



**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **OSTEOSARCOMME CHEZ L'ENFANT : EXPERIENCE DE SERVICE ET PROBLEMATIQUE DE PRISE EN CHARGE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR**

**Docteur HBIBI MOHAMED**

Né le 28/08/1975 à MIDELT

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE  
EN MEDECINE**

Option : PEDIATRIE

**Sous la direction de : Pr HIDA MOUSTAPHA**

**Co-rapporteur : Pr BENMILOUD SARRA**

**Session Mai 2014 2014**

# REMERCIEMENTS

## *A notre maître, monsieur le professeur HIDA MOUSTAPHA*

*Nous avons eu la grande opportunité de découvrir la pédiatrie dans votre Service. Quotidiennement, la mesure de vos critiques toujours constructives et argumentées nous permet de progresser dans le sens de la compréhension des connaissances partagées, avec tout le doute nécessaire à la pratique de la médecine en général et de la pédiatrie clinique en particulier.*

*Nous sommes tout particulièrement touchés par la patience et par la grande confiance accordées tout au long de notre cursus.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre profonde reconnaissance. Soyez assuré de notre respect le plus sincère.*

## *A notre maître, monsieur le professeur BOUHARROU ABDELHAK*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.*

*Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.*

*Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute Considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de notre carrière.*

**A notre chère amie, professeur assistante Madame BENMILOUD SARRA**

*Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous vous y êtes grandement impliqués par vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous avez permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être, bref toute votre personnalité.*

*Veillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.*

## Table des matières

PARTIE THEORIQUE .....	6
I. INTRODUCTION.....	7
II. EPIDEMIOLOGIE .....	8
III. MODE DE CROISSANCE TUMORALE ET DESCRIPTION ANATOMPATHOLOGIQUE .....	10
1. Croissance tumorale : .....	10
2. Envahissement articulaire : .....	11
3. Skip métastatique : .....	11
4. Métastases à distance : .....	11
5. Anatomico-pathologie: .....	12
IV. PRESENTATION CLINIQUE ET EXEMENS COMPLEMENTAIRES .....	13
1. Signes d'appel : .....	13
2. Imagerie : .....	14
2.1. Radiographie standard : .....	14
2.2. La tomodensitométrie (TDM) : .....	16
2.3. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) : .....	16
2.4. Les scintigraphies : .....	17
3. Biologie : .....	17
V. BIOTOPSIE CHIRURGICALE .....	18
VI. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	19
1. Grade métastatique au diagnostic : .....	19
2. Réponse à la chimiothérapie et grading de HUVOS : .....	19
2.1. Etude macroscopique. ....	19
2.2. Etude microscopique .....	20
3. Marge chirurgicale : .....	22
4. Sites primaires : .....	22
5. Taille de la tumeur au diagnostic : .....	22
6. Race : .....	22

7. Age :	22
8. Sexe :	23
9. Phosphatases alcalines (PAL) :	23
10. Lacticoeshydrogénase	23
11. Caractéristiques génomiques :	23
11.1. Contenu en ADN :	23
11.2. les marqueurs génomiques :	23
VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES	25
1. La chimiothérapie :	25
1.1. Historique :	25
1.2. Les bases actuelles de la chimiothérapie des ostéosarcomes :	28
2. Traitement chirurgical :	32
2.1. Exérèse tumorale:	33
2.2. Examen de la pièce opératoire :	34
2.3. Reconstruction squelettique :	35
2.4. Rééducation :	40
2.5. Traitement de l'ostéosarcome métastatique :	42
3. Radiothérapie :	44
Expérience de service	46
I. ETUDE DES PATIENTES	47
1. Objectifs :	47
2. Définition de la population d'étude :	47
II. RESULTATS ET ETUDE ANALYTIQUE	48
1. les patients :	48
1.1. l'âge :	48
1.2. Le sexe :	48
1.3. L'origine et niveau socio-économique :	48
2. Etude clinique :	48

2.1. Les Antécédents :.....	48
2.2. Intervalle de la prise en charge : .....	48
2.3. Signes révélateurs :.....	49
2.4. Examen physique :.....	49
3. Etude paraclinique :.....	49
3.1. Bilan locorégional :.....	49
3.2. Examen histopathologique :.....	50
3.3. Bilan d'extension général : .....	50
4. Prise en charge thérapeutique .....	52
4.1. la durée entre la biopsie et J1 de la chimiothérapie préopératoire :.....	53
4.2. chimiothérapie préopératoire :.....	53
4.3. Chirurgie : .....	53
4.4. Chimiothérapie postopératoire :.....	53
5. Evolution :.....	54
III. DISCUSSION ET PROBLEMATIQUE DE PRISE EN CHARGE :.....	55
1. Retard diagnostique et thérapeutique :.....	56
2. Niveau socio-économique :.....	57
3. Période d'âge des malades :.....	57
4. Problèmes liés à l'étude anatomopathologique : .....	58
5. Problèmes organisationnels : .....	58
6. Problèmes liés à la disponibilité et la façon de manipuler les drogues de la chimiothérapie :.....	59
7. La prise en charge à long terme des malades : .....	59
IV. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS : .....	60
V. ICONOGRAPHIE.....	63
VI. RESUME .....	66
REFERENCES.....	68

# PARTIE THEORIQUE

# **I. INTRODUCTION**

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente quel que soit l'âge du patient. Elle touche surtout les enfants et les adolescents et siège le plus souvent au niveau des membres.

Avant les années 1970, le traitement de cette tumeur consistait en une amputation dès que le diagnostic était établi avec un taux de survie inférieur à 20%. Son pronostic a été modifié par l'introduction de la chimiothérapie et une prise en charge multidisciplinaire dans les centres spécialisés impliquant l'oncologue, le chirurgien, l'orthopédiste, le radiologue et l'anatomopathologiste. De nombreuses difficultés méthodologiques ont été rencontrées avant de reconnaître le rôle de la chimiothérapie et son impact sur la chirurgie conservatrice. Ses modalités d'administration sont encore discutées et font l'objet de nombreux essais.

Ce travail présente dans une première partie l'étude clinique et paraclinique de la maladie (données statistiques, signes cliniques, examen complémentaire, facteurs pronostiques et aspects thérapeutiques), dans la deuxième partie, nous avons fait une analyse rétrospective des enfants porteurs d'ostéosarcomes traités à l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès entre 2012 et 2013. L'objectif de cette étude est de rapporter notre expérience en matière d'ostéosarcome et de déterminer si les critères diagnostiques et la stratégie thérapeutique étaient conformes aux recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces tumeurs.

## II. EPIDEMIOLOGIE

L'Ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes du squelette. Il représente 15 à 35% des tumeurs malignes primitives de l'os selon les séries, et 2,5% des cancers de l'enfant [1]. Les registres français de tumeurs pédiatriques rapportent un taux standardisé sur la population mondiale de 3,1 ostéosarcomes par million de personne -années [2]. On estime à 150 par an le nombre de nouveaux cas en France chez les moins de 19 ans.

L'ostéosarcome est une tumeur du sujet jeune. Il est rare avant 10 ans et après 30 ans, la fréquence maximale s'observe lors de la deuxième décennie avec un âge moyen de survenue est de 14 ans [3]. Une prédominance masculine est rapportée dans la plupart des études épidémiologiques, ceci est probablement dû à une période de croissance osseuse plus prolongée [2].

Les localisations préférentielles des ostéosarcomes apparaissent sur (la figure 1) établie à partir des séries d'Arndt [4], Campanacci et Widhe [5] qui colligent au total 3433 cas. Les atteintes du genou (extrémité inférieure du fémur, et extrémité supérieure du tibia) représentent plus de la moitié des cas. L'humérus vient en deuxième position (10%). Les localisations aux os plats sont plus rares et concernent en général l'os iliaque, la mandibule et exceptionnellement le crâne ou l'omoplate.

Les causes de l'ostéosarcome primitif sont inconnues. Aucun facteur environnemental n'a été identifié. La responsabilité d'agents chimiques ou viraux a été évoquée [6]. Dans une minorité de cas (5 à 15 %), l'ostéosarcome est secondaire chez des enfants cancéreux ayant été exposés à des agents chimiothérapeutiques incluant des agents alkylants, chez des enfants ayant déjà été irradiés, ou chez des patients souffrant d'un rétinoblastome et hébergeant une anomalie au niveau de l'anti-oncogène p53 au sein de leurs cellules germinales.

La relation entre la maladie de Paget et l'ostéosarcome faite aussi l'objet de nombreuse recherche, mais ne concerne pas la population pédiatrique.

Des formes familiales de l'ostéosarcome sont décrites dans le cadre des mutations du gène Rb1 et/ou du syndrome de Li-fraumeni. Une revue récente de la littérature fait état de 59 cas familiaux d'ostéosarcome dans 24 familles depuis 1930 [7]. Plus récemment, il a été mis en évidence un risque accru dans certaines pathologies héréditaires comme le syndrome d'oslam, le syndrome de Rothmund-Thomson, la maladie de bloom, ou la maladie de blackfan-diamond [8].

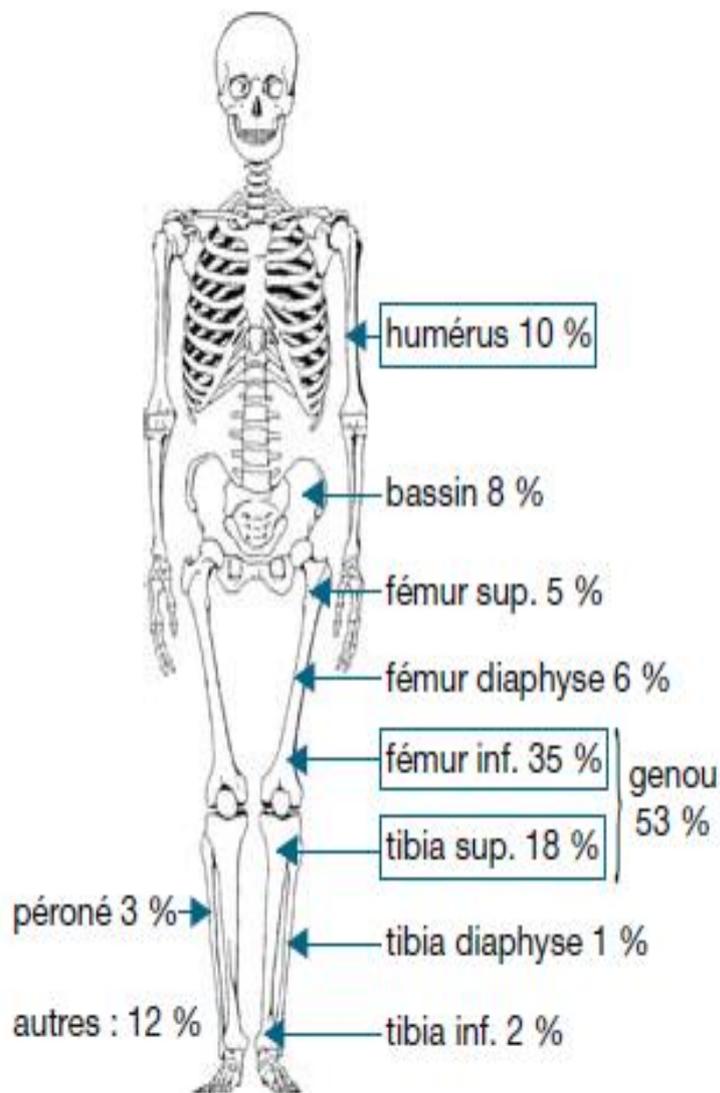


Figure 1 : Localisation préférentielles de l'ostéosarcome

### III. MODE DE CROISSANCE TUMORALE ET DESCRIPTION ANATOMPATOLOGIQUE

#### 1. Croissance tumorale :

L'ostéosarcome prend naissance essentiellement au niveau des métaphyses des os long, rarement au niveau de leur diaphyse. Il est exceptionnel qu'un ostéosarcome prenne naissance au niveau d'une épiphyse mais il peut l'envahir [9].

L'ostéosarcome naît en profondeur de l'os et subit une croissance centrifuge pour envahir la corticale, traverser le périoste et gagner les tissus mous. L'ostéosarcome naît parfois à la surface de l'os et peut dans ce cas traverser la corticale pour envahir le canal médullaire.

Les cellules tumorales les plus indifférenciées se trouvent à la périphérie de la lésion. L'ostéosarcome est bordé d'une pseudocapsule constituée de cellules tumorales et d'une zone fibrovasculaire à composante inflammatoire qui pénètre les tissus sains adjacents. La caractéristique histologique des ostéosarcomes est leur capacité à franchir cette pseudocapsule pour aller constituer des lésions satellites.

L'extension se fait par 3 mécanismes :

- Compression du tissu sain,
- Résorption osseuse par une activité stéoclastique,
- Destruction directe des tissus sains caractéristique des tumeurs osseuses malignes.

## **2. Envahissement articulaire :**

Le cartilage représente une barrière naturelle à l'extension articulaire directe de la tumeur, mais cet envahissement peut se faire néanmoins par quatre mécanismes :

- Pré capsulaire,
- Extension directe le long des structures intra-articulaires,
- Extension directe à travers le cartilage articulaire,
- Fracture pathologique.

## **3. Skip métastatique :**

Une skip métastatique est une lésion tumorale qui se développe au sein du même os que la tumeur primitive mais sans continuité directe avec celle-ci. Elle est due à une embolisation de cellules tumorales au travers de vaisseaux sinusoides de la moelle osseuse. Elle représente une micrométastase locale, mais qui ne diffuse pas par la circulation systémique. Elle peut être à l'origine de récurrences locales, si elles ne sont pas recherchées avec soin. Il peut y avoir une ou plusieurs Skip métastatiques [10].

## **4. Métastases à distance :**

L'ostéosarcome métastase presque exclusivement par voie hématogène à cause de l'absence de système lymphatique au sein de l'os. La majorité des lésions secondaires sont pulmonaires du fait de la dissémination par voie hématogène, vient ensuite les métastases sur un autre os [4-11].

Les formes métastatiques pulmonaires sont volontiers bilatérales, les métastases se présentent sous forme nodulaire le plus souvent.

## 5. Anatomo-pathologie:

La biopsie chirurgicale permet d'affirmer le diagnostic et de définir le type histologique de l'ostéosarcome [12].

La définition de l'ostéosarcome est histologique : c'est une tumeur maligne de haut grade constituée de cellules fusiformes malignes et d'ostéoblastes produisant du tissu ostéoïde et du tissu osseux immature. S'il existe du tissu ostéoïde au sein d'une tumeur osseuse maligne, celle-ci sera classée parmi les ostéosarcomes.

Les ostéosarcomes peuvent être classés en fonction de différents paramètres : leur localisation par rapport à l'os, leur aspect histologique, leur grade de malignité. Plus de 90% des ostéosarcomes sont de haut grade de malignité dont plus de 90% sont représentés par les ostéosarcomes dit « conventionnels ».

Parmi les ostéosarcomes les plus fréquents :

- L'ostéosarcome ostéoblastique (50 %) :

C'est la moitié des formes classiques, le tissu sarcomateux est constitué d'ostéoblastes tumoraux (cellules polyédriques ou cubiques au noyau excentré et au cytoplasme basophile). L'anisocytose et l'anisokariose sont parfois majeures, les mitoses anormales nombreuses.

A ce contingent cellulaire ostéoblastique s'associe une production osseuse tumorale:

- ostéoïde réalisant un réseau ou de larges traversées d'architecture anarchique
  - ou une structure osseuse organoïde dont l'agencement englobe les ostéoblastes et réalise un processus de normalisation
- L'ostéosarcome chondroblastique

Il représente 25 % des formes classiques, le contingent cellulaire prédominant est cartilagineux.

- L'ostéosarcome fibroblastique

Il représente le dernier quart des ostéosarcomes classiques. La prolifération est voisine des fibrosarcomes de haut grade, la production de tissu ostéoïde est faible.

## **IV. PRESENTATION CLINIQUE ET EXEMENS COMPLEMENTAIRES**

### **1. Signes d'appel :**

Ils n'ont aucune spécificité et n'attirent souvent que tardivement l'attention [5-13].

- La douleur est le signe clinique majeur. Elle est volontiers nocturne, continue et lancinante. Elle devient intense et rebelle aux antalgiques.
- La tuméfaction locale : Elle survient rapidement après l'apparition des douleurs surtout au niveau des os superficiels. Elle peut s'accompagner d'une limitation des amplitudes articulaires.
- L'augmentation de la chaleur locale, témoin de l'inflammation est inconstante. La peau est chaude, luisante, rouge, avec une circulation collatérale importante.
- La fracture pathologique (rare) : moins de 10% des ostéosarcomes sont révélés par une fracture pathologique à l'occasion d'un traumatisme minime.
- Les signes généraux : Ils sont présents dans les formes métastatiques. Ce sont l'amaigrissement, l'asthénie, l'anorexie, l'insuffisance

respiratoire. Environ 15% des ostéosarcomes sont diagnostiqués au stade métastatique.

## 2. Imagerie :

### 2.1. Radiographie standard :

Elle permet la plupart du temps d'évoquer le diagnostic [13–15]. Les signes radiologiques peuvent varier en fonction du type histologique de la tumeur. Certaines tumeurs sont complètement ostéolytiques, d'autres sclérosantes mais dans la plupart des cas les deux à la fois.

Dans la pratique, il existe :

- la forme mixte à tendance condensante (ostéosarcome classique).
- la forme ostéolytique pure.

#### a) La forme mixte :

La lésion est caractérisée par un remaniement de densité de la métaphyse, cette zone est remplacée par une plage de condensation plus ou moins étendue, dont les limites dépassent généralement 6 cm. Cette condensation est rarement uniforme. Le plus souvent, il existe des plages d'ostéolyse. Les limites de la lésion sont floues et imprécises.

Les trabécules normales de l'os sont remplacées par des zones de destruction osseuse (forme ostéolytiques). On observe soit une zone opaque due à des dépôts d'os néoformé plus ou moins condensante (forme ostéocondensante), soit le plus souvent une alternance de zones d'ostéolyse et d'ostéocondensation.

Très vite l'os se déminéralise; une ostéolyse apparaît progressivement confluyente; l'os se détruit sur plus ou moins une grande surface. Lorsque la

radiographie est faite tardivement, l'extension est importante vers la diaphyse sans limite nette. Elle est tardive vers l'épiphyse tant qu'existe le cartilage de conjugaison.

Cet envahissement et cette destruction sont nets. Dès que la tumeur a pénétré la corticale, le périoste se trouve stimulé et tente d'opposer une barrière d'os non tumoral à la progression de la lésion, mais cet envahissement tumoral est tellement rapide qu'il atteint progressivement l'os néoformé pour le détruire également. La réaction périostée se trouve rapidement effondrée en son centre alors que l'aspect lamellaire va persister à la périphérie.

Cette réaction périostée périphérique se soulève en s'amincissant vers le centre, ce qui constitue l'éperon périosté ou triangle. Au maximum d'évolution de la saillie tumorale, quelques travées osseuses calcifiées apparaissent sous forme de lignes calcaires perpendiculaires à la direction du cortex : images "en rayon de soleil", "en buisson" ou "en feu d'herbes". Dans certains cas, l'envahissement tumoral des parties molles est très important. Une telle image impose un diagnostic de tumeur maligne de l'os, évoquant un ostéosarcome et doit conduire à la biopsie le plutôt possible.

#### **b) La forme ostéolytique pure :**

Elle se caractérise par une lacune radio transparente souvent supérieure à 6 cm. Les bords sont vermoulus et imprécis. La corticale est rapidement détruite; les parties molles sont envahies avec une réaction périostée importante, il n'y a pas de minéralisation du stroma tumoral. Les fractures pathologiques sont peu fréquentes dans cette forme. Le diagnostic est évident mais, il est plus difficile d'éliminer le sarcome d'Ewing ou le chondrosarcome.

## 2.2. La tomodensitométrie (TDM) :

Elle a représenté un progrès important dans l'étude des sarcomes ostéogéniques. Actuellement, pour étudier le compartiment osseux elle n'est pas plus performante que la radiographie simple bien conduite sauf dans les localisations sur les os plats, l'os iliaque et l'omoplate ou sur le rachis. Elle est en revanche bien supérieure pour étudier l'extension de la tumeur dans les parties molles adjacentes et dans l'os. De plus, elle permet de bien visualiser les pédicules vasculo-nerveux.

Le scanner reste l'examen essentiel pour la recherche des métastases pulmonaires. Les nodules sont le plus souvent de formes sphériques ou ovoïdes. On peut retrouver en leur sein des calcifications.

Il est recommandé de réaliser la TDM thoracique si possible en acquisition spiralée volumique [16].

## 2.3. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

C'est actuellement la meilleure exploration pour compléter les radiographies osseuses [16–17]. Sa définition est plus fine pour l'exploration du cartilage, du canal médullaire, pour la recherche des lésions de petites tailles ou pour les skip métastases. Elle permet d'étudier les rapports avec la plaque de croissance, avec les pédicules vasculo-nerveux et l'extension intraarticulaire. C'est actuellement l'examen le plus utile pour le chirurgien.

L'IRM permet d'étudier la tumeur dans les 3 plans de l'espace: coronal, sagittal et axial. Les coupes devront dépasser les limites tumorales vues sur les radiographies. L'exploration comportera des séquences pondérées en T1 et T2 avec des coupes de 4 à 7 millimètres et une séquence pondérée en T1 après l'injection de Gadolinium et saturation de la graisse.

Au niveau de l'envahissement tumoral des loges musculaires, il s'agit d'un hyposignal en séquence courte (pondéré en T1) et d'un hypersignal en séquence T2. On note qu'au niveau du canal médullaire, l'hypersignal habituel lié à la graisse est remplacé par un hyposignal dû à l'envahissement tumoral en pondération T1.

#### **2.4. Les scintigraphies :**

La scintigraphie au Technétium 99 montre une fixation accrue du traceur par la tumeur. Elle est utile pour le bilan d'extension local au niveau de l'os où elle peut révéler une skip métastase, mais surtout pour le bilan d'extension à distance décelant les métastases osseuses ou pulmonaires. La fixation osseuse du Technétium est proportionnelle au flux vasculaire et à l'activité cellulaire ce qui explique la grande sensibilité de l'examen mais son manque de spécificité.

D'autres traceurs sont utilisés [18–19]: la scintigraphie au Thallium 201 est plus sensible, et plus spécifique que la scintigraphie au Technétium 99 m. Elle pourrait être utilisée pour son intérêt prédictif de la réponse à la chimiothérapie préopératoire.

### **3. Biologie :**

Il n'existe aucun marqueur spécifique de l'ostéosarcome. Le bilan préthérapeutique sera réalisé avant toute chimiothérapie et avant la chirurgie : NFS , VS, CRP, bilan hépatique ionogramme, crase, Lactico-déshydrogénase, phosphatases alcalines osseuses (PAL) [20]. Il existe une augmentation des PAL dans 40 à 50 % des ostéosarcomes. Cette augmentation est liée à l'activité ostéoblastique des cellules tumorales. On note que les valeurs normales des PAL varient avec l'âge. Ceci est dû à la croissance osseuse physiologique.

Dans les centres spécialisés d'autres bilans très spécifiques peuvent être effectués : Le contenu en ADN- Perte de l'hétérozygotie du gène Rb- Recherche du gène MDR et de son expression- Expression de l'oncogène Erb B.

## **V. BIOTOPSIE CHIRURGICALE**

Elle doit être effectuée après les examens complémentaires radiologiques pour ne pas en perturber l'interprétation [21]. La règle est de faire pratiquer la biopsie par un chirurgien orthopédiste formé à l'oncologie et qui procédera ensuite au traitement chirurgical définitif. Elle doit être réalisée le plus rapidement possible après la suspicion du diagnostic. Elle doit être faite à ciel ouvert et ne doit pas gêner l'acte chirurgical de résection. L'incision chirurgicale doit être courte, dans l'axe du membre, directe sur la tumeur. Il faut toujours avoir en tête que le trajet de la biopsie devra être emporté en totalité avec la pièce de résection.

Il ne faut pas fragiliser l'os. Le prélèvement devra être modéré (1 cm<sup>3</sup>) mais suffisant pour obtenir un diagnostic histologique et apporté directement à l'histologiste pour éviter son altération avant sa fixation. Les conditions d'asepsie doivent être parfaites (un prélèvement bactériologique est réalisé de façon systématique) et l'hémostase soigneuse pour éviter un hématome. Si le drainage est nécessaire, le drain d'aspiration sera placé près de l'incision et dans son axe.

Il existe des complications de la biopsie telles que : infection, hémorragies, contamination des tissus sains. Une biopsie réalisée dans de mauvaises conditions peut aboutir à l'amputation alors que le traitement chirurgical retenu était le sauvetage du membre.

## **VI. FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **1. Grade métastatique au diagnostic :**

Pour tous les auteurs, la présence de métastases osseuses au diagnostic est à l'origine d'un pronostic défavorable. Saeter constate que les patients présentant plus d'un foyer métastatique ont un risque relatif de décès 3,5 fois supérieur [22]. Pour Bacci, 66% des patients présentant un seul nodule ont une réponse clinique et radiologique favorables contre 28% des patients présentant aux moins deux nodules [23].

### **2. Réponse à la chimiothérapie et grading de HUVOS :**

C'est la réponse histologique au traitement préopératoire. Plusieurs études univariées et multivariées ont démontré qu'il s'agit du facteur pronostique le plus important actuellement. Les bons répondeurs (grades III et IV de Huvos) ont un taux de survie significativement supérieur aux mauvais répondeurs (grade I et II) [24].

L'examen anatomopathologique permet d'étudier la réponse histologique à la chimiothérapie en mesurant l'importance de la nécrose et confirme le type histologique sur la pièce opératoire totale.

Rosen et Huvos ont proposé un protocole d'étude des pièces chirurgicales d'ostéosarcomes traités par chimiothérapie première, qu'il s'agisse d'amputations ou de pièces de résection [25–26]. Ce protocole commence dans un premier temps par une étude macroscopique, pris dans un second temps par l'étude microscopique.

#### **2.1. Etude macroscopique.**

La pièce doit être accompagnée des éléments suivants:

- le type de chirurgie: désarticulation, amputation ou résection,

- la longueur et largeur de la pièce opératoire, avec le marquage des limites de la tumeur.
- l'aspect des téguments.

Le pathologiste procédera à une section de l'os tumoral de 3 à 5 mm d'épaisseur sur toute la hauteur de la pièce osseuse, selon le plan de la plus grande extension déterminée par les radiographies préopératoires. Ensuite, il réalisera un schéma de la tranche osseuse décalquée à partir du cliché radiologique sur lequel on reporte:

- les dimensions de la pièce osseuse et de la tumeur,
- la distance du pôle supérieur de la tumeur par rapport à la limite proximale de résection,
- la distance du pôle inférieur de la tumeur à l'extrémité inférieure de l'os.

L'étape suivante consiste dans le découpage "en grille" de la tranche osseuse dans sa totalité, en carrés de 1 cm de côté qui sont numérotés, fixés et décalcifiés.

## 2.2. Etude microscopique

Les prélèvements sont inclus en paraffine puis coupés et colorés.

L'étude histologique doit préciser la variété histologique de l'ostéosarcome selon la classification [27]:

- l'extension tumorale (limites exactes, franchissement du cartilage articulaire, présence de skip métastases, envahissement vasculaire, exérèse en zone saine),
- l'efficacité de la chimiothérapie. Elle est évaluée d'après l'importance de la nécrose tumorale, c'est-à-dire la quantité de cellules tumorale viable en pourcentage de la surface tumorale totale, d'abord au niveau de chaque prélèvement tumoral.

Les résultats sont exprimés selon le grading de Huvos [25].

Tableau I : Le grading de HUVOS 1977

	Réponse Histologique
<b>Grade I</b>	Tumeur viable (pas d'effet de la chimiothérapie. Moins de 50% de nécrose.
<b>Grade II</b>	Plus de 5% de cellules viables. Alternance des zones acellulaires et de zones cellulaires.
<b>Grade III</b>	Moins de 5% de cellules viables. Prédominance de zones acellulaires, rares foyers de cellules vivantes.
<b>Grade IV</b>	Absence de cellule viable. 100% de nécrose.

En pratique, à partir de cette réponse histologique, le clinicien distingue les bons répondeurs à la chimiothérapie (Grade III et IV) qui recevront le même traitement chimiothérapique en post chirurgical et les mauvais répondeurs (Grade I et II) qui recevront une chimiothérapie différente.

Le rôle du pathologiste est donc fondamental : le résultat histologique va décider des suites du traitement (même chimiothérapie postopératoire ou chimiothérapie différente).

La réponse à la chimiothérapie va définir le pronostic vital du patient car il a été démontré que les patients bons répondeurs à la chimiothérapie avaient une survie sans récidence de l'ordre de 80% alors que dans le groupe des mauvais répondeurs, les rechutes sont beaucoup plus fréquentes (environ 50%) [26].

En conclusion, ces éléments soulignent l'importance de l'évaluation histologique qui est une technique longue et difficile. Elle doit être réalisée par des équipes entraînées, expérimentées, si possible par le même pathologiste spécialisé

dans les tumeurs osseuses et nécessite une collaboration du pathologiste avec le radiologue, le chirurgien et le chimiothérapeute.

### **3. Marge chirurgicale :**

Les patients ayant une marge chirurgicale large font moins de récurrence locale que les patients ayant bénéficié d'une marge chirurgicale moins importante.

### **4. Sites primaires :**

Globalement, le meilleur taux de survie est obtenu pour les ostéosarcomes huméraux proximaux (>80% de survie) puis les localisations tibiales proximales (80% de survie) puis enfin fémur distal et proximal avec respectivement 83% et 70% de survie [29–30]. Le pronostic est plus péjoratif pour les localisations aux os plats et aux os du tronc avec 34% de métastases au diagnostic, contre 12% pour les ostéosarcomes des extrémités.

### **5. Taille de la tumeur au diagnostic :**

Bieling en 1996 montre qu'un volume tumoral supérieur à 150 cm<sup>3</sup> a un pronostic moins favorable (55% de survie) qu'un volume inférieur à 150 cm<sup>3</sup> (83 % de survie) [31–33].

### **6. Race :**

Les patients de race noire ont une survie de 55% en moyenne contre 73% pour la race blanche. De plus les patients de race noire présentent un taux de récurrence locale plus important à 2 ans [34].

### **7. Age :**

Le pronostic est plus mauvais pour les patients ayant un âge > 21 ans ou un âge <12 ans [35].

## **8. Sexe :**

Il n'intervient pas.

## **9. Phosphatases alcalines (PAL) :**

Meyers en reprenant les résultats de Rasen montre une survie diminuée lorsque le taux de PAL est supérieur à 900 ui/l (16 mois) contre 32 mois lorsque les PAL sont <100 [36]. D'autres études ont montré leur rôle comme facteur prédictif d'une nécrose tumorale [37].

## **10. Lacticoeshydrogénase**

Le taux d'enzymes lacticoeshydrogénase n'est pas significatif

## **11. Caractéristiques génomiques :**

### **11.1. Contenu en ADN :**

Des études en cytométrie de flux ont montré un intérêt pronostic lié au nombre de chromosomes des cellules tumorales. Pour Look et son équipe, l'analyse du contenu nucléaire des cellules tumorales présente un intérêt prédictif de chimiosensibilité.

Il montre que dans une série de 26 cas, 25 cas présentant une diploïdie des cellules souches tumorales mesurées par cytométrie de flux ont une survie supérieure aux patients présentant une aneuploïdie cellulaire [38-40].

### **11.2. les marqueurs génomiques :**

Il a été montré que une perte de l'hétérozygotie du gène Rb, ou la surexpression du gène MDR est associé à un mauvais pronostic [41].

Le tableau II résume les principaux facteurs pronostiques.

Tableau II : Facteurs pronostiques

<b>Facteurs pronostique</b>	<b>Critères retenus</b>	<b>Valeur</b>
Métastase au diagnostic	Présence	Défavorable
Réponse à la chimiothérapie	Bon répondeur	Favorable
Taille de la tumeur	< 10 cm	Favorable
Localisation	Franchissement du cartilage de croissance	Défavorable
	Humérus, tibia extrémité supérieure	Favorable
	T. axiale, T. péroné	Défavorable
Age	< 12 ans > 21 ans	Défavorable
Phosphatases alcalines	Elevés > 2 N	Défavorable

## **VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES**

Le traitement des tumeurs osseuses malignes primitives, dont l'ostéosarcome représente la principale variété, comprend deux volets : le traitement de la maladie locale et le traitement de la maladie générale.

La chimiothérapie permet de traiter la maladie générale et de contrôler la maladie locale, ce qui autorise la réalisation de traitements non ou peu mutilant, conservant le membre atteint.

L'intérêt du traitement chirurgical est double, il éradique la tumeur primitive, s'il est bien fait, et permet d'étudier histologiquement l'impact et l'efficacité de la chimiothérapie première, ce qui permet de la modifier si elle s'avère inefficace ou insuffisamment efficace.

La radiothérapie n'est utilisée que dans les rares cas où la chirurgie est contre-indiquée.

Les règles de base doivent être rappelées : le but du traitement est de sauver la vie du malade, pas sa jambe ou son bras. Donc les traitements conservateurs ne doivent pas empêcher ni retarder la chimiothérapie ; ils ne sont possibles que si le bilan d'extension a été correctement fait avant la biopsie et que si cette dernière a été correctement faite [42-44]

### **1. La chimiothérapie :**

#### **1.1. Historique :**

##### **a) Les débuts de la chimiothérapie (1970-1975)**

Avant l'ère des chimiothérapies efficaces, le diagnostic d'ostéosarcome de haut degré de malignité était synonyme de mort rapide. La radiothérapie exclusive étant trop inconstamment efficace, les lésions siégeant sur les membres, étaient traitées par amputation haute immédiate. Malgré ces mutilations imposées aux

maladies, les résultats étaient catastrophiques : moins de 20% des malades survivaient plus de 5 ans.

Le caractère inévitable de la mort par métastases pulmonaires, malgré des mutilations précoces, affirmait clairement que l'ostéosarcome ostéogénique même apparemment localisé était en fait, une maladie diffuse et que le pronostic dépendait du traitement de la maladie occulte généralisée.

A partir de 1970, quelques auteurs avaient essayé de traiter en monothérapie les ostéosarcomes métastatiques. Cortes avait ainsi démontré l'efficacité de l'Adriamycine (ADR) et Jaffe celle du Méthotrexate (MTX). Cependant, le traitement par monothérapie des ostéosarcomes métastatiques n'était pas satisfaisant. Après une régression des images mesurables, on assistait, au bout de quelque mois ou dans les meilleurs cas, quelque dizaines de mois, à une reprise évolutive qui finissait par emporter le malade. C'est pour cette raison que les auteurs sont passés rapidement à des polychimiothérapies utilisant tous les produits efficaces dont ils disposaient à l'époque : l'Adriamycine (ADR) et le MTX haut dose (MTXHD), le cyclophosphamide, la Bléomycine et la Dactinomycine.

A partir de 1972, la démonstration de la plus grande chimiosensibilité des plus petites tumeurs, incita à traiter par chimiothérapie les malades cancéreux apparemment non métastatiques mais dont on savait que le pronostic après traitement local était très réservé. C'était le principe de la chimiothérapie adjuvante donnée après traitement radicale de la lésion primitive. Depuis cette date de nombreuses tentatives de polychimiothérapie adjuvante furent réalisées obtenant des taux de rémission complète à 5 ans variant entre 30 et 50 % [45].

## **b) Les protocoles Rosen (1975–1980)**

En 1976, Rosen, déçu de la chimiothérapie adjuvante « aveugle », décida d'utiliser la tumeur primitive comme témoin de chimiosensibilité « anti-mitogramme in vivo ». Il élaborait ainsi le principe de la chimiothérapie préopératoire ultérieurement appelée chimiothérapie néo-adjuvante, concept qui a révolutionné la cancérologie moderne non seulement des ostéosarcomes mais aussi des autres tumeurs solides [46].

Son premier protocole de chimiothérapie néo-adjuvante, le T5, obtint 55 % de survie en rémission à 4 ans. Rosen a pu observer sur cette série que les maladies jeunes (moins de 12 ans) répondaient moins bien que les malades plus âgés au MTX haute dose et pour cette raison, il décida d'augmenter la dose qui leur était administrée de 8 à 12 g/m<sup>2</sup>/cure (protocole T7). Cette augmentation de dose de MTX chez les malades plus jeunes permit de ramener leur espérance de guérison à un chiffre proche de celui des adultes. A cette époque, Rosen craignait les risques de la chimiothérapie préopératoire insuffisamment efficace. Lorsque la tumeur ne paraissait pas répondre à la chimiothérapie, il augmentait les doses. L'examen de la tumeur avant chaque cure de chimiothérapie par MTX (chaque semaine), lui permettait de déterminer, pour un malade donné et pour une tumeur précise, la dose de MTX efficace. Lorsque' il obtenait la dose efficace ; il poursuivait son protocole en utilisant cette dose.

Huvos et Rosen avaient observé également que les malades qui présentaient à l'examen histologie de la pièce d'exérèse de leur tumeur, une nécrose tumorale totale ou subtotale, avaient un bien meilleur pronostic que les autres. Pour cette raison, avec l'introduction du Cisplatine, il décida de modifier son protocole :

- Les malades bons répondeurs à une chimiothérapie préopératoire par MTX HD poursuivaient une chimiothérapie postopératoire comportant le MTX HD et l'ADR sans platine.
- Les malades mauvais répondeurs à la chimiothérapie préopératoire recevaient, au contraire, une association d'ADR-Cisplatine mais sans plus de MTX.

Les résultats préliminaires de ce nouveau protocole, appelé T10 laissaient penser qu'une telle stratégie permettait de « rattraper » les malades mauvais répondeurs au MTX préopératoire. Ultérieurement, le bénéfice en survie apporté par l'introduction du Cisplatine dans la chimiothérapie postopératoire des mauvais répondeurs n'a pas été confirmé [47].

## 1.2. Les bases actuelles de la chimiothérapie des ostéosarcomes :

### a) Les drogues efficaces

L'observation du taux de réponses objectives en monothérapie des lésions mesurables (métastases et tumeurs primitives) a permis de déterminer les drogues les plus efficaces contre l'ostéosarcome. Il s'agit du Méthotrexate haute dose (MTX HD), de l'Adriamycine (ADR), de l'Ifosfamide (IF), du Cisplatine (Cisp) et, à moindre degré, de l'Etoposide, de la Bléomycine, de Cyclophosphamide et de la Dactinomycine.

Dans l'étude randomisée de l'institut Rizzoli, et dans les séries de l'hôpital Anderson Mémorial l'administration intra-artérielle de Cisplatine, augmente le taux de réponse par rapport à l'administration intraveineuse [48].

**b) Nécessité d'une chimiothérapie même en l'absence de métastases visibles.**

Dès le début des années 1980, Jaffe, Campanacci et Rosen estimaient que les taux de survie qu'ils observaient sur leurs malades traités par chimiothérapie étaient tellement supérieurs à ceux des malades traités sans chimiothérapie, et qu'il n'était plus éthique de tenter un essai chimiothérapie contre rien.

L'essai, réalisé par MIOS (Multi-Institutional Ostéosarcome Groupe Study) entre 1982 et 1984 et publié en 1986 (7 ans après les premiers résultats de Rosen) confirme la supériorité de la chimiothérapie [43].

Les malades sans chimiothérapie avaient une espérance de survie en premiers rémission complète de 11% contre 61 % pour les malades traités par chimiothérapie

**c) Intérêt d'une chimiothérapie préopératoire :**

Rosen dans ses plaidoyers pour la chimiothérapie préopératoire avançait quatre arguments principaux :

- Traiter plus tôt la maladie générale,
- Faciliter la chirurgie conservatrice,
- Déterminer la dose optimale de MTX par l'observation clinique et radiologique de la tumeur primitive,
- Fournir un critère histologique de réponse à la chimiothérapie préopératoire pour tenter d'améliorer le pronostic des mauvais répondeurs.

Vingt ans plus tard, la majorité de ses arguments ont été confirmés par la littérature [49].

**d) Choix de l'association optimale : Méthotrexate haute dose ou Adriamycine- cis platine**

Rosen utilisait principalement le MTX HD. Malheureusement, le MTX n'est pas très facile à administrer lorsqu'on n'en a pas l'habitude. C'est un produit cher et son antidote également. Aussi, de nombreuses équipes, ont préféré utiliser d'autres drogues et en particulier l'ADR et le Cisplatine.

Le promoteur de cette association bidroque a été développé par Ettinger. Sur une petite série de 22 malades, avec un recul relativement faible, il obtenait un taux de survie en rémission de 64%, peu inférieur à ceux de Rosen. Sur ce résultat préliminaire de nombreuses équipes, ont testé l'utilisation de l'ADR -Cisplatine.

L'Intergroupe Européen pour l'ostéosarcome (E.O.I) a comparé cette association ADR Cisplatine intraveineux contre une association comportant en plus du MTX à dose faible (au total 3 g/m<sup>2</sup>). Les résultats de ce premier essai EO11 ont laissé espérer que l'association ADR-Cisplatine donnait de bons résultats (57% de survie en rémission à 5 ans).

En 1997, le 2ème essai de l'Intergroupe Européen pour l'ostéosarcome reprenant la même association ADR-Cisplatine a rapporté un taux de première rémission de 42% à 5 ans. Les auteurs concluent que les résultats de l'association bidroque ne sont pas satisfaisants.

La SFOP en collaboration avec la FNCLCC ont recommandé en 1998 l'association des drogues suivantes pour la chimiothérapie préopératoire des ostéosarcomes :

- Méthotrexate haute dose + Adriamycine
- Adriamycine + Cisplatine
- Méthotrexate haute dose + Cisplatine + Adriamycine

- Ifosfamide + Cisplatinium

Cette dernière nécessite environ trois mois. La chirurgie doit être pratiquée rapidement au huitième jour de la dernière administration de MTX, dès que l'aplasie est réparée ou en voie de l'être pour les autres traitements (au maximum vingt et un jours).

La SFOP a insisté sur l'avantage d'utilisation du MTXHD chez l'enfant et sur l'importance du respect des modalités de son administration. Elles recommandent aussi l'administration de la même chimiothérapie préopératoire en postopératoire chez les bons répondeurs et le remplacement chez les mauvais répondeurs du MTXHD + ADR par IF + VP16 ou IF + Cisplatinium [50].

En 2001, une étude commune des deux plus importants Centres Européens de Cancérologie Orthopédique (l'Institut Rizzoli de Bologne et le Royal Hospital de Birmingham) portant sur 428 malades traités entre 1990 et 1997 a illustré la nécessité du MTXHD. Le taux de survie en rémission à 5 ans n'atteint que 43% dans le Centre qui a utilisé l'association ADR-Cisplatinium contre 56% dans celui qui a utilisé du Méthotrexate haute dose dans son protocole. D'après les auteurs la différence significative des taux de rémission observés ne peut être expliquée que par les différentes chimiothérapies utilisées. L'addition de l'Ifosfamide à l'association de bidroque ADR-Cisplatinium, n'a pas, jusqu'ici, augmenté significativement l'espoir de guérison.

Au total, malgré plus d'une vingtaine d'essais multicentrique et de nombreuses études pilotes, les résultats du administré par Rosen restent les meilleurs. Les résultats ont été réévalués par Meryers puis Glaser qui les a confirmés avec 15 ans de recul, que les malades traités par les protocoles T7 et T10, de Rosen,

bénéficiaient d'un taux de survie en rémission complète supérieur à ceux traités par tout protocole n'utilisant pas de MTXHD.

## **2. Traitement chirurgical :**

Les études de Hudson et Jaffe montrent la nécessité de la chirurgie après une chimiothérapie préopératoire : la survie globale sans récurrence n'est que de 23% en l'absence de chirurgie malgré une bonne réponse à la chimiothérapie [51-52].

Avant 1970, l'amputation constituait le traitement exclusif de la majorité des tumeurs osseuses malignes. Depuis une quinzaine d'années, des techniques de chirurgie conservatrice ont été développées, elles restent avec la désarticulation des membres d'excellentes opérations carcinologiques, à condition que la limite en ait été déterminé avec rigueur. Les amputations ne mettent pas à l'abri des récurrences locales ni des reprises évolutives par skip métastases. L'amputation n'est pas un traitement plus sûr qu'un traitement conservateur bien fait [42].

La chirurgie doit être pratiquée par un chirurgien familiarisé avec cette pathologie. L'indication de l'amputation découle des contre-indications de la chirurgie conservatrice : enfants en bas âge, atteinte nerveuse, tumeur ouverte pendant l'intervention, chimiothérapie inefficace (après au moins une tentative de deuxième chimiothérapie si évolution clinique sous la première chimiothérapie), lieu de la biopsie non résécable en bloc, infection, chirurgie large impossible, chirurgie conservatrice plus handicapante que l'amputation, peau envahie [50].

On estime qu'actuellement 80 % des chirurgies de l'ostéosarcome sont conservatrices [53]. Les qualités techniques des prothèses se sont aussi améliorées et la mise au point de prothèses de croissance dans les années 1980 a permis d'envisager des traitements conservateurs chez de jeunes enfants pour qui l'amputation était la seule alternative jusqu'alors. [54-55-56]

## 2.1. Exérèse tumorale:

L'exérèse tumorale peut être réalisée en ouvrant la tumeur (exérèse intra tumorale), ou sans l'ouvrir (exérèse extra tumorale).

Pour être carcinologique, l'exérèse doit enlever, sans séparer aucun élément des autres, la tumeur et toutes les extensions aux parties molles, la cicatrice et la voie d'abord de la biopsie, l'orifice de sortie et le trajet du Redon, ainsi qu'une couche suffisante de tissus sains tout autour de la pseudo capsule. Selon la marge de tissus sains enlevés autour de la tumeur, l'exérèse monobloc extra tumorale est schématiquement définie comme radicale, large ou marginale [57-58].

### a) Exérèse radicale :

Comporte l'ablation de l'os entier et de toutes les loges anatomiques envahies même partiellement par la tumeur, des insertions musculaires hautes aux insertions musculaires les plus basses. Elle permet d'enlever, avec la tumeur visible, la totalité des nodules de perméation régionaux, assurant ainsi un contrôle tumoral efficace même en l'absence de traitement adjuvant. Cependant, elle n'est pas toujours possible, elle impose souvent l'amputation et lorsqu'elle est compatible avec la chirurgie conservatrice, les séquelles fonctionnelles qui en résultent sont toujours importantes.

### b) Exérèse large :

Elle enlève une large couche de tissus sains, tout autour de la tumeur sans jamais voir la pseudo-capsule (quelques centimètres d'épaisseur de muscles sains, une aponévrose, une synoviale, 3 à 5 centimètres de diaphyse saine, paraissent suffisants). Une telle exérèse enlève la majorité des nodules de perméation régionaux, mais peut laisser en place des métastases régionales dans le muscle ou dans l'os. Elle constitue un excellent compromis entre sécurité carcinologique et

résultat fonctionnel, mais elle n'est réalisable qu'en cas de petite tumeur de localisation favorable, biopsiée de façon adéquate.

**c) Exérèse marginale :**

C'est une exérèse monobloc extra tumorale qui passe, au moins en un point, au contact direct de la pseudo-capsule. En cas de tumeur au contact des vaisseaux, elle représente parfois la seule alternative chirurgicale à l'amputation. Cependant, elle risque de laisser en place de nombreux nodules de perméation, et expose dans les tumeurs friables à l'ouverture involontaire préopératoire. Aussi, ne doit-elle constituer qu'une solution de nécessité, soigneusement encadrée de traitement adjuvant très efficaces.

**2.2. Examen de la pièce opératoire :**

Macroscopiquement la tumeur réalise des aspects presque toujours polymorphes. Les zones qui ne sont pas ostéogènes ont un aspect blanchâtre, mou et encéphaloïde. Les zones ostéogènes sont plus dures et moins vascularisées. Il peut y avoir association avec des aires d'aspect cartilagineux et avec des remaniements nécrotiques, hémorragiques et kystiques.

Le cartilage de croissance, pendant un certain temps, n'est pas franchi par la tumeur, mais il est souvent perforé avec envahissement de l'épiphyse. La tumeur s'infiltré facilement dans les insertions osseuses de la capsule articulaire et des ligaments. Dans de rares cas les nodules néoplasiques peuvent envahir les ramifications veineuses qui relient les veines du périoste à la veine principale du membre ; dans des cas exceptionnels, celle-ci peut aussi être bouchée par un thrombus néoplasique.

L'étude de la pièce opératoire nécessite une technique adaptée (Voir B facteurs pronostiques)

### 2.3. Reconstruction squelettique :

Pour obtenir une fonction correcte il est presque toujours indispensable de remplacer la perte de substance osseuse. Ceci pose des problèmes plus ou moins faciles selon qu'il s'agit d'un remplacement diaphysaire ou articulaire. Les moyens les plus utilisés sont les prothèses et les greffes osseuses : autogreffes ou surtout allogreffes des banques des l'os. Ces moyens peuvent être volontiers associés. Deux préoccupations paraissent fondamentales :

- L'utilisation de matériels donnant une solidité d'emblé, permettant en particulier l'appui au niveau des membres inférieurs, donc l'usage souvent sinon toujours d'une arthroplastie totale pour remplacement articulaire.
- En plus, il faut chercher à faire une chirurgie exempte de complications pour permettre une reprise rapide de la chimiothérapie.

Cependant, le choix du type de reconstruction dépend de plusieurs facteurs. Parmi ces facteurs on note : les conditions locales (siège de la perte de substance, volume d'os nécessaire, importance de la résection musculaire et ligamentaire), les moyens de reconstruction disponibles, les possibilités socioéconomiques et enfin le choix du patient ou de ces parents.

La reconstruction est effectuée dans la même intervention, après la résection. Elle doit permettre la reprise aussi rapide que possible de la fonction : l'appui pour le membre inférieur, l'utilisation de la main pour le membre supérieur.

#### a) Moyens de reconstruction :

##### ❖ Prothèse massive :

Autrefois réalisée en acier, Stellite ou chrome cobalt, elle est maintenant de plus en plus souvent réalisée en titane, deux fois plus léger, deux fois plus

élastique. L'analyse digitalisée des coupes radiologiques faites par la TDM et beaucoup mieux par l'IRM de l'os à remplacer, avec conception assistée sur ordinateur de la prothèse et l'emploi de la machine à commandes numériques, permet maintenant de réaliser un modèle personnalisé en moins d'une semaine. L'emploi de prothèse résout le problème articulaire, si difficile chez l'enfant, et permet l'appui immédiat sans risque de complications mécaniques. Cependant, l'impossibilité de réinsertion musculaire ou tendineuse sur prothèse diminue le résultat fonctionnel, et la fréquence des ennuis mécaniques tardifs (fracture de l'implant, résorption osseuse de l'os atteint, descellement) augmente avec la durée de survie [58–59].

❖ **Greffe osseuse :**

C'est l'apport de tissu osseux libre, vivant ou non. Le greffon peut provenir du receveur lui-même (autogreffe) ou d'un autre individu (allogreffe).

**Les autogreffes :**

Souhaitable chez l'enfant, la reconstruction par autogreffe n'est pas toujours possible aux membres inférieurs car la taille de la résection impose un prélèvement massif tandis que la chimiothérapie rend la consolidation certaine et toujours très longue, imposant une période considérable de non appuis [58]

Il faut toutefois distinguer :

- Les autogreffes conventionnelles : prélèvement préopératoire d'un segment sans artifices particuliers ;
- Les autogreffes vascularisées : le segment est ici prélevé avec ses vaisseaux qui seront anastomosés microchirurgicalement à ceux du site receveur.

### b.1.1 greffe par Péroné :

Le Péroné n'est prélevé que partiellement, respectant toujours son quart inférieur malléolaire, pour éviter l'instabilité de la cheville et sa déformation en valgus.

Il faut l'utiliser un transplant vascularisé (en suturant l'artère péronière à un vaisseau de voisinage) et attendre sous protection d'une prothèse qu'il finisse par s'hypertrophier (s'est habituel mais long : 2 à 3 ans). L'union de la jonction greffe-hôte prend de 3 à 5 mois [60]. Si non l'utiliser en greffe conventionnelle, il peut s'hypertrophier mais beaucoup plus tardivement. Le prélèvement fait en extra-périosté présente un autre avantage à savoir la possibilité de la régénération complète du péroné (même à 3 mois en postopératoire) [61].

### b.1.2 greffes tibiales :

La face interne du Tibia permet de prélever des greffes cortico-spongieuses longues, rectilignes et solides [62].

### b.1.3 Autres autogreffes :

D'autres transplants vascularisés peuvent être réalisés à partir de la crête iliaque, de la clavicule, d'une côte ou de l'omoplate. Il est également possible d'obtenir des transplants composites ostéo-musculo-cutanés [62].

### *les allogreffes :*

Si les autogreffes sont les mieux incorporées, elles ne peuvent répondre à tous les besoins. La conservation de fragments osseux volumineux va permettre l'utilisation de greffons dont les dimensions sont importantes et ne pouvant pas être prélevés sur le sujet lui-même (os entier, épiphyse complète, fragment volumineux diaphysaire, ostéocartilagineux).

Ces allogreffes sont prélevées dans des conditions d'asepsie rigoureuses, sur des sujets en coma dépassé, sur des cadavres ou en préopératoire sur des donneurs vivants. La conservation se fait au froid ou par lyophilisation. La stérilisation se fait par l'irradiation, l'oxyde d'éthylène ou par la chaleur. La méthode choisie doit être utilisée selon un protocole adapté, précis et strictement contrôlé grâce à l'organisation méthodique de la banque de l'os [63–65].

❖ **Association prothèse en Titane–allogreffe massive :**

Cette association bénéficie des avantages de chacun des procédés en éliminant leurs propres complications : la prothèse assure la solidité mécanique permettant l'appui immédiat ; l'allogreffe favorise sa stabilisation par la réinsertion des muscles de voisinage et accroît peut être sa longévité [58].

b) **Procédés chirurgicaux de reconstruction selon le siège de la tumeur :**

**Tumeur du fémur distal :**

L'extrémité inférieure du fémur représente la localisation habituelle de l'ostéosarcome et impose la suppression du cartilage de croissance principal du membre. L'enfant jeune de potentiel de croissance fémoral supérieur à 3 cm représente l'indication élective à une prothèse de croissance, qui évite l'inégalité en fin de croissance sans toucher au membre inférieur sain. Lorsque l'enfant est déjà proche de la fin de la croissance, il peut bénéficier d'une reconstruction par prothèse–allogreffe ou simplement par prothèse métallique [58–66].

❖ **Reconstruction par prothèse**

La prothèse de GUEPAR est la plus utilisée. C'est une prothèse charnière massive, totale, cimentée en Stellite, à tige diaphysaire de gros diamètre à sceller [67].

### ❖ Reconstruction par arthrodèse du genou

Toutes les arthrodèses sont réalisées à l'aide d'allogreffe massives fixées par un enclouage centromédullaire [68].

### ❖ Reconstruction par clou cimenté

Consiste à remplacer temporairement la pièce réséquée par du ciment et par un long clou de KUNTSCER endomédullaire et une application temporaire d'un manchon acrylique. Si après deux ans le patient ne présente ni métastases, ni récurrence locale, il est possible de procéder à l'ablation du ciment et à son remplacement par des autogreffes. Cette méthode peut aussi être envisagée en cas d'échec ou de détérioration de la ou des interventions conservant la mobilité articulaire [63].

### Tumeurs du tibia proximal

La reconstruction du Tibia proximal après exérèse tumorale peut se faire par prothèse, par prothèse manchonnée d'allogreffe, par allogreffe ou par arthrodèse du genou [63–67]

### Tumeur du fémur proximal

Cette reconstruction peut se faire par allogreffe–prothèse longue queue.

Le remplacement peut se faire également par une prothèse de hanche plus ou moins totale. Chez le jeune enfant, à ce niveau là, on peut aussi utiliser des prothèses de croissance avec les mêmes aléas pour ceux proche du genou et on peut aussi utiliser l'opération de Borgeave [63].

### Reconstruction fémorale totale

Cette reconstruction est rarement nécessaire. L'association de prothèse supérieure et inférieure emboîtées dans une allogreffe diaphysaire et incluant au

besoin une prothèse de croissance assure le meilleur résultat fonctionnel et évite la fracture d'implant [58].

### **Tumeur du tibia distal**

La reconstruction de l'extrémité inférieure du tibia est difficile et peut recourir à l'arthrodèse ou à la prothèse [58].

### **Tumeur de l'humérus proximal**

La reconstruction pour cette articulation peut se faire par prothèse, prothèse-allogreffe, clou intercalaire ou par autogreffe.

### **Tumeur de l'humérus distal**

L'extrémité inférieure de l'humérus est plus rarement atteinte. La reconstruction par allogreffe se heurte à la difficulté de trouver en temps utile un coude de taille adéquate. Pour cette raison, la reconstruction par prothèse à charnière en titane est préférée [58].

### **Reconstruction humérale totale**

Elle peut être réalisée par une allogreffe humérale totale ou par association double prothèse-allogreffe [58].

### **Autres localisations**

Enfin certaines zones ne nécessitent pas de reconstruction à proprement parler comme le péroné, une simple résection suffit.

## **2.4. Rééducation :**

La rééducation est indispensable après la chirurgie, notamment en cas de chirurgie reconstructrice. Elle fait partie intégrante du traitement de l'ostéosarcome. Elle a pour but de permettre au patient de retrouver la meilleure fonction possible

du membre opéré. Il doit pouvoir récupérer un membre mobile avec une fonction musculaire suffisante pour reprendre les activités de la vie courante [69].

La rééducation de l'ostéosarcome comporte deux phases, préopératoire et postopératoire.

**a) La rééducation préopératoire :**

Une kinésithérapie faite avant une chirurgie de reconstruction permet au patient :

- De prendre conscience du rôle et de la fonction de ses muscles,
- D'apprendre à marcher avec des béquilles,
- De contrôler ou corriger de mauvaises attitudes,
- De contrôler l'amyotrophie,
- De participer à sa rééducation et à la prise en charge de sa maladie,

De prendre contact avec l'équipe soignante, ce qui favorise les relations futures.

A cette étape de la maladie, le patient suit en générale une chimiothérapie, il est donc souvent fatigué. Les moyens utilisés pour réaliser cette kinésithérapie sont doux et souvent effectués manuellement. Les séances sont quotidiennes. Elles durent environ 30 minutes en raison de la fatigue du patient, mais aussi pour éviter un échauffement trop important de la zones ou est située la tumeur. Cet échauffement est la traduction locale d'un afflux sanguin important.

**b) La rééducation postopératoire :**

Cette rééducation après la chirurgie reconstructrice permet au patient :

- De se tenir debout et de marcher avec des béquilles ;
- D'améliorer son autonomie ;
- De restaurer sa force musculaire ;

- De restaurer la stabilité et contrôler l'articulation ;
- De restaurer la mobilité du genou en flexion et en extension ;
- De retrouver une activité la plus normale possible.

La rééducation doit commencer tôt, si possible dès le lendemain de l'intervention chirurgicale. La durée quotidienne de rééducation peut aller de 30 minutes à 2 heures selon les possibilités du patient. Elle est modulée en fonction de la fatigue et de la chimiothérapie. Cette période de rééducation est longue : elle peut durer de 3 à 12 mois. Les résultats obtenus sont très progressifs. Le patient est progressivement amené à retrouver les activités normales de la vie quotidienne. A la sortie de l'hôpital ou du centre de rééducation spécialisé. Il est conseillé de maintenir les séances de rééducation pour une durée d'au moins 6 à 12 mois.

## 2.5. Traitement de l'ostéosarcome métastatique :

### a) Les métastases pulmonaires

Le poumon est l'organe le plus fréquemment envahi par les métastases à distance, avec une incidence de métastases contralatérales occultes de quelque 20%. Le traitement le plus efficace de l'ostéosarcome avec métastases synchrones ou métachrones est l'association chimiothérapie et exérèse chirurgicale des métastases pulmonaires. Il n'est pas rare qu'il faille plusieurs résections des métastases pulmonaires récidivantes d'un ostéosarcome, et ceci avec succès [70-72].

La chimiothérapie des formes métastatiques vise à réduire le plus possible le nombre des cellules tumorale de la tumeur primitive et des métastases. Elle suit les mêmes protocoles de la chimiothérapie des formes localisées. L'une des conditions capitales de la métastasectomie pulmonaire, après acceptation d'un risque opératoire acceptable, est la résécabilité des métastases pulmonaires en tenant

compte du parenchyme résiduel. Les critères pronostiques, comme le nombre de métastases et l'exérèse si possible totale de ces métastases pulmonaires, doivent être pris en compte dans un concept de traitement curatif.

Pour une métastase pulmonaire solitaire, l'exérèse chirurgicale est toujours recommandée, ce qui permet d'une part d'en confirmer le diagnostic et de l'autre d'obtenir une guérison potentielle au cours de la même intervention.

Pour les métastases multiples, bi-lobaires, la chirurgie passe de plus en plus à l'arrière-plan des options thérapeutiques pour la majorité des patients. Ce qui est déterminant pour l'indication, c'est le parenchyme résiduel et l'amélioration de la survie grâce à l'intervention. L'exérèse des récidives de métastases n'est recommandée que pour les tumeurs dont la résection à visée curative peut encore être envisagée [73].

### **Technique opératoire**

En principe, il s'agit d'enlever la métastase en épargnant le parenchyme dans toute la mesure du possible. La résection de ces métastases au laser a donné de bons résultats ici aussi. En règle générale, les métastases périphériques sont traitées par résection atypique. Les foyers ronds centraux sont logiquement extraits par résection segmentaire anatomique ou lobectomie. La pneumonectomie doit être évitée dans toute la mesure du possible.

#### **b) les métastases osseuses**

Rien ne s'oppose à ce que la chimiothérapie ne puisse stériliser ces divers foyers. Ils témoignent d'une dissémination d'emblée importante de la maladie. Ils poseront bien sur l'indication ou non d'un traitement local, parfois conservateurs, parfois mutilant quitte à faire des exérèses à plusieurs niveaux, et chaque foyer mérite d'être traité comme un foyer primitif.

Les scintigraphies osseuses ont un rôle primordial dans le cadre de recherche des métastases osseuses, et actuellement le PET scan est beaucoup plus sensible. L'association de ces deux examens serait idéale [74]

### **3. Radiothérapie :**

La SFOP a publié en 2004 une mise à jour des indications et des modalités de l'administration de la radiothérapie dans les ostéosarcomes [75].

L'irradiation locale exclusive à visée curative, selon ses directives, n'est pas indiquée dans le traitement de l'ostéosarcome en première intention ou dans le traitement des récurrences locales opérables, sauf dans les cas où la tumeur n'est pas accessible à la chirurgie ou en cas de refus de la chirurgie...

La dose totale d'irradiation doit être supérieure à 60 Gray, en fractionnement classique (2 Gray par séance, 5 jours par semaine). Le volume irradié doit être constitué :

- En cas d'irradiation des os longs : du volume tumoral, associé à une marge de 4 à 5 cm de part et d'autre de la tumeur dans le sens cranio-caudal et à une marge de 3 cm de part et d'autre en latéral. En l'absence d'envahissement tumoral, l'irradiation respecte la ou les articulations jouxtant la tumeur. L'irradiation circulaire au niveau des membres doit toujours être évitée.
- En cas d'irradiation des os plats : l'irradiation comporte l'ensemble de l'os, si possible, associé à une marge de sécurité de 3 cm.

La radiothérapie utilise de préférence l'association photon thérapie et neutron thérapie à une photon thérapie seule.

L'équipe de Boston a publié en 2005 une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie dans le contrôle local des ostéosarcomes n'ayant pas

bénéficiés d'une résection complète. Le résultat montre que la radiothérapie peut aider à obtenir un contrôle local de l'ostéosarcome chez ces patients. Elle semble être plus efficace dans les situations de résections microscopiquement incomplètes ou de maladie résiduelle minime que quand il s'agit d'une simple biopsie.

La radiothérapie métabolique à visée antalgique, utilisant le samarium-153-éthylène diamine tétra méthylène phosphonate ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ) peut être proposée aux patients atteints d'ostéosarcome métastatiques douloureux ou en récurrence avec localisations osseuses non accessibles aux traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe).

# Expérience de service

# **I. ETUDE DES PATIENTES**

## **1. Objectifs :**

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des malades colligés de 2012 à 2013 à l'unité d'hémo-oncologie de service de pédiatrie au CHU de Fès pour ostéosarcome à fin :

- De rapporter le profil épidémiologique et clinique de cette maladie,
- D'étudier la stratégie de prise en charge de ces malades tant sur le plan paraclinique que thérapeutique,
- D'étudier l'évolution de ces malades après le traitement,
- De ressortir les problèmes liés à la prise en charge inhérents à cette tumeur et aux conditions de travail au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique.

Nos conclusions nous permettront par la suite de pouvoir améliorer la prise en charge globale de ces malades au sein de notre l'unité.

## **2. Définition de la population d'étude :**

Durant 2012 et 2013, neuf cas d'ostéosarcomes ont été pris en charge au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie de Fès et traités en collaboration avec le service de traumatologie orthopédie pédiatrique de même CHU.

## **II. RESULTATS ET ETUDE ANALYTIQUE**

### **1. les patients :**

#### **1.1. l'âge :**

L'âge des patients était compris entre 8 et 15 ans avec un âge moyen de 12 ans et demi.

#### **1.2. Le sexe :**

6 Filles

3 Garçons

#### **1.3. L'origine et niveau socio-économique :**

5 patients sont d'origine urbaine, alors que 4 patients sont d'origine rurale. Le niveau socio-économique est bas pour 7 patients et ayant une couverture sociale RAMED (régime d'assistance médicale), alors que 2 sont de niveau socio-économique moyen et sont mutualiste CNOPS.

### **2. Etude clinique :**

#### **2.1. Les Antécédents :**

Les antécédents des malades ne comportaient pas d'éléments orientant vers un ostéosarcome une radiothérapie locale, un rétinoblastome ou un syndrome de li-Fraumeni.

#### **2.2. Intervalle de la prise en charge :**

L'intervalle de la prise en charge, défini comme le délai entre la date d'apparition des symptômes et la date de la prise en charge des patients variait entre 1 mois et 8 mois avec un délai moyen de 3 mois et demi.

### 2.3. Signes révélateurs :

Le motif de consultation le plus fréquent a été représenté par l'association de la tuméfaction locale et la douleur, observée chez tous les malades. La tuméfaction siégeait chez tous les malades autour du genou touchant soit le tibia ou le fémur. L'impotence fonctionnelle était reportée chez 3 malades.

### 2.4. Examen physique :

La tuméfaction locale a représenté le signe le plus fréquent, retrouvé chez tous les patients. Avec de signes inflammatoires en regard chez 1 cas. La taille de la tumeur était variable avec des extrêmes de 10 à 32 cm. Le siège de la tuméfaction était près du genou pour tous les cas. L'examen général était complet chez tous les patients cependant on s'était essentiellement intéressé aux examens pleuro pulmonaire, ostéo-articulaires et l'examen des aires ganglionnaires à la recherche de signe d'appel pouvant orienter vers les localisations secondaires pulmonaires, osseuse ou ganglionnaire.

L'examen pleuro-pulmonaire était normal chez tous les malades.

L'examen ostéo-articulaire a révélé une douleur à la mobilisation de l'articulation de la hanche chez un patient.

L'examen des aires ganglionnaires était normal chez tous les malades.

## 3. Etude paraclinique :

### 3.1. Bilan locorégional :

#### a) radiographie standard osseuse :

Pratiquée chez tous les malades, elle a permis de mettre en évidence le type de la lésion osseuse, la topographie de celle-ci et le degré d'envahissement des parties molles.

Le siège métaphyso–diaphysaire a été retrouvé chez 7 cas, suivi par le siège métaphysaire retrouvé chez les 2 autres cas.

Les anomalies de la trame osseuse ont été essentiellement recherchées. L'aspect ostéolytique a été le plus fréquent 7 cas, suivi par l'aspect osteocondensant .l'aspect mixte (ostéolyse + osteocondensation) était retrouvé chez deux cas.

#### **b) IRM de la tumeur primitive :**

Elle a été pratiquée chez tous les malades, montrant un processus métaphyso–diaphysaire chez 7 cas et épiphyse–métaphyse–diaphysaire chez 2 cas

Un envahissement des parties a été noté chez tous les cas.

Elle a montré la présence de Skip métastase chez 2 cas (trochanter pour un cas, et extrémité supérieure de fémur).

#### **3.2. Examen histopathologique :**

Dans tous les cas, la confirmation diagnostique a été apportée par l'analyse anatomo–pathologique du tissu osseux après biopsie chirurgicale. Le type histologique dominant a été représenté par l'ostéosarcome ostéoblastique chez 75% des cas, et l'ostéosarcome chondroblastique chez 25% des cas.

Dans 1 cas, deux biopsies avant son admission étaient non concluantes, la 3ème était pratiquée dans notre formation en faveur d'ostéosarcome chondroblastique.

Seuls 2 patients ayant bénéficié d'acte chirurgical et le grading de Huvos était des mauvais répondeurs.

#### **3.3. Bilan d'extension général :**

Le bilan d'extension général était composé essentiellement de la TDM thoracique et de la radiographie pulmonaire à la recherche des métastases pulmonaires, et de la scintigraphie osseuse à la recherche des métastases osseuses.

D'autres examens paracliniques ont été effectués dans le cadre du bilan pré-chimiothérapie.

**a) Radiographie du thorax :**

Elle a été réalisée chez tous les patients, n'ayant pas objective des métastases pulmonaires.

**b) TDM Thoracique TAP :**

Elle a été réalisée chez tous les patients, ayant objective 6 cas de métastases pulmonaires synchrones.

**c) Scintigraphie osseuse :**

Elle a été réalisée chez tous les patients montrant des foyers métastatiques à distance chez deux patients (siège des skip métastatiques cités au dessus).

**d) Bilan préthérapeutique :**

- Le bilan biologique a comporté de façon systématique une numération formule sanguine, un bilan hydroélectrolytique et rénal ainsi qu'une étude de la fonction hépatique.
- Une échocardiographie avec étude de la fraction d'éjection a été pratiqué et normale chez tous les patients.

#### **4. Prise en charge thérapeutique**

- Quatre patients ont été traités par le protocole EORTC qui comporte 6 cures de chimiothérapie, administrées à trois semaines d'intervalle en associant l'Adriamycine à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours et Cisplatinum à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>/j le premier jour. Trois cures en préopératoires à J1, J21, J42. La chirurgie à J65 et les autres trois cures en postopératoire à J77 J98 et J114.

Trois patients sous ce protocole ont été perdus de vue après la fin la chimiothérapie pré-chirurgicale, en refusant l'amputation, cependant 1 seul cas qui a eu une chirurgie conservatrice.

- Trois patients ont été traités par le protocole OS 2005 qui prévoit des cures de chimiothérapie préopératoire 15 jours après la biopsie, une cure chirurgicale à la quinzième semaine de traitement et des cures de chimiothérapie postopératoire dont les drogues sont choisies en fonction du résultat du grading de Huvos. Les bons répondeurs bénéficient de la même chimiothérapie alors que les mauvais répondeurs sont traités par des drogues différentes.

Deux patients ont refusé l'amputation après la fin de la chimiothérapie préopératoire, alors qu'un seul patient a eu un traitement chirurgical conservateur à l'étranger aux cliniques universitaires Saint-Luc de Bruxelles.

- Un patient a été traité initialement par le protocole OS 2005 puis switché par le protocole EORTC vue la non disponibilité de certains drogues (Méthotrexate). Ce patient a refusé également l'amputation.
- Une patiente n'a reçu qu'une seule cure puis perdue de vue.

#### 4.1. la durée entre la biopsie et J1 de la chimiothérapie préopératoire :

Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9
5 Sem	4 Sem.	4 Sem.	6 Sem.	6 sem.	6 sem.	5 Sem	5 Sem	6sem

La moyenne est de 5 semaines.

#### 4.2. chimiothérapie préopératoire :

Huit patients ont pu terminer les cures préopératoires mais un allongement des cures a été noté. Une patiente a abandonné le traitement après la première cure.

Pour le protocole EORTC : 5 patients

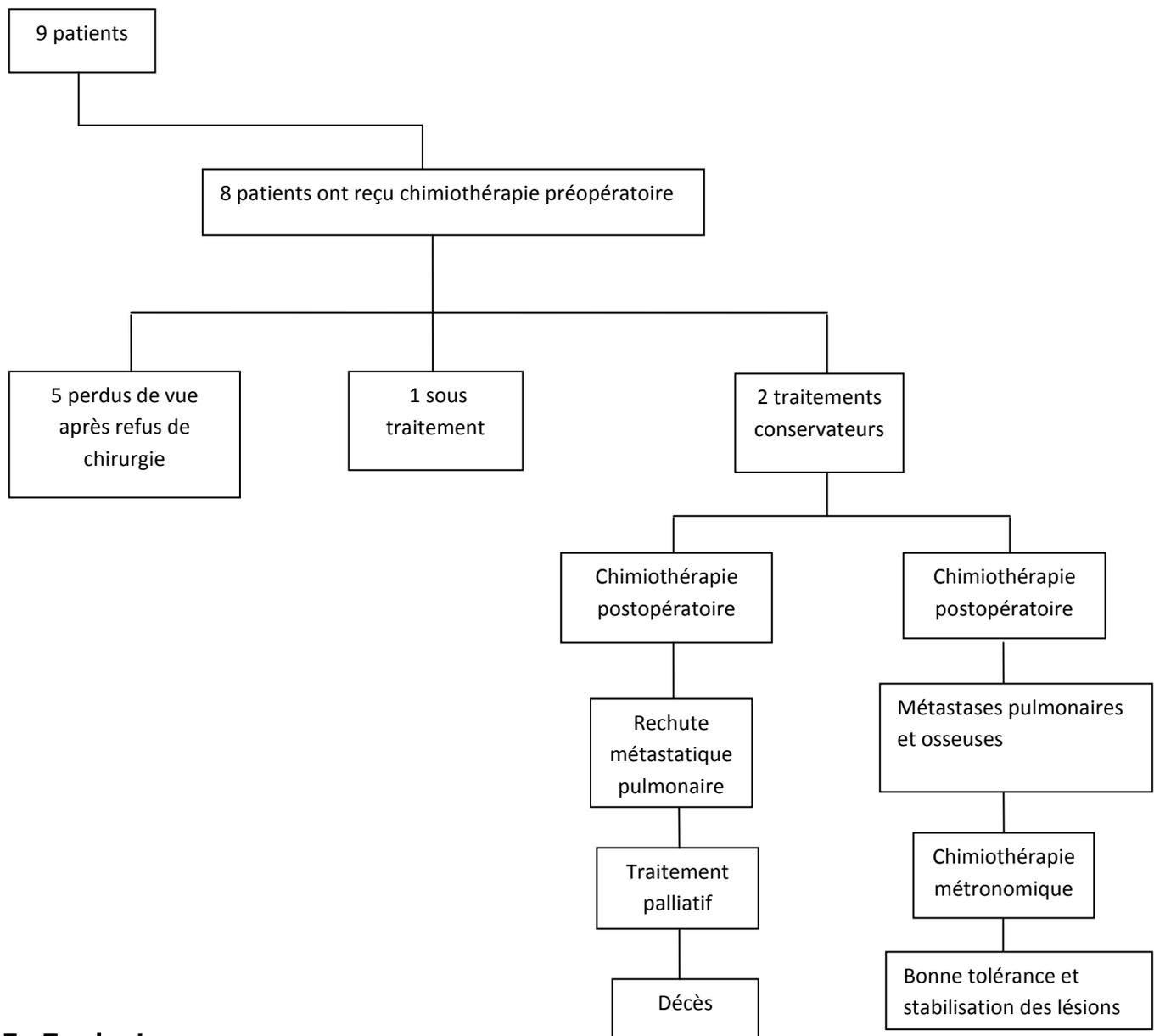
Pour le protocole OS 2005 : 3 patients

#### 4.3. Chirurgie :

Le traitement chirurgical local a été refusé par tous les patients sauf deux cas. Un cas ayant subi une résection tumorale avec mise en place d'un ciment. Et un autre cas ayant refusé l'amputation a été opéré à l'étranger aux cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles et ayant bénéficié d'une allogreffe totale du fémur.

#### 4.4. Chimiothérapie postopératoire :

Malheureusement, seulement deux patients qui ont suivi leur chimiothérapie postopératoire.



## 5. Evolution :

La surveillance après le traitement est très importante pour la recherche attentive d'une récurrence locale, des métastases à distance et des complications de la chimiothérapie.

Seulement deux patients qui ont pu Terminer leurs cures pré et post-opératoires, et donc les seule patients évaluables, les autres sont soit perdus de vue, soit recevant un traitement palliatif après refus de l'amputation.

Les deux patients ayant terminés leur traitements ont malheureusement développés des métastases pulmonaires objectivées lors de l'évaluation en fin de traitement avec la présence d'une métastase osseuse en regard de l'omoplate chez le patient ayant bénéficié d'une allogreffe du fémur. La première patiente a bénéficié d'une intensification de la chimiothérapie sans amélioration puis elle a été mise sous chimiothérapie palliative à base de cyclophosphamide. Elle est décédée 6 mois plus tard. Le deuxième patient est mis sous chimiothérapie métronomique à base de cyclophosphamide, 6-mercaptopurine et acide valpoïque avec une bonne tolérance clinique et une stabilisation des lésions.

### **III. DISCUSSION ET PROBLEMATIQUE DE PRISE EN CHARGE :**

Le nombre de patients étudiés est très faible, il s'agit de neuf enfants atteints d'ostéosarcome traités entre 2012 et 2013. Ceci est dû à l'ouverture récente en 2010 de l'unité d'oncologie pédiatrique au sein de département de pédiatrie, et aussi parce qu'initialement les tumeurs osseuses étaient prises en charge à Rabat.

Il est en effet, difficile de tirer des conclusions comparatives après analyse de dossiers de nos patients en les comparant aux autres séries, vu le nombre déjà faible de notre expérience et aussi vue que deux protocoles thérapeutiques ont été utilisés. Cependant l'intérêt de cette étude est de mettre l'accent sur les difficultés de prise en charge de ces tumeurs, à travers les neuf observations cliniques, ce qui nous permet de sortir avec des guidelines locales à fin de standardiser les conduites et travailler en collaborations avec d'autres partenaires.

Les principales difficultés de prise en charge des ostéosarcomes ressortis dans notre étude sont liées :

- Au retard diagnostique qui réduit les possibilités d'une chirurgie conservatrice et augmente le risque de métastases au diagnostic.

- La période d'âge des malades (souvent des adolescents) avec une absence d'accompagnement psychologique qui expliquerait les difficultés d'adhésion au traitement (abandons de traitement et perdus de vue).
- Le non-respect des délais thérapeutiques qui incite à une meilleure collaboration entre les différents intervenants (chirurgiens - radiologue - anatomopathologistes, la pharmacie centrale...)
- La rupture des médicaments au niveau de l'officine centrale de notre CHU.
- Le refus de traitement chirurgical par la plupart des patients

## **1. Retard diagnostique et thérapeutique :**

La majorité des enfants sont reçus au stade où la tumeur est évidente voire nécrosée avec un envahissement loco-régional important. Dans ces conditions, le traitement local se heurte à de grandes difficultés avec une indication fréquente de l'amputation du membre concerné. Par ailleurs la tumeur est métastatique ce qui aggrave considérablement le pronostic et réduit les chances de guérison. En dehors des localisations aux segments des membres, certaines difficultés sont inhérentes à des localisations particulières certes plus rares mais posent souvent des difficultés opératoires au traitement local.

La plupart des malades avaient au moins une consultation à proximité souvent pour une douleur. Des traitements symptomatiques à l'aveugle sont prescrits sans radiographie standard au préalable. Dans certains cas, la radiographie standard était prescrite mais s'est heurtée à des difficultés d'interprétation. Ceci

incite à une sensibilisation, à des formations et des recyclages des médecins de proximité pour améliorer et réduire les délais diagnostiques.

En effet l'intervalle de prise en charge des malades était franchement long. Ce retard est en effet double, le premier est la durée moyenne du premier symptôme (le plus souvent la douleur) et l'évocation de diagnostic est relativement longue (4 mois). Le 2ème retard est celui de délai écoulée entre la biopsie et J1 la chimiothérapie qui est pour nos patients de 5 semaines, alors que les résultats des différents centres français retrouvent une médiane de 09 jours entre la biopsie et le début de la chimiothérapie. Ceci est due au retard de réponse histologique.

## **2. Niveau socio-économique :**

C'est en fait le cas de la majorité des malades pris en charge à l'unité d'hématologie oncologie pédiatrique de Fès, toute pathologie confondue. De nombreux efforts sont par contre fournis pour assurer aux malades indigents la gratuité du traitement grâce à l'instauration de régime d'assistance médicale (RAMED) au profit des personnes démunis, et la participation de la société civile dans l'amélioration des conditions de prise en charge et la disponibilité des médicaments (Fondation Lalla salma, association l'avenir).

## **3. Période d'âge des malades :**

L'âge des malades est souvent autour de l'adolescence et de la puberté ce qui pose d'énormes difficultés à <<accepter>> le diagnostic et à intégrer les alternatives thérapeutiques et ce vue les particularités psychologiques et physiologique de cet âge. L'annonce du diagnostic étant une étape clé pour réussir le programme thérapeutique : elle ne profite par contre dans notre contexte d'aucune prise en charge psychologique en dehors de ce qui peut être un <<soutien

psychologique>> apporté par les thérapeutes chacun en fonction de sa propre expérience et de son habilité à le faire.

Certaines complications de la chimiothérapie sont mal vécues telles que les vomissements et l'alopecie. L'étape de la sanction chirurgicale est décisive: nombre de malades sont tenus au courant de l'éventualité de l'amputation quelques jours avant le rendez -vous théorique de celle- ci, ce qui explique -entre autres- le nombre important des abandons de traitement après les cures préopératoires.

#### **4. Problèmes liés à l'étude anatomopathologique :**

L'anatomopathologiste joue un rôle clé dans la prise en charge des tumeurs osseuses malignes de l'enfant au moment de la biopsie puis lors de l'examen de la pièce de résection. Le prélèvement doit impérativement être accompagné des renseignements cliniques, et des éléments les plus pertinents de l'imagerie. En effet dans de nombreux cas, ce n'est que la conjonction des renseignements fournis par la clinique, l'imagerie et l'anatomie pathologie qui permettront d'aboutir au diagnostic.

En cas de discordance entre les résultats anatomopathologiques, l'histoire clinique et l'imagerie, il convient de faire relire les lames par un pathologiste habitué aux tumeurs osseuses. Si le doute persiste, il est préférable de refaire une biopsie.

Pour nos patient, nous avons noté un retard de réponse anatomopathologie de la biopsie ce qui expliquerait le retard de débuter le traitement chimiothérapique.

#### **5. Problèmes organisationnels :**

L'ostéosarcome comme tout cancer se situe au centre de plusieurs intervenants, en effet sa prise en charge est multidisciplinaire, d'où l'intérêt d'une meilleure organisation et une adéquate collaboration pour une bonne prise en

charge des enfants atteints d'ostéosarcome. Pour ce faire, les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) ont un grand intérêt, elle permettent de réunir les professionnels de santé de différentes spécialités impliqués dans le traitement des tumeurs osseuses, discuter et évaluer les bénéfices et les risques de chaque patient. Pour cela, nous avons installé une RCP chaque Lundi.

## **6. Problèmes liés à la disponibilité et la façon de manipuler les drogues de la chimiothérapie :**

La chimiothérapie doit être prise en charge par une structure compétente habituée aux protocoles agressifs. L'efficacité de la chimiothérapie repose sur la rigueur des intervenants dans l'administration du traitement ainsi que le respect des rythmes et des doses.

50% de nos patients n'ont pas eu leur cures dans les délais prévus, de fait d'une part de la rupture de certaines drogues au niveau de la pharmacie centrale de notre hôpital, et d'autre part par l'absence des conditions cliniques et/ ou biologiques nécessaires pour entamer une cure.

Vu le coût élevé du méthotrexate, parfois sa rupture au niveau de l'officine de l'hôpital et l'absence de structures adoptées permettant d'assurer les conditions optimales de son administration (notamment la non possibilité de dose la méthotrexatémie), certaines de nos malades, ont reçu le protocole de l'EORTC comportant l'association de l'adriamycine - Cisplatine selon le schéma détaillé dans la première partie, et ceci malgré les données de la littérature qui ont rapporté que les protocoles n'incluant pas le MTX HD, donnaient de faibles résultats chez l'enfant.

## **7. La prise en charge à long terme des malades :**

Doit être aussi judicieuse que la prise en charge initiale. Plusieurs aspects de cette prise en charge sont à améliorer en plus d'un suivi oncologique:

essentiellement un suivi psychologique, un suivi orthopédique pour apprécier la qualité de vie. Les orthèses et les prothèses se trouvent en dehors de la portée de la majorité des malades pour des raisons toujours d'ordre financiers.

#### **IV. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :**

Les problèmes liés à la prise en charge des tumeurs osseuses malignes sont surtout liés aux retards et insuffisances diagnostiques et thérapeutiques, ce qui implique un stade avancé de la maladie, et par conséquent un nombre important des métastases initiales et des amputations.

En effet de nombreux progrès restent à faire pour augmenter le taux de survie. La prise en charge optimale des patients atteints d'ostéosarcome ne peut être réalisée que par une équipe référente unie sur un même site hautement spécialisé. C'est la coopération entre les différents partenaires qui découle une survie de bonne qualité.

L'équipe d'oncologues doit maîtriser la délivrance du protocole de chimiothérapie pourvoyeur de complications immédiates pouvant mettre en jeu le pronostic vital immédiat (insuffisance rénale, ou cardiologiques) et responsable de séquelles morbides tardive (surdité, cardiomyopathie...).

L'équipe chirurgicale doit maîtriser une chirurgie techniquement difficile et qui devra être « sur mesure » : une exérèse rigoureusement carcinologique restaura une fonction ostéosarcome de bonne qualité, n'entravant pas la croissance.

L'équipe de radiologues doit définir avec la meilleure résolution les rapports de la tumeur avec son environnement et rechercher tout au long de la prise en charge la récurrence locale ou métastatique.

L'équipe d'anatomopathologiste a pour responsabilité la définition exacte de la chimiosensibilité et la technique mise au point par Huvos nécessite une longue expérience.

Quelques soient les avancées thérapeutiques, le respect de bonnes pratiques cliniques et leur évaluation régulière permettent l'obtention de meilleurs résultats et une qualité de survie améliorée.

**Parmi les principales recommandations :**

- favoriser le diagnostic précoce : par une sensibilisation des médecins afin d'évoquer le diagnostic devant une symptomatologie parfois banale, d'éviter les traitements symptomatiques à l'aveugle, et de prescrire une radiographie simple d'orientation devant le moindre doute.
- assurer une approche diagnostique reposant sur la confrontation des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques. La collaboration doit donc être totale entre chirurgien orthopédiste, radiologue et anatomo-pathologiste ; toute approche séparée pouvant induire une erreur de diagnostic.
- L'inclusion dans un protocole évalué (enfants SFOP) associant une chimiothérapie néoadjuvante à une chimiothérapie adjuvante.
- La réalisation de la chimiothérapie dans une structure hautement compétente habituée aux protocoles agressifs et toxiques.
- La réalisation d'une tomodensitométrie thoracique en coupes épaisses et en acquisition spiralée volumique.
- Un délai le plus court possible entre la biopsie et la chimiothérapie préopératoire.

- L'utilisation de Méthotrexate haute dose chez l'enfant. Pour son administration, il faut disposer de la possibilité de doser le méthotrexate, mais surtout d'une réanimation avec dialyse en cas de mauvaise élimination.
- La réalisation de l'acte chirurgical et de la biopsie par le même chirurgien.
- La lecture des lames de la biopsie et de la pièce opératoire par le même anatomopathologiste. Pour l'évaluation du résultat de la chimiothérapie première le Grading de Huvos doit être utilisé.

## V. ICONOGRAPHIE



Ostéosarcome fémorale



Ostéosarcome fémorale : biopsie



**IRM des membres** : processus lésionnel osseux de l'extrémité inférieure du fémur gauche épiphyso-métaphyso-diaphysaire avec importante réaction périostée.



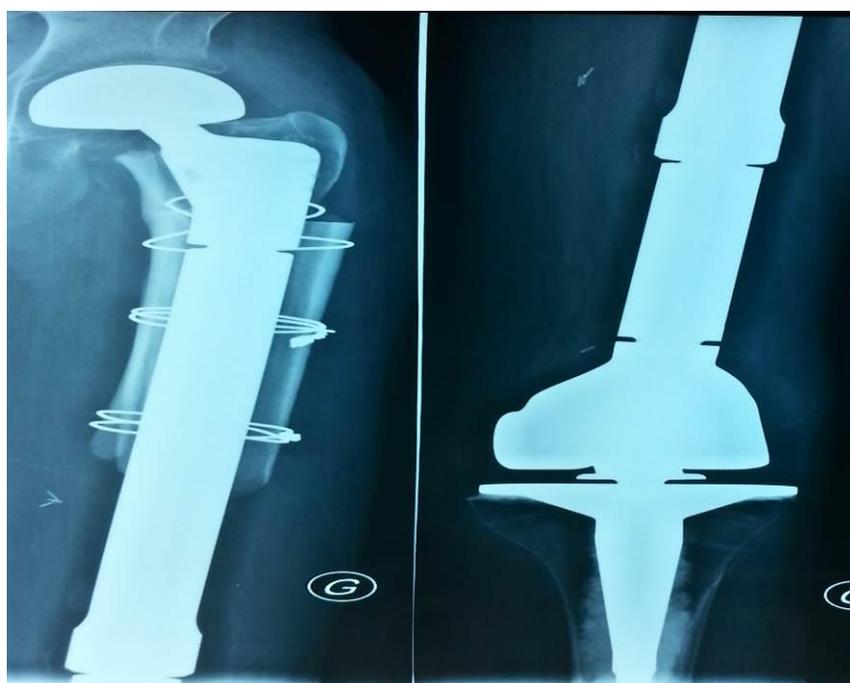
Radiographie standard montrant aspect en feuilles d'herbes au niveau du 1/3 inférieur du fémur, lésion ostéolytique et une réaction périostée.



Radiographie thoracique de face montrant un épanchement important gauche avec des métastases pulmonaires



TDM thoracique : métastases pulmonaires d'un ostéosarcome



Prothèse osseuse totale du fémur après résection d'ostéosarcome du fémur gauche

## VI. RESUME

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 9 observations cliniques d'ostéosarcomes de l'enfant colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital mère-enfant de CHU Hassan II de Fès et ce sur une période d'une année entre 2012-2013

Son but est :

- D'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs des ostéosarcomes dans une population pédiatrique.
- De ressortir les problèmes liés à la prise en charge inhérents à cette pathologie et aux conditions de travail dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

Il s'agissait de 9 cas d'Ostéosarcomes, 6 filles et 3 garçons. L'âge moyen des patients était de 12 ans et demi. Le délai écoulé entre le début de la symptomatologie et le diagnostic était de 3 mois et demi en moyenne. La symptomatologie clinique était dominée par la douleur et la tuméfaction. La lésion siégeait essentiellement au niveau des os longs aux membres inférieurs. A l'admission au service, les signes radiologiques étaient évocateurs de malignité pour tous les cas. La tumeur était métastatique au diagnostic dans tous les cas. Sur le plan thérapeutique, tous patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire.

Seulement deux cas avaient bénéficié de la chirurgie conservatrice. Cinq patients avaient refusé la chirurgie, et étaient perdus de vue. Une patiente n'avait reçu qu'une seule cure puis perdue de vue. Et une patiente est sous traitement préchimiothérapique.

Les principales difficultés de prise en charge d'ostéosarcome ressorties de notre étude sont liées :

- au retard diagnostique qui réduit les possibilités d'une chirurgie conservatrice et augmente le risque de métastases au diagnostic.
- La période d'âge des malades (souvent des adolescents) avec une absence d'accompagnement psychologique qui expliquerait les difficultés d'adhésion au traitement (abandons de traitement et perdus de vue).
- Le non respect des délais thérapeutiques qui incite à une meilleure collaboration entre les différents intervenants (chimiothérapeutes-chirurgiens et radiothérapeute).
- Le refus de traitement chirurgical par la plupart des patients.

Dans le but d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs un certain nombre de recommandations ont été proposées.

## REFERENCES

1. Dorfman HD, Czerniak B (1995) Bone cancers. *Cancer* 75: 203–10
2. Desandes E, Clavel J, Berger C, et al. (2004) Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 43(7): 749–57
3. Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J (1993) International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer* 53: 371–6
4. Arndt CA, Crist WM (1999) Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 341: 342–52
5. Widhe B, Widhe T (2000) Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma, *J. Bone Joint Surg* 82A: 667–74
6. Fuchs B, Pritchard DJ (2002) Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop* (397): 40–52
7. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, et al. (2003) Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 39: 488–94
8. Hillmann A, Ozaki T, et al. (2000) Familial occurrence of osteosarcoma: a case report and review of the literature. *J Cancer Clin Oncol* 126: 497–502
9. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma. Anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 555e81

10. Ahmed AR. Secondary bone lesions in the affected limb in osteosarcoma (skip lesions), its classification and prognosis. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery October 2011, Volume 131, Issue 10, pp 1351–1355
11. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. (1998) Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a pediatric Oncology Group Study. J Clin Onc 16: 3641–48
12. Gouin F. Démarche diagnostiques des tumeurs de l'appareil locomoteur de l'enfant et de l'adulte. In : conférences d'enseignement 2008.cahiers d'enseignement de la SOFCOT n°97. Paris. Elsevier Masson .2008.p281.
13. Thomas B, Craig H G. Osteosarcoma. MINI-SYMPOSIUM: MALIGNANT BONE TUMOURS: SPECIFIC TUMOURS. 2010 ORTHOPAEDICS AND TRAUMA 24:5
14. Bullough PG. Orthopaedic pathology. 4th edn. Edinburgh: Mosby, 2007.
15. Teo HEL, Peh WCG. The role of imaging in the staging and treatment planning of primary malignant bone tumours in children. Eur Radiol 2004; 14: 465e75
16. Bloem JL, Bluemm RG, Taminiau AH, et al. (1987) Magnetic resonance imaging of primary malignant bone tumors. Radiographics 7(3): 425–45
17. Fredric A.H, Alexander Y.N, Wilburn E.R, Sara M.B et al .Accuracy of MR imaging for detecting epiphyseal extension of osteosarcoma. Pediatr Radiol (2000) 30: 289±298

18. Caluser CI, Abdel-Dayem HM, Huvos A et al. The value of thallium and three phase bone scans in the evolution of bone and soft tissue sarcomas. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1198–205
19. Imbriaco M, Yeh S, Yeung H et al: Thallium 201 Scintigraphy for the evaluation of response to preoperative chemotherapy in patients with osteosarcoma *Cancer* 1997; 80: 1507–12
20. Ta HT, Dass CR, Choong PFM, Dunstan DE. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 247e63.
21. Pinieux G, Bouvier C, Brouchet A, Rosset P. stratégie diagnostique, anatomie pathologique et classification des tumeurs osseuses primitives. *EMC– Appareil locomoteur. Vol 7, n°4 octobre2012.*
22. Saeter G, Hoie J, Stenwig A et al: Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Pronostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75 : 1084–93
23. Bacci G, Briccolia, Ferrari S et al: Osteosarcoma delle estremita con metastasi all' esordio. Risultati ottenuti con chemioterapia primaria seguita dall' intervento contemporaneo sulla lesione prinitiva e metastatica *Minerva Chir* 1993 ; 48:35–45
24. Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S et al Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis *Cancer* 1988; 62: 194–202
25. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC: Primary osteogenic sarcoma Pathologie aspects in 20 patients after treatment with

- chemotherapy. En bloc resection, and prosthetic bone replacement: Arch Pathol Lab Med 1977; 101 :14–18
26. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG et al: Primary osteogenic sarcoma eight years experience with adjuvant chemotherapy: Cancer Res Clin Oncol 1983 ; 106 (Suppl) : 55–67
27. Trifaud A, Mazabraud A, Jasmin C: Les sarcomes ostéogènes: Encycl Med Chir 1980 Paris Appareil locomoteur, 14030 D, 10, II
28. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG et al: Primary osteogenic sarcoma eight years experience with adjuvant chemotherapy: Cancer Res Clin Oncol 1983 ; 106 (Suppl) : 55–67
29. Glasser E, Dale B, Huvos et al: Survival Pronostic and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital Experience. Cancer 1992; 69:698–707.
30. Saeter G, Elomaa I, Wahlgvist Y, Alvegard TA. Prognosis factors in bone sarcomas. Acta orthop scand suppl 1997(3); 273:156–160
31. Jaffe N, Jaffe DM: Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. Med Pediatr Oncol 1996; 14 :2399–400
32. Bieling P, Rehan N, Winckler P et al Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma Med Pediatr Oncol 1996; 14:848–58
33. Sasaki K, Jaffe N, Jaffe DM: Radiographie prognostic factors for response to chemotherapy in children and adolescents with osteosarcoma. Standardisation of tumor size according to length

- of tumor affected bone and host femur Reg Cancer Treat 1993;  
1:19–25
34. Meyers P, Heller G, Vlamis V: Osteosarcoma of the extremities: Chemotherapy experience at Memorial Sloan Kettering in osteosarcoma in adolescents and young adults. Cancer Treat Rep 1993; 62 :309–22
35. Melanie M.H, Peter M. Hoogerbrugge , Winette T, Uta F, Bart S, Maroeska W.M. Te L.Age as prognostic factor in patients with osteosarcoma. Bone 49 (2011) 1173–1177
36. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Marcove R, Rosen G: Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma. The Memorial Sloan Kettering Experience. J Clin OncoZ1992; 10:5–15.
37. Johad F. Khoury, Myriam W B–A, Michael W, Elisha W et all. Alkaline Phosphatase Level Change in Patients with Osteosarcoma: its Role as a Predictive Factor of Tumor Necrosis and Clinical Outcome. IMAJ · VOL 16 · JANUARY 2014
38. Bauer H: DNAcytometry of osteosarcoma Acta Orthop Scand suppl 1988, 228 :39p
39. Kreicbergs A, Brostrom LA, Lewrien G et al: Cellular DNA content of human osteosarcoma. Aspects in diagnosis and prognosis: Cancer 1982, 50 : 2476–81
40. Look AT, Douglass EC, Meyers WH: Clinical importance of near diploid tumor stem lines in patient with osteosarcoma of an extremity.New Engl J of Med 1988; 24:1567 72

41. Salinas S, Oliveira R, Alves MT, Garcia F, Pettrili AS, Toledo SR. The metastatic behavior of osteosarcoma by gene expression and cytogenetic analyses. *Hum pathol* 2013;44(10):2188–98.
42. Leverger G, Touzet P, traitement des tumeurs osseuses malignes de l'enfant : ostéosarcome et sarcome d'Ewing. *Bulletin de cancer/radiothérapie* (1994) 81,402–408
43. Link MP. The multi-institutional osteosarcoma study (MIOS) an update. *Cancer-treat-res*,62;1993:261–268
44. Winkler K, Bielack S, Delling G. treatment of osteosarcoma, experience of the cooperative osteosarcoma study group (COSS). *Cancer-treat-Res*, 1993, 62:269–278
45. Rouesse J, Khalifa J, Gemin J. les thérapeutiques adjuvantes dans le traitement des ostéosarcomes. *Essais. Hop, paris*, 1982, 58(28–29) : 1678–1680
46. Rosen G, Marcove R, Huvos et al. primary osteogenic sarcoma. *Cancer*, 1979, 43:2163–2177.
47. Rosen G, Caparros B, Huvos, Nirenberg A: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49:1221–30
48. Bielack SS, Bieling P, Erttman R, Winkler K. intraarterial chemotherapy of osteosarcoma: does the result really justify the effort? *Cancer Treat Res*.1993; 62: 85–92
49. Basic G, Bricolli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term

- results of the Rizzoli's 4th protocol. Euro Jour of Cancer Vol 37, Iss16, 2001(11): 2030–2039.
50. Philip T, Blay M, Brunat–Mentigny M, Carrie C, Chauvot P, Farsi F. options et recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome– bulletin du cancer. Vol 8, numéro 2, 1999(2) : 159–76
51. Jaffe N: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma :Cancer 1972; 30:1627–31
52. Marcove RC: En bloc resections for osteogenic sarcoma: Cancer1980; 45, 3040–44
53. Saeter G (2003) European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow–up of Ewing's sarcoma of bone. Ann Oncol 14(8): 1167–8
54. Akshay Tiwari. Current concepts in surgical treatment of osteosarcoma. Journal of clin orthop and traum 2012 (3) 4–9
55. Journeau P, Dautel G, Lascombes P. Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. Congrès de Adarpef, Nancy, 2 avril 2005. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 25 (2006) 432–439
56. Missenard G, Mascard E, Court C. Traitement chirurgical des ostéosarcomes : améliorations récentes. Oncologie (2007) 9: 158–163

57. Delphine G, Delphine M, Desbois J-C. sarcoma ostéogène des membres en 1982: une maladie curable sans mutilation. La médecine infantile.1989, 7 :539-546
58. Delphine G, Delphine M, Desbois J-C, Cornile H, Mbog R. la chirurgie conservatrice des sarcomes osseux de l'enfant et de l'adolescent. La médecine infantile.1989, 7 :553-563
59. Anract P, Cotte JL, Vastel L, et al. (2000) Prothèse massive et prothèse manchonnée pour la reconstruction de l'extrémité supérieure du fémur. Rev Chir Orthop 86(3): 278-89
60. Brown K. Limb reconstruction with vascularised fibular grafts after bone tumor resection. Clin orthop and related research. 1991, n°262:64-73
61. Vandeweyer E, Gebhart M. complet fibular regeneration following removal of the fibula for bone grafting. Acta chir belg. 1996, 96:182-184
62. Tomero B, Courpied JP, Loty B. techniques et indications des greffes et transplantations osseuses et ostéocartilagineuses. Editions techniques-encycl Med chir-1988 (11) 44030, p16.
63. Poitout D, Novakovitch G. Allogreffes et banques d'os. Editions techniques- encycl Med chir. App locomoteur, 1986(5) 14015A10, p6.
64. Loty B. Allogreffes osseuses : Aspects fondamentaux et technique de conservation en 1992. Cahiers d'enseignement de SOFCOT. Conférence d'enseignement 1992 :211-237.

65. Robert J G. Surgical options for children with osteosarcoma. Lancet Oncol 2005; 6: 85–92
66. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, et al. Malignant tumour of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia: Endoprosthetic replacement or rotationplasty? J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 462–68.
67. Dubousset J, Missenard G, Genin J. Traitement chirurgical conservateur des sarcomes ostéogéniques des membres : techniques et résultats fonctionnels– Rev chir orthop. 1985 ; 71 :435–450.
68. Langlais. Chirurgie conservatrice après resection de tumeur maligne primitive du membre inférieur. Cahiers d'enseignement de SOFCOT. Conférence d'enseignement 1992 :189–210
69. Bové B, OUELBANI R, Mascard E, Aubier F, Dubousset J, Kalifa C. Rééducation du genou de l'enfant après chirurgie carcinologique conservatrice. Annales de Kinésithérapie Vol 27, N° 4(6) 2000 p. 149
70. Rau B, Roth C, Schnider A, Metzger U. chirurgie des metastases pulmonaires de tumeurs primitives extrapulmonaires. Forum med suisse N°49 décembre 2002.
71. Phillip A. Letourneaub, Lianchun X, Matthew TH, Kevin P. Lally et al. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome Journal of Pediatric Surgery (2011) 46, 1333–1337

72. Darshana D. Rasalkar Winnie C. W. Chu, Vincent L et al. Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival *Pediatr Radiol* (2011) 41:227-236
1. Matthew TH, Martin LB. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Seminars in Pediatric Surgery* (2006) 15, 25-29
73. Byung HB, Chang-Bae K, Ilhan L, Byung I K, Chang WC, Won SS. Comparison of (18) F-FDG PET/CT and (99 m) Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. 2013 (12), Volume 42, Issue 12, pp 1673-1681
74. Claude L, Rousmans S, Carrie C, Breteau N, Dijoud F, Gentet JC, Giammarile F et al *Recommandations pour la pratique clinique : Standards et Options 2004 pour la prise en charge par radiothérapie des patients atteints d'ostéosarcome. Mise à jour.* *Cancer/Radiothérapie* 9 (2005) 104-121