient de mauvais répondeurs à la chimiothérapie (76,6%). La même étude de « Chui » a montré la présence d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie chez les patients atteints d'ostéosarcome de haut grade a été rapportée dans 60 % des cas.

Notre étude montre une légère diminution de pourcentage pour les mauvais répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante soit 57,14% (Huvos 1 :28,57% ; Huvos 2 : 28,57%)

6 chimiothérapie adjuvante :[155,156]

6.1. L'ostéosarcome :

Le choix du protocole de chimiothérapie adjuvante dépend de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante, pour cela on se base sur le grading Huvos.

La survie globale a connu une nette amélioration grâce à une chimiothérapie adjuvante multi-agents. Les recherches menées par Link et ses collaborateurs ont démontré qu'un schéma de chimiothérapie adjuvante multidrogue, incluant du cyclophosphamide, de la bléomycine, de l'actinomycine-D, du méthotrexate à haute dose, de la doxorubicine et du cisplatine, a entraîné une augmentation de la survie sans rechute de 17 à 66% sur une période de 2 ans après une intervention chirurgicale définitive. De manière similaire, l'étude d'Eilber et son équipe, ayant suivi leurs patients pendant 2 ans après une excision chirurgicale ou une amputation, a montré que ceux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante avec de la doxorubicine, du méthotrexate à haute dose et de la bléomycine/cyclophosphamide/actinomycine-D ont présenté une absence de maladie plus marquée (55%) et un taux de survie globale plus élevé (80%) par rapport aux témoins ayant subi une intervention chirurgicale seule (20% et 48%, respectivement). Le groupe de traitement a également présenté une récurrence moins fréquente (43%) par rapport au groupe témoin (74%). Le schéma de chimiothérapie standard en Europe et en Amérique du Nord pour les individus de moins de 40 ans consiste en du méthotrexate à haute dose, de la doxorubicine et du cisplatine (MAP). Les comparaisons entre différentes combinaisons de médicaments n'ont pas révélé d'avantages significatifs en termes de survie entre la doxorubicine et le cisplatine, ou entre la doxorubicine et le cisplatine avec ou sans ajout de méthotrexate. Cependant, l'efficacité du méthotrexate chez les patients plus âgés demeure peu claire et est généralement omise dans ce groupe.

Dans notre série, 57,14% des cas ont reçu le protocole IE. Pour le protocole API, 28,57% l'ont reçu. Tandis que 14,29% ont reçu le protocole AP.

Le méthotrexate n'était pas utilisé en raison de sa toxicité chez les adultes, puisque notre service draine les patients plus de 16 ans.

6.2. Sarcome d'Ewing

Le protocole de chimiothérapie adjuvante utilisé dans le sarcome d'Ewing est celle de VAC/IE. Ce protocole combine vincristine (V), doxorubicine (A), et cyclophosphamide (C) avec ifosfamide (I) et étoposide (E).

Dans notre série, seul un patient a suivi une chimiothérapie adjuvante, et le protocole utilisé était VAC-IE, ce qui est conforme aux données de la littérature.

7. Indications : [4, 116]

L'indication de la prise en charge pour les sarcomes osseux se fait selon une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

7.1 : L'ostéosarcome :

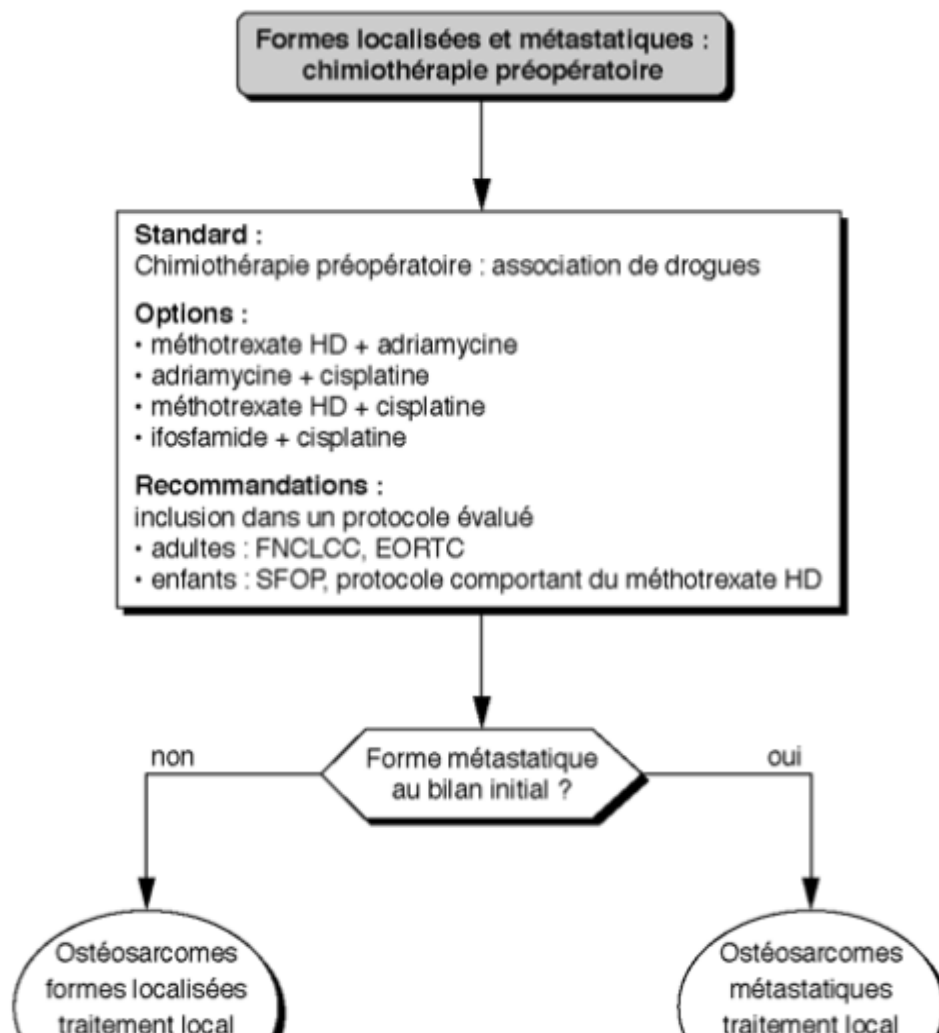
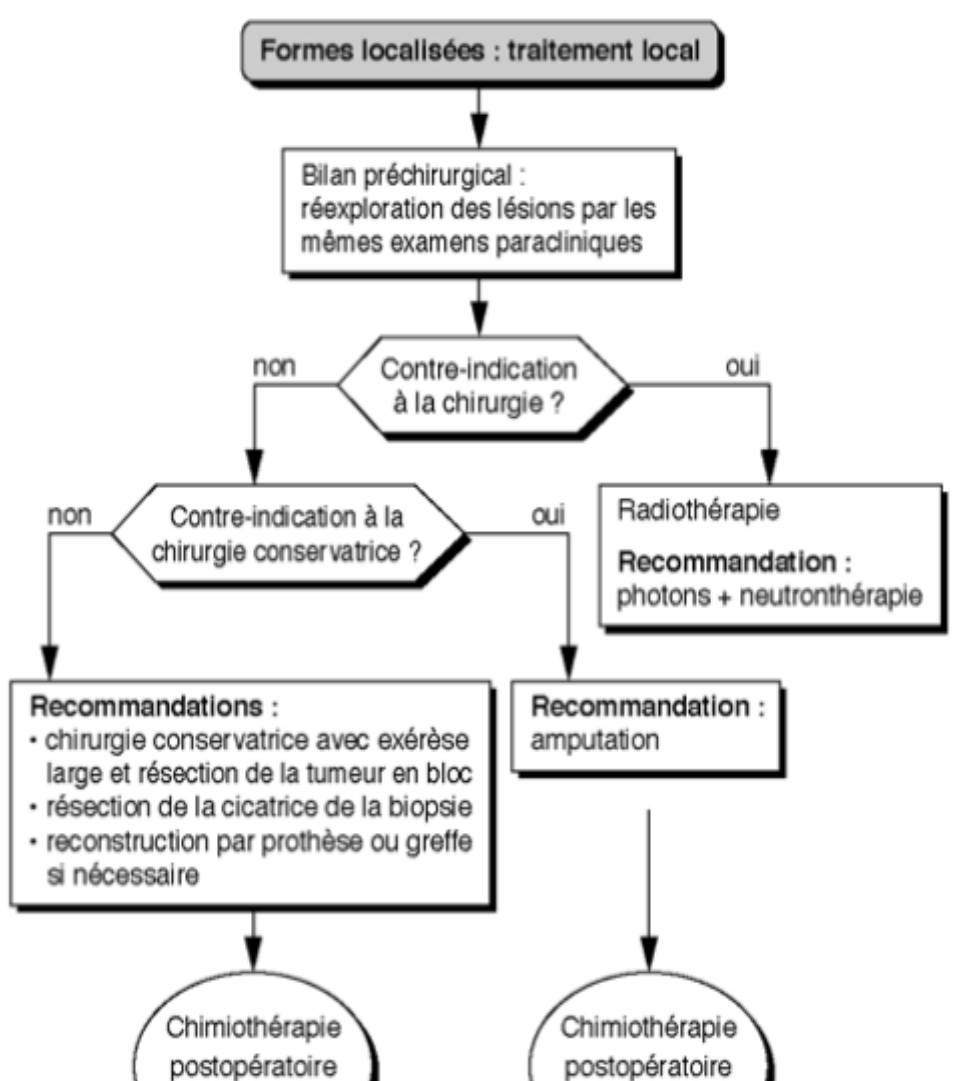


Figure 87 : Formes localisées et métastatiques : chimiothérapie préopératoire**Figure 88** : Formes localisées : traitement local

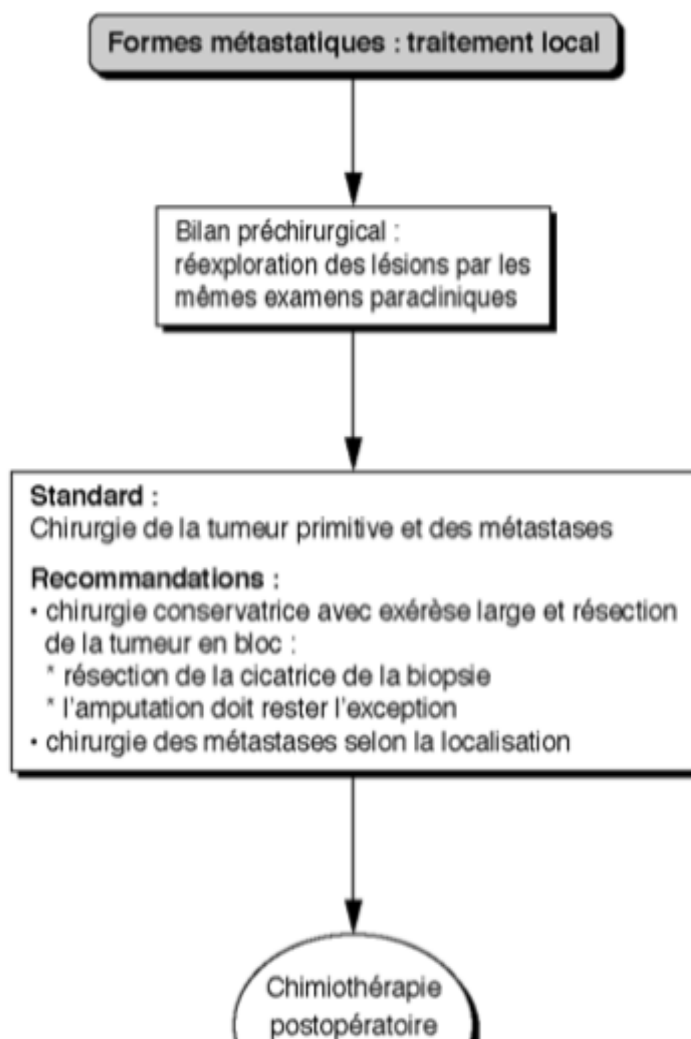


Figure 89 : Formes métastatiques : traitement local

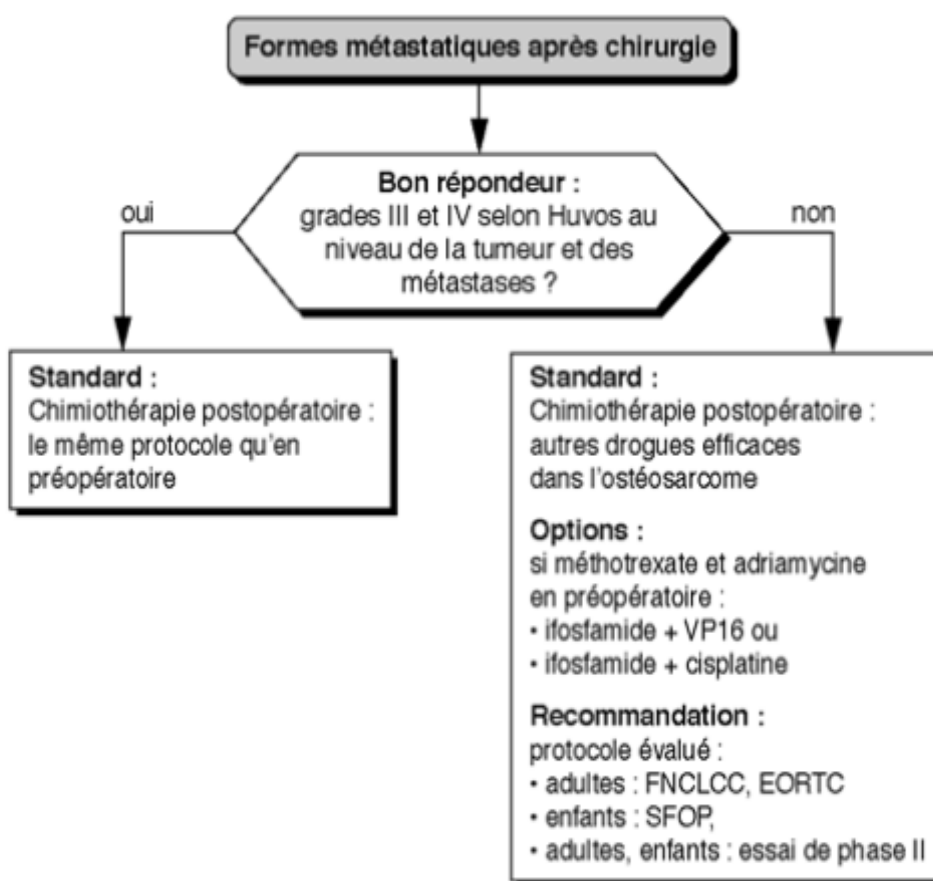


Figure 90 : Formes métastatiques après chirurgie

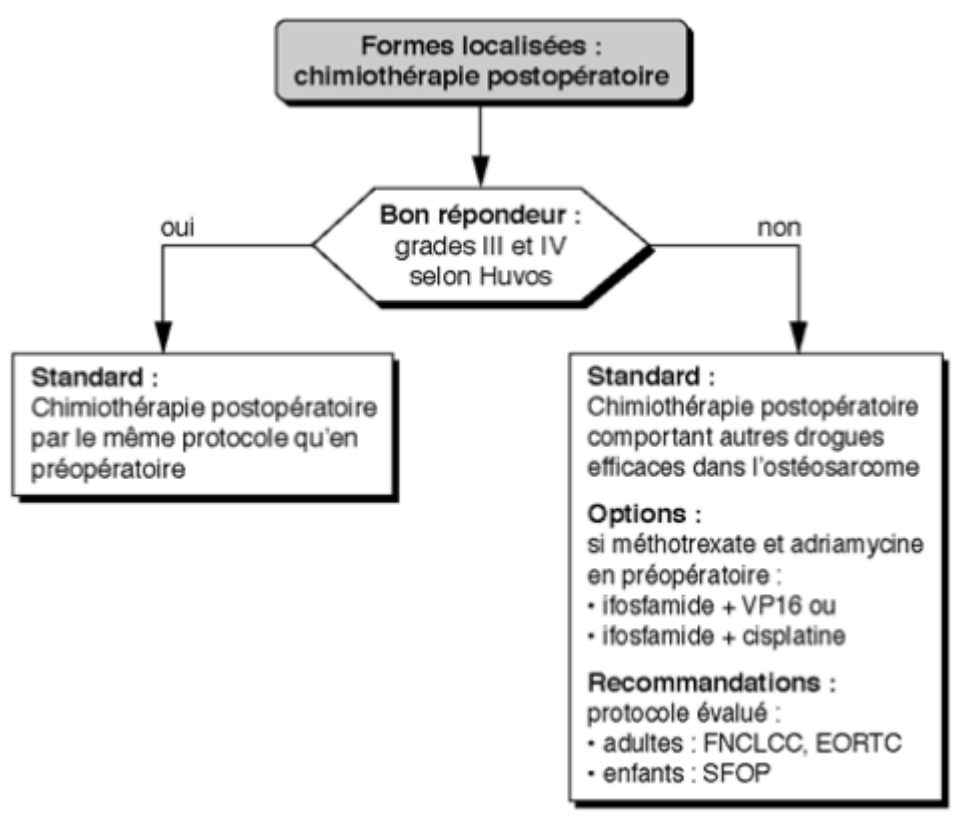


Figure 91 : Formes localisées : chimiothérapie postopératoire

7.2 : Sarcome d'Ewing :

a. Stade localisé :

Suivre un schéma de polychimiothérapie pendant une période de 12 semaines, puis évaluer la réponse thérapeutique en utilisant les mêmes examens d'imagerie initiaux.

1. Le protocole d'induction chimiothérapeutique comprend :

- VAC/IE : Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide en alternance avec Ifosfamide et Etoposide.
- VAI : Vincristine, Doxorubicine, Ifosfamide.
- VIDE : Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide.

2. Traitement local : chirurgie sinon radiothérapie.

3. **Chimiothérapie adjuvante** pendant 28 à 49 semaines, comprenant 7 cycles de chimiothérapie adjuvante, suivi de BUMEL, puis éventuellement autogreffe pour les patients sélectionnés présentant une faible réponse à la chimiothérapie d'induction et/ou un volume de tumeur > 200 ml.

4. La durée totale de la chimiothérapie est de 10 mois à 1 an.

5. **En cas de progression après la première chimiothérapie** : traitement local avec radiothérapie +/- chirurgie pour le contrôle local ou à visée palliative. Chimiothérapie de deuxième ligne (voir chimiothérapie pour le stade métastatique) et soins de support.

b. Stade métastatique :

➤ En première ligne :

- VAC : Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide
- VAC/IE : Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide en alternance avec Ifosfamide et Etoposide.
- VAI : Vincristine, Doxorubicine, Ifosfamide.
- VIDE : Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide.

➤ **En deuxième ligne :**

- Cyclophosphamide et Topotecan
- Irinotecan +/- Temozolomide
- Ifosfamide(haute dose) +/-Etoposide
- Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide
- Docetaxel et Gemcitabine

IX. SURVEILLANCE : [42,135]

La surveillance des sarcomes osseux de haut grade implique un examen physique, une radiographie du site primaire, une radiographie thoracique ou un scanner, ainsi que l'utilisation de l'imagerie avancée (TDM, IRM, Scintigraphie osseuse). La réalisation de PET scan est une autre option potentielle. Les recommandations suggèrent une évaluation tous les 2 à 3 mois pendant les 2 premières années après la chimiothérapie, tous les 6 mois pour les années 3 à 5, puis tous les 6 à 12 mois pendant les années 5 à 10 ans, et ensuite tous les 0,5 à 2 ans en fonction des pratiques locales.

Pour les sarcomes osseux de bas grade, la fréquence des visites de suivi peut être moins fréquente, par exemple, tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement. Il est souligné que des métastases tardives, des récives locales ainsi que des complications fonctionnelles peuvent survenir plus de 10 ans après le diagnostic.

Il est crucial d'évaluer les effets toxiques à long terme de la chimiothérapie, de la chirurgie, et de la radiothérapie, en particulier chez les patients traités pendant l'enfance, l'adolescence, et le jeune âge adulte. La leucémie secondaire en particulier la leucémie myéloïde aigue peut rarement être observée des 2 à 5 ans après une chimiothérapie. Le suivi spécialisé en génétique est recommandé pour les patients présentant des syndromes de prédisposition au cancer. Les patients peuvent également être susceptibles de développer des cancers secondaires, liés ou indépendants de l'irradiation.

La diminution de la fertilité est l'un des effets secondaires à prendre en compte, d'où l'intérêt de la cryopréservation.

Le soutien psychologique et l'insertion socioprofessionnelle doivent accompagner les patients pendant la prise en charge :

- Le rôle du soutien psychologique et de l'insertion socioprofessionnelle est essentiel dans la prise en charge des patients atteints de sarcomes osseux.
- Selon une étude menée par « Paredes et Canavarro Simões », et une autre de « Paredes et al. », environ 30 % des patients atteints de sarcomes osseux souffrent d'anxiété au moment du diagnostic et pendant le traitement et 20 % souffrent de dépression. Le traitement peut sérieusement affecter la qualité de vie, en particulier

pour ceux qui subissent des opérations majeures aux membres. Les préoccupations concernant l'image corporelle sont particulièrement fortes chez les jeunes atteints de sarcomes osseux.

- Les exigences essentielles de l'ECCO [157] pour des soins de qualité contre le cancer recommandent des interventions psychologiques appropriées telles qu'un entraînement à la pleine conscience et des programmes psycho-éducatifs sont nécessaires pour les principaux groupes d'âge du sarcome. Le soutien aux membres de la famille est également essentiel, notamment pour les relations d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes. Ainsi que autres exigences tel que le rôle du psycho-oncologue à :
 - ✓ Veiller à ce que la détresse psychosociale et les autres troubles psychologiques et besoins psychosociaux soient identifiés par le dépistage et pris en compte par l'équipe multidisciplinaire.
 - ✓ Promouvoir une communication efficace entre les patients, les membres de la famille et les professionnels de la santé.
 - ✓ Aider les patients et les membres de leur famille à faire face aux effets multiples de la maladie
 - ✓ Faciliter la réintégration des survivants du sarcome dans les environnements scolaire, professionnel, social et familial grâce à des interventions psychoéducatives fondées sur des données probantes.
- Dans le cancer pédiatrique, il est recommandé que le soutien psychosocial comprenne une thérapie par le jeu et un accès à la scolarité.
- Les patients atteints de sarcomes osseux peuvent rencontrer des difficultés liées à l'insertion socioprofessionnelle, que ce soit pendant ou après le traitement. Les changements physiques, les limitations fonctionnelles, et les absences prolongées du travail peuvent influencer la vie professionnelle. Un soutien adéquat peut inclure des conseils sur la gestion des demandes d'emploi, des aménagements de travail, et l'accès à des ressources pour la réadaptation professionnelle. Les professionnels de la santé

et les travailleurs sociaux jouent un rôle crucial en fournissant des conseils et des ressources pour faciliter l'intégration professionnelle.

X. Evolution : [136,137]

La récurrence des sarcomes osseux, soit locale (RL) soit à distance, après un traitement ayant permis une rémission complète (RC), est malheureusement fréquente. Les résultats thérapeutiques face à ces rechutes ou métastases sont peu favorables. Certains facteurs associés à un meilleur pronostic comprennent :

- Un nombre restreint de lésions de rechute.
- Le confinement de la récurrence aux poumons.
- Un intervalle prolongé entre le traitement initial et la rechute.
- Une réponse positive à un traitement de deuxième ligne.

A.L'ostéosarcome :

Après la prise en charge initiale d'un ostéosarcome, on observe généralement une rechute chez environ 30 à 40 % des patients, avec une médiane de 20 mois (variant de 3 mois à 10 ans), comme rapporté dans plusieurs études (Duchman et al., 2015 ; Janeway et al., 2012 ; Ferrari et al., 2009). Il est crucial de noter que ces rechutes sont plus souvent métastatiques que locales.

Le taux de survie global à cinq ans après une première rechute d'ostéosarcome se situe généralement entre 23 % et 28 %, avec une médiane allant de 10 à 17 mois, comme rapporté dans diverses études (Duchman et al., 2015 ; Janeway et al., 2012 ; Bacci et al., 2005). Il est essentiel de noter que de nombreux cas de rechutes successives sont observés, et selon l'étude du COSS, la médiane pour la survenue de la deuxième rechute est de 9 mois (Bielack et al., 2009).

L'étude menée en Malaisie entre 1997 et 2011 a montré que la récurrence locale était chez 22,7%, le taux de survie à 5ans était à 56,31%, et la survie sans progression à 5ans était à 52,94%. [138]

Dans notre série, la fréquence de rechute s'élevait à 50% chez les patients, ce qui représente une légère augmentation par rapport aux données de la littérature. Le taux de survie globale était de 35,71%, montrant également une légère augmentation par rapport à la littérature.

B. Sarcome d'Ewing :

Le risque de rechute est évalué à 40 % pour les sarcomes d'Ewing. La gestion de la rechute repose généralement sur des approches telles que la chimiothérapie (CHT), la chirurgie (CHX), ou la radiothérapie (RTH), selon la localisation de la rechute. Les données issues de la littérature concernant la résection chirurgicale des maladies métachrones ne permettent pas de parvenir à des conclusions définitives.

Les taux de survie à 5 ans pour le sarcome d'Ewing peuvent présenter des variations, mais en général, ils se situent entre 65 % et 75 %. En d'autres termes, en moyenne, 65 à 75 % des patients diagnostiqués avec un sarcome d'Ewing survivent pendant au moins 5 ans.

L'étude menée en 2019 en Pays-Bas, a montré » que le taux de survie globale à 5 ans était à 73%. [139]

Dans notre série, la rechute était chez 36,36% des patients. Le taux de survie globale était à 72,72%, ce qui rejoint les données de la littérature.

XI. Facteurs pronostiques : [146,147,148]

L'identification de facteurs déterminants pour le pronostic des sarcomes osseux revêt un grand intérêt, car cela permettrait de mieux stratifier les patients en sous-groupes présentant différents risques de récurrence locale, de développement de métastases, de résistance thérapeutique et de décès. L'utilisation de ces facteurs pronostiques pourrait aider à sélectionner les patients à risque pour des traitements spécifiques ou plus agressifs, dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques. En personnalisant les approches thérapeutiques en fonction des caractéristiques individuelles des patients, il est possible d'optimiser les chances de succès du traitement et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de sarcomes osseux.

1. Age :

Dans les deux formes de tumeurs, l'âge médian au moment du diagnostic est de 14 à 16 ans. Dans le cas de l'ostéosarcome, certains rapports ont indiqué que les patients de moins de 10 à 12 ans au moment du diagnostic ont un pronostic moins favorable [1-3]. De plus, pour les patients de plus de 30 à 40 ans, le pronostic en cas d'ostéosarcome est mauvais, à la fois en raison de leur incapacité à tolérer un traitement adéquat et de la tendance à développer des tumeurs dans des sites non extrémitaires. Cependant, il est difficile d'évaluer l'importance de l'âge en tant que facteur pronostique dans l'ostéosarcome, car la plupart des analyses multivariées n'incluent pas les patients de plus de 30 ans.

Dans le cas du sarcome d'Ewing, il a été indiqué que le pronostic s'améliore avec l'âge décroissant, et dans une étude, l'âge <15 ans est resté un facteur pronostique favorable significatif dans une analyse multivariée. Il reste inconnu s'il s'agit d'une réflexion de véritables différences dans la biologie tumorale en fonction de l'âge ou si cela est dû à un traitement plus agressif chez les jeunes.

2. Sexe :

Certaines études antérieures ont indiqué que le sexe masculin est un facteur défavorable dans l'ostéosarcome, tandis que d'autres ne l'ont pas confirmé [2, 3]. Une étude a trouvé que le sexe masculin était un facteur significatif indépendant dans l'analyse multivariée de la survie globale [6]. Cela est en accord avec une analyse de l'ensemble des patients traités dans les protocoles du Scandinavian Sarcoma group (SSG) II et SSG VIII, où le sexe masculin était le facteur pronostique indépendant le plus fort pour la survie sans métastase. Dans le cas du sarcome d'Ewing, le sexe n'a pas été trouvé comme ayant une signification pronostique.

3. Stade :

Pour les deux types de tumeurs, la détection de métastases au moment du diagnostic revêt une grande importance sur le plan pronostique. Dans l'ostéosarcome, les patients atteints de métastases n'ont qu'une survie à long terme de 20 à 30 %, même après une chimiothérapie agressive et l'élimination de toute maladie pulmonaire macroscopique. De plus, les patients

avec des métastases au moment du diagnostic ont tendance à avoir une réponse histologique inférieure à celle des patients avec une maladie localisée.

Dans le cas du sarcome d'Ewing, la situation est similaire, avec une survie de 15 à 20 % pour les patients avec des métastases détectables au moment du diagnostic. Récemment, l'introduction d'une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches a montré une amélioration pour ces patients, mais les séries rapportées sont petites, ont un suivi à court terme, et sont hétérogènes à la fois en ce qui concerne la sélection des patients et le traitement.

4. Localisation de la tumeur :

Pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, une localisation en dehors des extrémités du corps est associée à un pronostic défavorable. Dans le cas de l'ostéosarcome, cela s'explique à la fois par la réduction de la possibilité de réaliser une chirurgie adéquate et par une association entre une localisation en dehors des extrémités et un âge plus avancé, ce qui peut rendre une chimiothérapie adéquate difficile. Pour le sarcome d'Ewing, la difficulté chirurgicale est en partie atténuée par la radiosensibilité de la tumeur, ce qui rend la radiothérapie une alternative précieuse ou un complément à la chirurgie. Cependant, les sites en dehors des extrémités, en particulier les tumeurs pelviennes, sont associés à des volumes tumoraux importants, ce qui est un facteur pronostique important.

Concernant les ostéosarcomes des extrémités, il a été rapporté que les patients atteints de tumeurs au niveau du fémur ou de l'humérus avaient un pronostic moins favorable que ceux avec des tumeurs plus distales, mais le type de localisation des extrémités n'a pas été un facteur significatif dans les analyses multivariées.

5. La taille de la tumeur :

Le volume de la tumeur ou le plus grand diamètre de la tumeur sont parmi les facteurs les plus importants dans les deux maladies.

Dans l'ostéosarcome, une étude récente du groupe COSS a montré qu'après un traitement par l'un des trois protocoles de chimiothérapie différents, seuls 4 sur 53 patients avec un volume tumoral absolu inférieur à 150 cm³ ont développé des métastases, tandis que pour le groupe

avec des tumeurs plus grandes, le taux de récurrence était de 40 à 60 %. L'importance du volume de la tumeur en tant que facteur pronostique a été maintenue dans une analyse multivariée.

Dans le sarcome d'Ewing, un diamètre de tumeur supérieur à 8-10 cm est un signe pronostique défavorable bien établi, indépendamment de la localisation de la tumeur.

6. La réponse de la tumeur primitive :

Chez les patients atteints d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing localisés, la réponse histologique de la tumeur primitive à la chimiothérapie préopératoire est probablement le facteur pronostique le plus important pour le résultat à long terme. Il est donc évident que l'effet de la chimiothérapie préopératoire sur la tumeur primitive reflète dans une large mesure l'effet sur la maladie micrométastatique. Cela a récemment été confirmé par une étude menée à l'Institut Rizzoli, où une forte corrélation a été trouvée chez les patients atteints d'ostéosarcome entre la réponse dans la tumeur primitive et celle des métastases pulmonaires résectées simultanément.

7. Sous type histologique :

Parmi les sous-types d'ostéosarcomes de haut grade, les tumeurs télangiectasies ont été rapportées comme ayant un pronostic quelque peu meilleur que les types ostéoblastiques ou chondroblastiques. Cependant, le sous-type histologique n'a pas été rapporté comme étant un facteur indépendant dans les analyses multivariées.

Pour les tumeurs de la famille d'Ewing, aucune différence certaine de résultat n'a été notée entre le sarcome d'Ewing, le PNET (tumeur neuroectodermique périphérique) ou les variantes indifférenciées.

8. La résistance aux médicaments (ou chimiorésistance) :

L'expression du gène de la résistance multidrogue (MDR), notamment par la protéine P-glycoprotéine, a récemment été identifiée comme un fort facteur pronostique défavorable dans l'ostéosarcome. Ainsi, la résistance générale aux agents chimiothérapeutiques médiée par la P-glycoprotéine peut expliquer pourquoi le passage à de nouveaux agents après la chirurgie chez les mauvais répondeurs histologiques (« chimiothérapie de sauvetage ») a généralement été infructueux. Cependant, il convient de noter que dans l'étude de Bologne,

aucune relation n'a été trouvée entre l'expression de la P-glycoprotéine et la réponse histologique de la tumeur, et que les deux sont restés des prédicteurs indépendants significatifs de la survie sans événement. Dans le sarcome d'Ewing, l'expression de la résistance multidrogue (MDR) a été associée à une mauvaise réponse à la chimiothérapie, mais sa relation avec le résultat à long terme reste peu claire. Cela signifie que bien que la MDR puisse être liée à une résistance au traitement initial, son impact sur la survie à long terme des patients atteints de sarcome d'Ewing n'a pas été entièrement élucidé et nécessite davantage de recherche.

9. La pharmacocinétique individuelle du patient :

Après un traitement par méthotrexate à haute dose (HDMTX) pour l'ostéosarcome, on observe une grande variabilité dans les niveaux sériques de méthotrexate (MTX) parmi les patients recevant une dose/m² identique. De plus, d'importantes fluctuations sont également constatées d'un traitement à l'autre chez un même patient. Ces variations peuvent être attribuées à des facteurs tels que l'âge, les différences constitutionnelles (comme l'excrétion rénale du MTX), ainsi que des variables liées au traitement telles que la durée de l'infusion du MTX, le volume d'hydratation et la production d'urine. Étant donné que des études ont montré une corrélation positive entre les niveaux sériques de MTX, la réponse tumorale et la survie, il est évident que les caractéristiques pharmacocinétiques propres à chaque patient revêtent une importance pronostique significative. À cet égard, il est pertinent de noter que, dans l'expérience du SSG (Swedish Sarcoma Group), la réponse histologique de l'ostéosarcome est davantage associée aux taux sériques de MTX mesurés à 24 et 48 heures après le traitement qu'au pic observé à la fin de l'infusion. Cela suggère que, en plus de la quantité de MTX administrée, le taux d'élimination du MTX joue un rôle essentiel dans les résultats cliniques.

10. Autres facteurs :

Dans l'ostéosarcome, des niveaux élevés d'alkaline phosphatase sérique (ALP) ont été associés à un mauvais pronostic. Cependant, l'importance réelle de ce marqueur est difficile à évaluer car il n'existe pas de méthodologie adéquate pour la normalisation des niveaux normaux en fonction de l'âge.

Dans le sarcome d'Ewing, des niveaux élevés de LDH sérique et un contenu d'adn aneuploïde ont été impliqués comme facteurs défavorables mais leur importance réelle reste mal définie. Ces marqueurs peuvent être des indicateurs potentiels du pronostic, mais leur utilisation clinique précise peut nécessiter davantage de recherche et de validation.

CONCLUSION

Les sarcomes osseux (SO) sont des tumeurs malignes rares. Il s'agit d'une pathologie qui touche les enfants, les adolescents, mais également les adultes jeunes. Face à l'apparition des signes cliniques tels que la douleur et/ou la tuméfaction, le recours à l'imagerie moderne, en privilégiant l'IRM, doit se faire le plus tôt possible pour orienter rapidement la biopsie, élément clé du diagnostic.

Un bilan d'extension, comprenant une TDM TAP, une scintigraphie osseuse, un PET scan et une biopsie ostéo-médullaire, doit être établi pour la stadification du sarcome osseux.

Le rôle crucial de la chimiothérapie dans la prise en charge des sarcomes osseux a permis de faciliter la chirurgie et d'augmenter la survie. Cependant l'objectif de la prise en charge actuelle est d'améliorer les résultats du traitement et de diminuer les séquelles directement liées aux thérapeutiques.

Une surveillance clinique et paraclinique s'avère essentielle pour prévenir les récives locales et les métastases tardives. L'évaluation des effets toxiques à long terme de la chimiothérapie, de la chirurgie et de la radiothérapie est cruciale.

Cette étude a permis de constater :

- Que les sarcomes osseux présentent une spécificité épidémiologique dans notre région.
- Il est nécessaire de sensibiliser les médecins à un diagnostic précoce, une fois le sarcome osseux est suspecté par la réalisation d'une radiographie standard et d'une IRM d'emblée
- Le recours à la génétique et à la biologie moléculaire devrait être envisagé dans notre pratique pour mieux caractériser le profil et les particularités de ces tumeurs dans notre contexte.
- Le manque de réalisation d'exams complémentaires tels que l'IRM, la scintigraphie osseuse et la PET scan, en raison de leurs coûts élevés, contribue à un mauvais pronostic par la dissémination métastatique.

- La collaboration des différents spécialistes, dont oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes et radiologues, contribuent à améliorer la prise en charge et la survie des patients.

Résumé

Les sarcomes osseux forment un ensemble varié de tumeurs rares se développant à partir des divers composants de l'os. Elles se distinguent par leur présentation clinique, leurs caractéristiques épidémiologiques, radiologiques et histologiques.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 25 cas colligés au service d'oncologie médicale au CHU Mohammed VI à Tanger sur une période s'étalant sur 4 ans. Parmi eux 14 cas d'ostéosarcome et 11 cas de sarcome d'Ewing. L'étude a intéressé les différents aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection chez nos malades révélant des résultats essentiels.

L'ostéosarcome constitue le sarcome osseux le plus fréquent. La moyenne d'âge de nos patients était de 26,6 ans (27 ans pour l'ostéosarcome et 25 ans pour le sarcome d'Ewing). L'ostéosarcome présente une répartition équitable entre les deux sexes, tandis que le sarcome d'Ewing montre une prédominance masculine plus marquée. Les délais moyens de diagnostic pour l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont respectivement de 10,55 mois et 5,66 mois. La symptomatologie prédominante comprenait la douleur et la présence d'une tuméfaction à l'examen clinique. Les sites périphériques de sarcome étaient les plus fréquents, représentant 84% des cas.

16% patients ont bénéficié d'une IRM. L'utilisation de techniques d'imagerie avancées, telles que la TDM TAP, l'IRM, la scintigraphie osseuse, la PET scan et la biopsie ostéomédullaire, a révélé des métastases chez 52% des patients. Pour l'immunohistochimie, le CD99 était exprimé dans tous les cas de sarcome d'Ewing, tandis que la vimentine était exprimée dans tous les cas d'ostéosarcome. La biologie moléculaire chez les deux patients atteints de sarcome d'Ewing a montré une translocation entre les chromosomes 11 et 22 : t(11;22), plus spécifiquement une fusion EWS/FLI. Pour la classification TNM, la répartition des cas était la suivante : stade Ia (4%), stade Ib (12%), stade IIa (4%), stade IIb (16%), stade III (12%), stade IVa (16%), stade IVb (36%).

En ce qui concerne le protocole néoadjuvant, API-AI est le plus fréquemment utilisé pour l'ostéosarcome (57,15%), tandis que VAC-IE est le plus fréquemment utilisé pour le sarcome d'Ewing (72,73%). Les effets secondaires de la chimiothérapie en cas d'ostéosarcome comprennent majoritairement l'anémie (92,86%), les vomissements (85,71%) et la neutropénie (71,43%), tandis qu'en cas de sarcome d'Ewing, la neutropénie (45,45%), l'anémie (36,36%) et les vomissements (36,36%) sont les plus fréquents.

La chirurgie a été pratiquée chez 9% des patients, et 9% ont reçu une radiothérapie. Enfin, 44% des patients ont fait une rechute. Lors de la dernière consultation, 52% ont eu un bon contrôle, tandis que 36% sont décédés.

ABSTRACT

Bone sarcomas comprise a diverse group of rare tumors originating from various components of the bone. They are distinguished by their clinical presentation, epidemiological features, radiological, and histological characteristics.

Our work is a retrospective study involving 25 cases gathered at the Medical Oncology Department at CHU Mohammed VI in Tangier over a 4-year period. Among them, 14 cases were osteosarcoma, and 11 cases were Ewing sarcoma. The study focused on the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic, and prognostic aspects, revealing essential findings.

Osteosarcoma represents the most common bone sarcoma. The average age of our patients was 26.6 years (27 years for osteosarcoma and 25 years for Ewing sarcoma). Osteosarcoma showed an equal distribution between genders, while Ewing sarcoma exhibited a more pronounced male predominance. The average diagnostic delays for osteosarcoma and Ewing sarcoma were 10.55 months and 5.66 months, respectively. Predominant symptoms included pain and the presence of a swelling on clinical examination. Peripheral sites were most frequently affected, constituting 84% of cases.

Sixteen percent of patients underwent MRI. Advanced imaging techniques such as TAP CT, MRI, bone scintigraphy, PET scan, and bone marrow biopsy revealed metastases in 52% of patients. Immunohistochemistry showed CD99 expression in all Ewing sarcoma cases and vimentin expression in all osteosarcoma cases. Molecular biology in two Ewing sarcoma patients demonstrated a translocation between chromosomes 11 and 22: t(11;22), specifically an EWS/FLI fusion.

Regarding TNM classification, case distribution was as follows: stage Ia (4%), stage Ib (12%), stage IIa (4%), stage IIb (16%), stage III (12%), stage IVa (16%), stage IVb (36%).

For neoadjuvant protocols, API-AI was most commonly used for osteosarcoma (57.15%), while VAC-IE was the most frequent for Ewing sarcoma (72.73%). Chemotherapy side effects in osteosarcoma cases predominantly included anemia (92.86%), vomiting (85.71%), and neutropenia (71.43%), whereas in Ewing sarcoma, neutropenia (45.45%), anemia (36.36%), and vomiting (36.36%) were most common.

Surgery was performed in 9% of patients, and 9% received radiotherapy. Finally, 44% experienced relapse. At the last consultation, 52% had good control, while 36% had succumbed.

ملخص

الأورام العظمية الخبيثة تشكل مجموعة متنوعة من الأورام النادرة التي تنشأ من مكونات متنوعة في العظم. يتميزون بعرضهم السريري والميزات الوبائية والإشعاعية والنسجية

عملنا هو دراسة استيعادية تشمل 25 حالة تم جمعها في قسم أمراض الأورام الطبية في مستشفى محمد السادس في طنجة على مدى فترة تمتد لمدة 4 سنوات. من بينها، كانت 14 حالة من أورام العظام و 11 حالة من أورام إيوينج ركزت الدراسة على الجوانب الوبائية والسريرية والإشعاعية والعلاجية والتنبؤية، مكشفة عن نتائج أساسية

يُعدُّ سرطان العظم أكثر الأورام العظمية شيوعًا. كانت متوسط عمر مرضانا 26.6 عامًا (27 عامًا لسرطان العظم و25 عامًا لأورام إيوينج). أظهر سرطان العظم توزيعًا متساويًا بين الجنسين، بينما أظهر سرطان إيوينج تسييطًا ذكوريًا أكثر تمييزًا. كانت متوسط تأخير التشخيص لسرطان العظم وسرطان إيوينج على التوالي 10.55 شهرًا و 5.66 شهرًا. شملت الأعراض السائدة الألم ووجود انتفاخ في الفحص السريري. كانت المواقع الطرفية الأكثر تأثيرًا، حيث شكلت 84٪ من الحالات.

خضع 16٪ من المرضى لفحص بالرنين المغناطيسي. أظهرت تقنيات الصور المتقدمة مثل الفحص بالتصوير وفحص نقص (PET scan) والرنين المغناطيسي والتصوير العظمي وفحص البوزيترونات TAP بالحاسوب المقطعي العظام استجابة للخطيب العظمي، أظهرت وجود استماعات في 52٪ من المرضى. أظهرت فحوص المناعة النسيجية في جميع حالات سرطان إيوينج، بينما كانت الفيمنتين معبرة في جميع حالات سرطان العظم. أظهرت CD99 تعبير على وجه، t(11;22): البيولوجيا الجزيئية في حالتين من حالات سرطان إيوينج انتقلاً بين الكروموسومين 11 و 22 EWS/FLI التحديد انصهار

IIa المرحلة، (12٪) Ib المرحلة، (4٪) Ia كان توزيع الحالات على النحو التالي: المرحلة، TNM فيما يتعلق بالتصنيف (36٪) IVb المرحلة، (16٪) IVa المرحلة، (12٪) III المرحلة، (16٪) IIb المرحلة، (4٪)

VAC-IE الأكثر استخدامًا لسرطان العظم (57.15٪)، في حين كان API-AI بالنسبة لبروتوكولات العلاج القبلي، كان الأكثر استخدامًا لسرطان إيوينج (72.73٪). (شملت آثار العلاج الكيميائي في حالات سرطان العظم في الغالب فقر الدم

والقيء (85.71%)، ونقص الخلايا البيض (71.43%)، بينما كانت نقص الخلايا البيض (45.45%)، وفقر، (92.86%)
الدم (36.36%)، والقيء (36.36%) (هي الأكثر شيوعًا في حالات سرطان إيوينج

أُجريت جراحة لدى 9% من المرضى، وتلقى 9% علاج إشعاعي. وأخيرًا، خضع 44% من المرضى لنكوص المرض. خلال
%المراجعة الأخيرة، كانت السيطرة الجيدة متوفرة لدى 52%، في حين توفي 36

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Cade, « Sarcoma of Bone ».
- [2]. Choi et Ro, « The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone ».
- [3]. Lam et al., « Molecular Pathology of Bone Tumors ».
- [4]. Ingley et al., « Current Approaches to Management of Bone Sarcoma in Adolescent and Young Adult Patients ».
- [5]. Strauss et al., « Bone sarcomas ».
- [6]. Aljuhani, Alanazi, et Alghafees, « Primary bone sarcomas in KSA ».
- [7]. Kollár et al., « Incidence, Mortality, and Survival Trends of Soft Tissue and Bone Sarcoma in Switzerland between 1996 and 2015 ».
- [8]. Goedhart et al., « Bone Sarcoma Incidence in the Netherlands ».
- [9]. Bou Zerdan et al., « Descriptive Epidemiology of Soft Tissue and Bone Sarcomas in Lebanon ».
- [10]. Chakraborty et al., « Trends in incidence of Ewing sarcoma of bone in India – Evidence from the National Cancer Registry Programme (1982–2011) ».
- [11]. Alkazemi et al., « Investigation of the Incidence and Geographic Distribution of Bone and Soft Tissue Sarcomas in Canada ».
- [12]. Blay et al., « SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma ».
- [13]. Pingping et al., « Incidence and Mortality of Sarcomas in Shanghai, China, During 2002–2014 ».
- [14]. Miller et Hoffer, « Malignant and Benign Bone Tumors ».
- [15]. Woźniak et al., « Malignant Transformation of an Osteoblastoma of the Mandible ».
- [16]. Dean JFB, Whitwell D Epidemiology of bone and soft-tissue sarcomas Orthopedics and traum.2009; 23(4):224-30
- [17]. Bouchida A, Rifi M, Yacoubi H, Mahfoud M, El Bardouni A , Ismael F,Berrada MS, El Manouar M,El Yacoubi M La dégénérescence carcinomateuse sur ostéomyélite chronique Rev Maroc Chir Orthop Traumat. 2008;36:18 21
- [18]. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, Collins MS, Wenger DE, Sim FH Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients Clin Orthop Relat Res.2003;411:193-206.
- [19]. Beck A. Zur Frage des Rontgensarkoms,zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des Sarkoms Munchener Med Wochenschr.1922;69:623-5
- [20].Martland H, Humphries RE Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint Arch Pathol.1929;7:406-17
- [21].Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL,Stewart FW,Coley BL Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases Cancer.1948;1:3-29

- [22]. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG Radiation-induced sarcoma of bone Cancer.1971;28:1087-99
- [23]. Robinson E, Neugut AI, Wylie P Clinical aspects of postirradiation sarcomas J Natl Cancer Inst.1988;80:233-40.
- [24]. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer: a Swedish population-based study Eur J Cancer.1998;34(13):2068-75.
- [25]. Ron E, Modan B, Boice Jr JD Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp Am J Epidemiol.1988;127(4):713-25
- [26]. Gillespie WJ, Frampton CM, Henderson RJ, Ryan PM The incidence of cancer following total hip replacement J Bone Joint Surg.1988.70:539-42.
- [27]. Visuri TI, Pukkala E, Pulkkinen P, Paavolainen P Cancer incidence and causes of death among total hip replacement patients: a review based on Nordic cohorts with a special emphasis on metal-on-metal bearings Proc Inst Mech Eng H.2006;220(2):399-407.
- [28]. Keel SB, Jaffe KA, Petur NG, Rosenberg AE Orthopaedic implant-related sarcoma: a study of twelve cases Mod Pathol.2001;14: 969-77
- [29]. Ostrowski ML, Johnson ME, Truong LD, Hicks MJ, Smith FE, Spjut HJ Malignant chondroblastoma presenting as a recurrent pelvic tumor with DNA aneuploid and p53 mutation as supportive evidence of malignancy Skeletal Radiol.1999;28:644-50
- [30]. Lasson U, Harms D, Wiedemann HR Osteogenic sarcoma complicating osteogenesis imperfecta tarda European Journal of Pediatrics.1978, 129(3): 215-8
- [31]. Rutkowski R, Resnick JH, McMaster Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta. A case report J Bone Joint Surg Am.1979;61:606-8.
- [32]. Takahashi S, Okada K, Nagasawa H, Shimada Y Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta Virchows Archiv.2004;444(5):454-58
- [33]. Torres FX, Kyriakos M Bone infarct-associated osteosarcoma. Cancer.1992;70:2418-30
- [34]. Mirra JM, Bullough PG, Marcove RC, Jacobs B, Huvos AG (1974). Malignant fibrous histiocytoma and osteosarcoma in association with bone infarcts; report of four cases, two in caisson workers J Bone Joint Surg Am.1974;56:932-40
- [35]. Domson GF, Shahlaee A, Reith JD, Bush CH, Gibbs P Infarct-associated Bone Sarcomas Clinical Orthopaedics and Related Research.2009;467(7):1820-25
- [36]. Tostes et al., « COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN OSTEOSARCOMA AND EWING'S SARCOMA ».
- [37]. Goedhart et al., « Delay in Diagnosis and Its Effect on Clinical Outcome in High-Grade Sarcoma of Bone ».
- [38]. Soomers et al., « The Sarcoma Diagnostic Interval ».
- [39]. Widhe B, Widhe T Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma The Journal of Bone and Joint Surgery.2000;82(A(5)):667-78
- [40]. Aksnes L.H, Sundy Hall K Management of high-grade bone sarcomas over two decades: The Norwegian Radium Hospital experience Acta Oncologica, 2006; 45: 38_ 46

- [41]. Moradi B,Zahlten-Hinguranage A,Lehner B,Zeifang F The impact of pathological fractures on therapy outcome in patients with primary malignant bone tumours International Orthopaedics.2010;34:1017–23
- [42]. Sj et al., « Bone sarcomas ».
- [43]. George et Grimer, « Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas ».
- [44]. Saglam et al., « The impact of pathological fractures on surgery, morbidity, functional and oncological outcomes in patients with primary bone sarcomas ».
- [45]. Ferrari, Dirksen, et Bielack, « Sarcomas of Soft Tissue and Bone ».
- [46]. Dahlin DC,Coventry MB Ostéogénic sarcoma:a study of six hundred cases J.Bone joint surg.1967;49A:101-10
- [47]. Taha El Ghazali. Le sarcome d'Ewing costal chez l'enfant (à propos de 8 cas). Thèse Méd. Rabat, 2011 ; N°83.
- [48]. Guerra et al., « COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN OSTEOSARCOMA AND EWING'S SARCOMA ».
- [49]. Codman EA The Classic: Registry of Bone Sarcoma: Part I.—Twenty-Five Criteria for Establishing the Diagnosis of Osteogenic Sarcoma. Part II.—Thirteen Registered Cases of "Five Year Cures"Analyzed According to These Criteria Clin Orthop Relat Res.2009 ;467:2771–82
- [50]. Athanasou N,Bielack S,De Alava E, Dei Tos AP, Ferrari S,Gelderblom H, Grimer R,Sundby Hall K, Hassan B, W Hogendoorn PC, Jurgens H,Paulussen M, Rozeman.L, Taminiau AHM, Whelan J, Vanel D Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology.2010;21(5): 204–13
- [51]. Taylor M, Guillon M, Champion V, Marcu M, Arnoux JB, Hartmann O. La tumeur d'Ewing. Archives de Pédiatrie. 2005;12(9):1383-1391. doi:10.1016/j.arcped.2005.05.014
- [52]. Souhaila Karmoun Sarcome d'ewing : a propos de 5 cas. Université MOHAMMED V. Thèse Méd. Rabat, 2016 ; N°58.
- [53]. V, « [The importance of radiology in bone sarcoma diagnostics ».
- [54]. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition (July 2001): by Vincent T. Devita (Editor), Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (Editor) By Lippincott Williams & Wilkins Publisher
- [55]. Wegner Otto H Bases techniques de la tomodensitométrie /Tumeurs osseuses. TDM corps entier. Ed. Arnette,Paris,1994
- [56]. Guirguis et al., « Diffusion weighted imaging of extremity bone tumors—inter-reader analysis and incremental value over conventional MR imaging ».
- [57]. Stines J, Vanek D, Mole D. Sarcome des parties molles et tumeurs malignes des os Imagerie et surveillance post-thérapeutique en oncologie. Paris,2000:375-99
- [58]. Wilfred C. G. Peh The role of imaging in the staging of bone tumors Critical Reviews in Oncology/Hematology.1999; 31(2):147-67
- [59]. Kind-Dumas M, Diard F, Pallusiere J, Moinard M, Hauger O. IRM des tumeurs osseuses malignes (bilan d'extension et thérapeutiques) Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie- Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur.2001 ; 31-531-A-10

- [60]. Osemont.B Valeur de l'IRM de diffusion dans la caractérisation des tumeurs ostéo-articulaires Thèse de medecine,Faculté de médecine de Nancy,2010,thèse n°ddc:610
- [61]. Balzarini L, Sicilia A, Ceglia E Magnetic resonance imaging of primary bone tumors: Review of 10 years experience Radiol Med.1996;91:344–7
- [62]. Campanacci M ,Mercuri M, Gasbarrini A, Campanacci L The value of imaging in the diagnosis and treatment of bone tumors European Journal of Radiology.1998; 27:116–22
- [63]. Sj et al., « Bone sarcomas ».
- [64]. Delcroix et al., « Partie 5. Pathologies tumorales ».
- [65]. El amraoui F,Talaoui M Apport de l'imagerie dans les tumeurs osseuses malignes. Rev Maroc Chir Orthop Traumatol.2006;29:5-16
- [66]. Mikkilineni, Ilaslan, et Sundaram, « Chapter 46 - Imaging of bone sarcomas »
- [67]. Devaney, Kenneth M.D. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases. The American Journal of Surgical Pathology: October 1996 - Volume 20 - Issue 10 – p 1298
- [68]. Keller, Rosenbaum, et Rosenberg, « The Significance of Bone Scan Abnormalities in Patients with Primary Osteogenic Sarcoma ».
- [69]. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]- fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. Cancer. 2002;94(12):3277-3284. doi:10.1002/cncr.10599
- [70]. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, et al. Monitoring of Neoadjuvant Therapy Response of Soft-Tissue and Musculoskeletal Sarcoma Using Fluorine-18-FDG PET. :7.
- [71]. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET Pro Quest. <https://www.proquest.com/openview/aa190d97237a298ca844bb2bc49ab287/1?pqorigsite=gscholar&cbl=40808> Accessed January 31, 2022.
- [72]. Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, et al. Early Treatment Response in Malignant Lymphoma, As Determined by Planar Fluorine18-Fluorodeoxyglucose Scintigraphy. :5.
- [73]. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jürgens H, Schober O. Evaluation of Chemotherapy Response in Primary Bone Tumors with F-18 FDG Positron Emission Tomography Compared with Histologically Assessed Tumor Necrosis: Clinical Nuclear Medicine. 2000;25(11):874-881. doi:10.1097/00003072-200011000- 00004
- [74]. Guinot et al., « Staging of newly diagnosed Ewing sarcoma ».
- [75]. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J,Tanizawa T, Shigemitsu T, Izawa N Malignant change secondary to fibrous dysplasia Int J Clin Oncol.2006;11:229–35
- [76]. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, Collins MS, Wenger DE, Sim FH Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients Clin Orthop Relat Res.2003;411:193-206.
- [77]. Leavey PJ, Collier AB Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment Expert Rev Anticancer Ther.2008(8):617–2
- [78]. El amraoui F,Talaoui M Apport de l'imagerie dans les tumeurs osseuses malignes. Rev Maroc Chir Orthop Traumatol.2006;29:5-16

- [79]. Powers JA. Magnetic resonance imaging in marrow diseases. Clin Orthop 1985;206:79.
- [80]. Easton EJ, Powers JA Musculoskeletal magnetic resonance imaging. Thorofare, NJ: Slack, Inc., 1986.
- [81]. Pettersson H, Springfield DS, Enneking WF. Radiologic management of musculoskeletal tumors. Philadelphia, Springer, 1999
- [82]. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000;27:1305-11.
- [83]. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1944-51.
- [84]. Traina F, Errani C, Toscano A, Pungetti C, Fabbri D, Mazzotti A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. J. Bone Joint Surg. Am. 2015;97:e7.
- [85]. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. Les dangers de la biopsie chez les patients atteints de tumeurs malignes primitives des os et des tissus mous. J Bone Joint Surg Ser A. 1982;64(8):1121-7.
- [86]. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ, Schlicht SM, Powell GJ, Ngan S, Toner G, Choong PF. Précision de la biopsie à l'aiguille guidée par tomодensitométrie des tumeurs musculo-squelettiques. ANZ J Surg. 2005 ; 75 : 187-91.
- [87]. Pramesh CS, Deshpande MS, Pardiwala DN, Agarwal MG, Puri A. Biopsie à l'aiguille pour les tumeurs osseuses. Eur J Surg Oncol. 2001 ; 27 : 668-71.
- [88]. Liu T, Liu ZY, Zhang Q, Zhang XS. Hemicortical resection and reconstruction using pasteurised autograft for parosteal osteosarcoma of the distal femur. Bone Joint J 2013;95B:1275-9.
- [89]. Funovics PT, Bucher F, Toma CD, Kotz RI, Dominkus M. Treatment and outcome of parosteal osteosarcoma: biological versus endoprosthetic reconstruction. J Surg Oncol 2011;103:782-9.
- [90]. Anract P, Larousserie F, Mir O, Feydy A. Chondrosarcomes osseux. EMC(Elsevier Masson SAS, Paris) Appareil locomoteur 2013;14-716, 14p
- [91]. Schaison F, Anract P, Coste F, De Pinieux G, Forest M, Tomeno B. Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature. Rev Chir Orthop 1999;85:834-45.
- [92]. Altay M, Bayrakci K, Yildiz Y, Ereku S, Saglik Y. Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients. J Orthop Sci 2007;12:415-23.
- [93]. Pohlig et al., « Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma ».
- [94]. Bickels J, Jelinek JS, Shmookler BM, Neff RS, Malawer MM : Biopsie des tumeurs musculo-squelettiques. Concepts actuels. Clin Orthop Relat Res 1999, 368 : 212-219.
- [95]. Contreras O, Burdiles A : Diagnostic des lésions osseuses par biopsie percutanée guidée par l'image. Rév Med Chil 2006, 134 : 1283-1287. [Article en espagnol]

- [96]. Jelinek JS, Murphey MD, Welker JA, Henshaw RM, Kransdorf MJ, Shmookler BM, Malawer MM : Diagnostic des tumeurs osseuses primitives avec biopsie percutanée guidée par l'image : expérience avec 110 tumeurs. *Radiologie* 2002, 223 : 731-737. 10.1148/radiol.2233011050
- [97]. Galant et al., « Diagnostic histologique des tumeurs osseuses ».
- [98]. Clark C, Morgan C, Sonstegard D, Matthews L. The effect of biopsy hole shape and size on bone strength. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:213-7
- [99]. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review Article in *Advances in Anatomic Pathology* · January 2021 jae Y. Ro Cornell University
- [100]. Oliveira et al., « PP - THE USE OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF OSTEOSARCOMAS ».
- [101]. Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF. Cytokeratin Immunoreactivity in Ewing's Sarcoma: Prevalence in 50 Cases Confirmed by Molecular Diagnostic Studies. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(3):410-416. doi:10.1097/00000478-200003000-00010
- [102]. Lee J, Hopcus-Niccum DJ, Mulvihill JJ, Li S. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of a variant of t(21;22), ins(22;21)(q12;q21q22), with a deletion of the 3' EWSR1 gene in a patient with Ewing sarcoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005;159(2):177-180. doi:10.1016/j.cancergencyto.2004.11.003
- [103]. GBESSI et al., « Aspects épidémiologiques et histopathologiques des sarcomes à Cotonou (Bénin) de 2010 à 2020 ».
- [10]. Czarnecka et al., « Molecular Biology of Osteosarcoma ».
- [105]. Delattre O. Tumeurs d'Ewing, aspects génétiques et cellulaires. *Pathologie Biologie*. 2008;56(5):257-259. doi:10.1016/j.patbio.2008.03.005
- [106]. Kumar S, Pack S, Kumar D, et al. Detection of EWS-FLI-1 Fusion in Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor by Fluorescence In Situ Hybridization Using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue. 1999;30(3):7.
- [107]. Bläsius et al., « Surgical Treatment of Bone Sarcoma ».
- [108]. Abed R, Grimer R Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children *Cancer Treatment* 42. V.Cladière-Nassif, P. Anract, A. Babinet, D. Biau
- [109]. Tumeurs malignes osseuses du fémur proximal : exérèses et reconstructions. *Reviews*. 2010;36:342–47
- [110]. Résection-reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant J. Sales de Gauzy, F. Accadbled, A. Aziz, G. Knorr, P. Darodes
- [111]. « Techniques et indications des greffes osseuses et ostéocartilagineuses ».
- [112]. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 6th edition (July 2001): by Vincent T. Devita (Editor), Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (Editor) By Lippincott Williams & Wilkins Publisher
- [113]. Ducassou et al., « Place de la radiothérapie dans la prise en charge des sarcomes ».
- [114]. Seeger L. CT and MR of Primary Neoplasms: Diagnostic. Published online 1997:10.

- [115]. FRANK J. FRASSICA. M.D4. Ewing's sarcoma of the pelvis. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY VOL. 75-A, NO. 10. OCTOBER 1993
- [116]. Wagner et al., « Chemotherapy for Bone Sarcoma in Adults ».
- [117]. Holmboe et al., « High Dose Methotrexate Chemotherapy ».
- [118]. Ferrari et al., « Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity ».
- [119]. Ferrari et al.
- [120]. Wei et al., « A Nanodrug Consisting Of Doxorubicin And Exosome Derived From Mesenchymal Stem Cells For Osteosarcoma Treatment In Vitro ».
- [121]. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al: Cyclophosphamide versus ifosfamide: Final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. Eur J Cancer Clin Oncol 23:311-321, 1987
- [122]. Özkan et al., « Efficacy of replacing actinomycin-D with carboplatin in Ewing sarcoma consolidation treatment ».
- [123]. Montecucco, Zanetta, et Biamonti, « Molecular mechanisms of etoposide ».
- [124]. « Thérapie multimodale pour la prise en charge du sarcome osseux d'Ewing localisé non pelvien : étude intergroupe IESS-II. | Journal d'oncologie clinique ».
- [125]. Ferrari et Serra, « An Update on Chemotherapy for Osteosarcoma ».
- [126]. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumors: A Study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. JCO. 2006;24(24):3997-4002. doi:10.1200/JCO.2006.05.7059
- [127]. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. JCO. 1986;4(12):1804-1810. doi:10.1200/JCO.1986.4.12.1804
- [128]. Brugières et Piperno-Neumann, « La chimiothérapie des ostéosarcomes ».
- [129]. Pr Tahiri Ali. Manuel de Cancerologie: connaissances fondamentales et pratiques. Société marocaine de cancérologie
- [130]. Razvi et al., « ASCO, NCCN, MASCC/ESMO ».
- [131]. Ibrahim T., Flamini E., Fabbri L., Sura P., Mercatili L., Ricci R., Saconna E., et al .Multi-disciplinary approach to the treatment of bone metastases. Osteo Oncology Center, a new organizational model. Tumori 2009; 95(3): 291-7.
- [132]. Greenlee et al., « Helping Patients Eat Better During and Beyond Cancer Treatment ».
- [133]. Belayneh et al., « Update on Osteosarcoma ».
- [134]. Hiraga et Ozaki, « Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma ».
- [135]. Blay et al., « SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma ».

- [136]. Coffin.CM,Lowichik.A Treatment Effects in Pediatric Soft Tissue and Bone Tumors:Practical Considerations for the Pathologist Am J Clin Pathol 2005;123:75-90
- [137]. Bielack SS,Carrle D State-of-the-art approach in selective curable tumors:bone sarcoma Annals of Oncology.2008;19 (7): 155–60
- [138]. Yasin, Abdul Rashid, et Ajit Singh, « Survival Analysis of Osteosarcoma Patients ».
- [139]. Bosma et al., « Easy-to-Use Clinical Tool for Survival Estimation in Ewing Sarcoma at Diagnosis and after Surgery ».
- [140]. Wang et al., « Survival Benefits and Challenges of Adjuvant Chemotherapy for High-Grade Osteosarcoma ».
- [141]. Selma JANATI « Les tumeurs osseuses malignes primitives : aspects anatomocliniques et évolutifs ».
- [142]. Raja OUSALM « Place de la radiothérapie dans le traitement du sarcome d'Ewing chez l'enfant ».
- [143]. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. JCO. 1998;16(9):3044-3052. doi:10.1200/JCO.1998.16.9.3044.
- [144]. Mascard E, Gaspar N, Guinebretière JM. Sarcome d'Ewing. EMC - Appareil locomoteur. 2012;7(4):1-13. doi:10.1016/S0246-0521(12)58315-4
- [145]. https://medfind.link/wp-content/uploads/2023/07/%E9%AA%A8%E7%99%8C_2023.V3_EN.pdf
- [146]. Poirier J, Catala M Histologie : les tissus Masson, Paris :94-108
- [147]. Unni KK,Dahlin DC bone tumors : General aspects and data on 11087 cases Philadelphia,Iipincott Williams and Wilkins,ed 5
- [148]. G Sæter, I Elomaa, Y Wahlqvist, T A Alvegård, T Wiebe, O Monge, E Forrestier & Ø P Solheim Prognostic factors in bone sarcomas, Acta Orthopaedica Scandinavica, 68:sup273, 156-160, DOI: 10.1080/17453674.1997.11744723.
- [149]. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. HighDose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk ewing sarcoma: results of euroE.W.I.N.G.99 and ewing-2008. J Clin Oncol 2018;36. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2516>. JCO.2018.78.2516. JCO2018782516.
- [150]. Picci P, Bohling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, et al. Chemo- € therapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 1997;15:1553e9. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1553>.
- [151]. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, Neff JR, Sangiorgi L, Cazzola A, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic

Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 1993;11:1763e9. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.9.1763>.

[152]. Righi et al., « Histological response to neoadjuvant chemotherapy in localized Ewing sarcoma of the bone ».

[153]. Prabowo et al., « Correlation between Prognostic Factors and the Histopathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma ».

[154]. « Référence Tumeurs de l'os ».

[155]. Bini et al., « Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Patients with Paediatric Bone Sarcoma and Soft Tissue Sarcoma ».

[156]. Lopategui, Yechieli, et Ramasamy, « Oncofertility in sarcoma patients ».

[157]. Plant, J., & Cannon, S. (2016). Diagnostic work up and recognition of primary bone tumours: a review.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Numéro du dossier :

Sexe : Homme Femme

Age :

Couverture médicale : CNSS-PIPC CNSS CNOPS AUTRES Sans couverture

Profession :

Habitat : Urbain Rural

Niveau d'éducation : Analphabète Mosquée Primaire Secondaire Universitaire

Date du diagnostic :

- Diagnostic CHU ou 1^{er} contact avec le médecin même au centre de santé
- Traitement au niveau de chu :
- Distance en kilomètre (Km) CHP le plus proche :

Statut civil : Célibataire marié divorcé veuf

Région (origine) :

Antécédents :

Délai de consultation (DC) :

Signes fonctionnels :

Etat général :

Etat hémodynamique et respiratoire :

Indice de masse corporel (IMC) :

Les signes inflammatoires :

Amyotrophie :

Tuméfaction :

Imagerie :

- Radiographie standard
- Une tomодensitométrie (TDM) locorégionale
- Une imagerie par résonance magnétique (IRM)

Biopsie osseuse : Oui non

Date :

Technique : chirurgie ou radioguidée

Biopsie site primaire : oui non

Date :

Technique : chirurgie ou radioguidée

Site : axial : périphérique

Biopsie chirurgicale : oui : date non

Biopsie radioguidée : oui non

Biopsie faite par le médecin qui va opérer le malade : oui non

Localisation : axial : oui non

Périphérique : oui non

Résultats de la biopsie du site primaire :

Type histologique :

Grade :

Immunohistochimie : oui non

Biologie moléculaire : oui non

Le type de biologie :

Bilan d'extension :

TDM TAP : oui non

Scintigraphie osseuse : oui non

LDH : négatif positif

Phosphatase alcaline (PAL) : négatif positif

Biopsie ostéomédullaire : oui non

PET-CT : oui non

La taille tumorale

Groupe sanguin : oui non

- Le groupe sanguin :

Stade : Localisé Localement avancé métastatique d'emblée

Localisation : foie poumon os autres

PEC initial discuté en RCP : oui non

- **Date de C1 chimiothérapie/Chirurgie :**

➤ **Traitement néo adjuvant** : oui non

Protocole :

SE1 : VAC-IE oui non

SE1 : VAC seul oui non

SE1 : IE seul oui non

Ostéosarcome : API-AI oui non

Ostéo : API seul : oui non

Ostéo : AI seul : oui non

Date de C1 :

GCSF : oui non

Nombres de cures :

Date de dernier cure (DDC)

Signes associés :

Anémie : Grade

Thrombopénie

Neutropénie

Neutropénie fébrile

Vomissement

Insuffisance rénale

Diarrhée

Report de cure

Hospitalisation pour toxicité

Réduction de dose : Oui Non

Dose Dense :

Réponse à la chimiothérapie

- Radiologique : oui Non
Progression / stabilisation/ amélioration
- Clinique : Oui Non
Progression /stabilisation/amélioration

➤ Chirurgie :

Date Chirurgie :

Type de Chirurgie : non faite conservatrice amputation

Palliative : oui non

Ostéosynthèse : oui non

Chirurgie non faite : Refus

Progression **Après la chirurgie :**

- Anapath pièce opératoire :
- Taille tumorale

Grade :

- Réponse histologique= HUVOS 1 HUVOS 2 HUVOS 3 HUVOS 4
- Type de résection : R0 R1 R2
- Chirurgie de métastase : OUI NON

➤ Radiothérapie : oui non

Indication de la RTH : Curative/Palliative/ adjuvant/ Exclusive

Localisation

Dose totale

Progression : Non progression/Locale/ métastatique (pulmonaire, os, autres)

Date de progression :

Traitement de rechute : CMT de 1ere ligne/CMT de 2eme ligne/CMT au-delà de la 2eme ligne

Protocole :

Date de 1ere cure :

Nb de cures :

DDC :

Evaluation après C3 :

Evaluation après C6 :

SSP (en mois) :

SG à 3 ans (en mois) :

Perdu de vue :

Décès :

Annexe 2 : Classification des tumeurs osseuses malignes primitives selon l'organisation mondiale de la santé 2020 [100]

Chondrogenic tumors

Benign

Subungual exostosis
Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation
Periosteal chondroma
Enchondroma
Osteochondroma
Chondroblastoma NOS
Chondromyxoid fibroma
Osteochondromyxoma

Intermediate (locally aggressive)

Chondromatosis NOS
Atypical cartilaginous tumor

Malignant

Chondrosarcoma, grades 1
Chondrosarcoma, grades 2
Chondrosarcoma, grades 3
Periosteal chondrosarcoma
Clear cell chondrosarcoma
Mesenchymal chondrosarcoma
Dedifferentiated chondrosarcoma

Osteogenic tumors

Benign

Osteoma NOS
Osteoid osteoma NOS

Intermediate (locally aggressive)

Osteoblastoma NOS

Malignant

Low-grade central osteosarcoma
Osteosarcoma NOS
Conventional osteosarcoma
Telangiectatic osteosarcoma
Small cell osteosarcoma
Parosteal osteosarcoma
Periosteal osteosarcoma
High-grade surface osteosarcoma
Secondary osteosarcoma

Fibrogenic tumors

Intermediate (locally aggressive)

Desmoplastic fibroma

Malignant

Fibrosarcoma NOS

Vascular tumors of bone

Benign

Hemangioma NOS

Intermediate (locally aggressive)

Epithelioid hemangioma

Malignant

Epithelioid hemangioendothelioma NOS
Angiosarcoma

Osteoclastic giant cell-rich tumors

Benign

Aneurysmal bone cyst
Non-ossifying fibroma

Intermediate (locally aggressive, rarely metastasiz.

Giant cell tumor of bone NOS

Malignant

Giant cell tumor of bone, malignant

Notochordal tumors

Benign

Benign notochordal cell tumor

Malignant

Chordoma NOS
Chondroid chordoma
Poorly differentiated chordoma
Dedifferentiated chordoma

Other mesenchymal tumors of bone

Benign

Chondromesenchymal hamartoma of chest wal
Simple bone cyst
Fibrous dysplasia
Osteofibrous dysplasia
Lipoma NOS
Hibernoma

Intermediate (locally aggressive)

Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma
Mesenchymoma NOS

Malignant

Adamantinoma of long bones
Dedifferentiated adamantinoma
Leiomyosarcoma NOS
Pleomorphic sarcoma, undifferentiated
Bone metastases

Hematopoietic neoplasms of bone

Plasmacytoma of bone
Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS
Hodgkin disease NOS
Diffuse large B-cell lymphoma NOS
Follicular lymphoma NOS
Marginal zone B-cell lymphoma NOS
T-cell lymphoma NOS
Anaplastic large cell lymphoma NOS
Malignant lymphoma, lymphoblastic, NOS
Burkitt lymphoma NOS
Langerhans cell histiocytosis NOS
Langerhans cell histiocytosis, disseminated
Erdheim-Chester disease
Rosai-Dorfman disease

Annexe 3 : Indice de performance de l'OMS :

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Annexe 4 : Stadification de TNM [146]

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024

Bone Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM Staging System for Bone *(Primary malignant lymphoma and multiple myeloma are not included)*

Table 1. Definitions for T, N, M

Appendicular Skeleton, Trunk, Skull, and Facial Bones

T Primary Tumor

- TX** Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Tumor ≤8 cm in greatest dimension
T2 Tumor >8 cm in greatest dimension
T3 Discontinuous tumors in the primary bone site

Spine

T Primary Tumor

- TX** Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Tumor confined to one vertebral segment or two adjacent vertebral segments
T2 Tumor confined to three adjacent vertebral segments
T3 Tumor confined to four or more adjacent vertebral segments, or any nonadjacent vertebral segments
T4 Extension into the spinal canal or great vessels
T4a Extension into the spinal canal
T4b Evidence of gross vascular invasion or tumor thrombus in the great vessels

Pelvis

T Primary Tumor

- TX** Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Tumor confined to one pelvic segment with no extraosseous extension
T1a Tumor ≤8 cm in greatest dimension
T1b Tumor >8 cm in greatest dimension
T2 Tumor confined to one pelvic segment with extraosseous extension or two segments without extraosseous extension
T2a Tumor ≤8 cm in greatest dimension
T2b Tumor >8 cm in greatest dimension
T3 Tumor spanning two pelvic segments with extraosseous extension
T3a Tumor ≤8 cm in greatest dimension
T3b Tumor >8 cm in greatest dimension
T4 Tumor spanning three pelvic segments or crossing the sacroiliac joint
T4a Tumor involves sacroiliac joint and extends medial to the sacral neuroforamen
T4b Tumor encasement of external iliac vessels or presence of gross tumor thrombus in major pelvic vessels

N Regional Lymph Nodes

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed

Because of the rarity of lymph node involvement in bone sarcomas, the designation NX may not be appropriate and cases should be considered N0 unless clinical node involvement is clearly evident.

- N0** No regional lymph node metastasis

- N1** Regional lymph node metastasis

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois.
 The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual,
 Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

[Continued](#)



American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Bone *(continued)*

M Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Lung

M1b Bone or other distant sites

G Histologic Grade

GX Grade cannot be assessed

G1 Well differentiated — Low Grade

G2 Moderately differentiated — High Grade

G3 Poorly differentiated — High Grade

Table 2. AJCC Prognostic Groups

There are no AJCC prognostic stage groupings for spine and pelvis.

	T	N	M	G
Stage IA	T1	N0	M0	G1, GX
Stage IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
Stage IIA	T1	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2	N0	M0	G2, G3
Stage III	T3	N0	M0	G2, G3
Stage IVA	Any T	N0	M1a	Any G
Stage IVB	Any T	N1	Any M	Any G
	Any T	Any N	M1b	Any G

Used with the permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Annexe 5 : Les marges de résection définies par le système de classification des tumeurs osseuses d'Enneking [109].

Limite de résection	Résultat chirurgical	Résultat pathologique
Intralésionnel	Curetage intralésionnel	Marge de résection non exempte de tumeur
Marginal	Extracapsulaire, la tumeur a été retirée dans son intégralité, mais pas le tissu réactif accompagnant.	Les métastases satellites pourraient se trouver dans la marge de résection."
Large	La tumeur a été retirée en totalité avec un tissu sain environnant de 2 à 3 cm.	Des métastases discontinues pourraient se trouver dans la marge de résection.
Radical	Résection compartimentale.	La marge de résection est exempte de tumeur.

بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الطبيب

أقسم بالله العلي العظيم

أن أراقب الله في مهنتي، وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها، في كل الظروف والأحوال،
بأذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم. وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة
الله، مسخرة كل رعايتي الطبية، للقريب والبعيد، والصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان، ... لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأن أكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقية مما يشينها اتجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

سنة 2023

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023/12/20

السيد شمس الدين الجباري

لنیل دیلوم

دكتور فى الطب

الكلمات الرئيسية: ورم خبيث - علم الأحياء - علاج - عظم

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيسة لجنة التحكيم

السيدة الشرايبي مريم
أستاذة في التشريح الدقيق

مديرة الأطروحة

السيدة المرباط فاطمة الزهراء
أستاذة في علم الأورام

حكم

السيدة الرشيدى علوي سهام
أستاذة في تخصص الأشعة

حكم

السيد أيت بن علي هشام
أستاذ في تخصص جراحة العظام و المفاصل

عضو مشارک

السيدة أمزين مونية
أستاذة في علم الأورام