

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**EVALUATION DE L'IMMUNOMARQUAGE PAR
LA P63 DANS LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS
A CELLULES GEANTES DE L'OS : UNE ETUDE DE 48 CAS
DE LESIONS RICHES EN CELLULES GEANTES**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Hammas Nawal
née le 16 Février 1982 à Taourirt

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

Sous la direction de :
Professeur CHBANI LAILA
Professeur AMARTI RIFFI AFAF

Juin 2012

DEDICACES

A mes très chers parents

A mon cher mari et mon cher fils

A mes chers frères

A toute la famille Hammas

A toute la famille Ech-chahdi

A toute la famille El Bouazzaoui

*Je vous dédie ce travail en témoignage de
mon grand amour, ma reconnaissance et
mon respect.*

REMERCIEMENTS

*A notre maitre Madame le professeur
A marti Riffi Afaf*

*Professeur de l'enseignement supérieur
d'anatomie pathologique*

*Nous sommes très fiers d'avoir été formés sous
votre direction. Permettez nous de vous
exprimer notre sincère gratitude et nos
remerciements pour nous avoir dirigés et
conseillés tout au long de notre formation.*

*Veuillez accepter, cher maitre, l'assurance de
notre estime et profond respect.*

*A notre maitre Madame le professeur
Chbani Laila*

*Professeur assistant d'anatomie
pathologique*

*Nous vous remercions pour la spontanéité et
l'amabilité avec lesquelles vous avez dirigé ce
travail.*

*Votre rigueur scientifique et vos qualités
pédagogiques nous ont guidés tout au long de
la réalisation de ce travail.*

*Nous avons trouvé le plus grand plaisir à
travailler sous votre direction.*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de
notre gratitude et de notre plus grand respect.*

*A notre maitre Madame le professeur
Znati Kaoutar*

Professeur d'anatomie pathologique

*Nous avons eu le grand plaisir de
travailler sous votre encadrement.*

*Votre compétence, votre dynamisme,
votre rigueur et vos qualités humaines et
professionnelles ont suscité en nous une
grande admiration et un grand respect.*

*Veuillez trouver dans ce travail le témoignage
de notre sincère reconnaissance et profonde
gratitude.*

*A notre maitre Monsieur le professeur
Harmouch Taoufiq
Professeur d'histologie*

*Vous avez toujours suscité notre admiration
par votre modestie, votre sympathie et vos
qualités pédagogiques. Nous vous remercions
vivement pour votre encadrement tout au long
de notre formation.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici
notre reconnaissance et notre profond respect.*

*A notre maitre Madame le professeur El
Fatemi Hind*

*Professeur assistant d'anatomie
pathologique*

*Nous avons pu, durant notre formation,
apprécier votre ardeur, vos compétences
scientifiques, et votre gentillesse.*

*Veillez accepter nos sincères
remerciements pour votre encadrement
tout au long de notre formation.*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre
reconnaissance.*

*A tout le personnel du service d'anatomie
pathologique du CHU Hassan II de Fès*

*A Mr Alaoui Lamrani My Youssef
Resident en radiologie*

*Nous vous remercions vivement pour
votre aide et votre assistance à
l'élaboration de ce travail.*

ABREVIATIONS

DBD : DNA binding domain

DF : Dysplasie fibreuse.

DOF : dysplasie ostéofibreuse.

FCM : Fibrome chondro-myxoïde.

FNO : Fibrome non ossifiant.

FO : fibrome ossifiant.

GCCG : Granulome réparateur central à cellules géantes.

HES : hématoxyline-éosine-safran

HFB : histiocytofibrome bénin.

HCF : histiocytofibrome.

HL : Histiocytose langerhansienne.

KA : Kyste anévrysmal

KOS : kyste osseux simple.

OD : domaine d'oligomérisation.

OO : Ostéome ostéoïde

SAM : sterile alpha motif

TCG : tumeur à cellules géantes.

VPN : valeur prédictive négative.

VPP : valeur prédictive positive.

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	14
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	16
<u>1 - matériel</u>	17
1-1 - population étudiée	17
1-2 - étude histologique et immunohistochimique	17
<u>2 - méthodes statistiques</u>	19
<u>2-1 - recueil des données</u>	19
<u>2-2 - analyse statistique</u>	20
<u>RESULTATS</u>	21
1 - âge	22
2 - sexe	22
3 - provenance	23
4 - type histologique	24
5 - siège des lésions	30
6 - expression de la P63	32
<u>DISCUSSION</u>	36
<u>I-P63 et tumeurs osseuses riches en cellules géantes</u>	37
1 - <u>Architecture génique et structure de la P63</u>	37
2 - <u>fonctions de la P63</u>	39
3 - <u>régulation de la stabilité et de l'activité transcriptionnelle</u>	39
4 - <u>Altération de l'expression de la P63 dans les cancers humains et dans les tumeurs osseuses</u>	40

<u>II - lésions osseuses riches en cellules géantes</u>	41
<u>1 - tumeur à cellules géantes</u>	42
<u>2 - Tumeurs ostéogéniques</u>	45
2 - 1 - Ostéosarcome.....	45
2 - 2 - Ostéome ostéoïde.....	49
2 - 3 - Ostéoblastome.....	51
<u>3 - Tumeurs chondrogènes</u>	53
3 - 1 - Chondroblastome	53
3 - 2 - chondrosarcome	56
3 - 3 - Fibrome chondromyxoïde	59
<u>4 - Tumeurs de nature néoplasique indéterminée</u>	61
4 - 1 - kyste anévrysmal	61
4 - 2 - dysplasie fibreuse	63
4 - 3 - histiocytose langherhansienne	64
4 - 4 - kyste osseux simple	66
4 - 5 - dysplasie ostéofibreuse.....	67
4 - 6 - maladie de Chester Erdheim.....	69
<u>5 - Tumeurs fibro-histiocytaires</u>	70
5 - 1 - fibrome non ossifiant.....	70
5 - 2 - histiocytofibrome bénin	72
<u>6 - tumeurs odontogéniques comportant des cellules géantes :</u>	73
6 - 1 - Granulome central à cellules géantes	73
6 - 2 - Chérubisme	74
6 - 3 - fibrome ossifiant.....	75

<u>7-tumeurs miscellienues : adamantinome</u>	77
<u>8-pseudotumeurs osseuses</u>	79
8-1-tumeur brune de l'hyperparathyroïdie	79
8-2-maladie de Paget	80
<u>III- démarche diagnostique devant une lésion osseuse riche en cellules géantes</u>	83
5- Quel est l'âge du patient ?	83
6- Quelle est la localisation de la tumeur, le type d'os et le segment atteints?.....	83
7- Diagnostic <u>anatomopathologique</u>	87
<u>CONCLUSION</u>	90
<u>RESUME</u>	92
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	94

INTRODUCTION

Les tumeurs et pseudotumeurs osseuses contenant des cellules géantes multinucléées représentent un groupe hétérogène de lésions bénignes et malignes qui restent encore mystérieuses [1, 2]. En effet, la présence de cellules géantes au niveau des lésions osseuses n'est pas synonyme d'une tumeur à cellules géantes [3]. Etant d'évolution et de pronostic très variables, [4], ces lésions nécessitent un diagnostic précis, reposant non seulement sur l'histologie, mais aussi sur l'ensemble des données cliniques et radiologiques [3]. Mais même en se basant sur l'ensemble de ces données, le diagnostic différentiel reste parfois difficile particulièrement lorsqu'il s'agit d'un prélèvement biopsique [1]. Il n'existe actuellement aucun marqueur bien accepté de diagnostic de tumeur à cellules géantes (TCG) [4].

Le but de ce travail est d'évaluer l'apport de l'immunomarquage par la P63 dans le diagnostic positif de la TCG.

MATERIEL ET METHODES

1 - matériel

1 - 1 - population étudiée

Notre étude inclut tous les cas de tumeurs et pseudotumeurs osseuses comportant des cellules géantes, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 3 ans (janvier 2009 à décembre 2011).

1 - 2 - étude histologique et immunohistochimique

1 - 2 - 1 - étape macroscopique

- Pour les biopsies : après fixation de 12h à 24h dans le formol 10%, décalcification dans l'acide nitrique et rinçage à l'eau courante, tous les fragments sont mesurés et inclus en totalité.
- Pour les pièces opératoires (figure 1) : après orientation, mesure et description de la pièce, elle est photographiée, encrée et des prélèvements des limites de résection sont réalisés. Ensuite, les différents plans cutané, sous cutané et musculaire sont disséqués jusqu'à la tumeur. Cette dernière est mesurée et décrite ainsi que ses éventuels rapports avec les axes vasculo-nerveux. La pièce est ensuite sectionnée selon un axe sagittal, frontal ou para-frontal selon l'extension de la tumeur. Un schéma de la pièce et une photographie à l'état ouvert sont réalisés. Par la suite, une tranche entière de la tumeur d'environ 3mm d'épaisseur, parallèle au plan de coupe déjà effectué, est photographiée, mise en décalcification selon le protocole suivant :

J1 : fixation pendant 12-48h.

J3 : décalcification pendant 4-6h puis contrôle de la décalcification et refixation ou réalisation des prélèvements.

J4 : décalcification pendant 4-6h puis contrôle de la décalcification et refixation ou réalisation des prélèvements et ainsi de suite.

Les prélèvements doivent être réalisés en grille.



Figure 1: vue macroscopique d'une tumeur osseuse.

1-2-2- techniques pour étude histologique

- Déshydratation
- Inclusion en paraffine
- Coupes et coloration par l'HES (hématoxyline-éosine-safran).

1-2-3- techniques pour étude immunohistochimique

Dans cette étude, la recherche de l'expression de la P63 a été réalisée par l'automate (ventana BenchMark) ou par technique manuelle. L'automate réalise presque la totalité des étapes :

- déparaffinage.
- démasquage antigénique.
- blocage des peroxydases endogènes : permet de réduire le bruit de fond.
- application de l'anticorps primaire.
- révélation.
- Contre coloration.
- Post contre coloration.
- montage à l'eau entre lame et lamelle.

L'immunomarquage a été recherché au niveau des cellules mononucléées et des cellules multinucléées. Seul le marquage nucléaire a été considéré comme positif. La présence d'une seule cellule marquée suffisait pour considérer le marquage comme positif. Nous avons évalué le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage d'une façon semi-quantitative (+, ++, +++).

2-méthodes statistiques

2-1- recueil des données

Les données ont été recueillies d'une façon prospective à partir des comptes rendus anatomopathologiques, des fiches pré-remplies par les traumatologues, les chirurgiens pédiatres et les ORL du CHU Hassan II de Fès et adressées avec le prélèvement, et à partir des bons adressés par les médecins du secteur privé et des autres structures sanitaires publiques. Une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patient, comportant les renseignements suivants : nom du patient, âge, sexe, service d'origine, localisation de la tumeur, type histologique et expression de la P63.

L'archivage des données en vue de traitement a été réalisé dans un tableau Excel.

2-2- analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée au moyen du logiciel Epi-info.

RESULTATS

Notre étude porte sur 48 cas de tumeurs et pseudotumeurs osseuses comportant des cellules géantes à l'examen histologique.

1-âge

L'âge de nos patients varie entre 7 ans et 59 ans avec une moyenne de 23.8 ans et une médiane de 21 ans.

L'âge moyen et les extrêmes d'âge selon le type histologique sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : moyenne et extrêmes d'âge selon le type histologique.

Type histologique	Age moyen (ans)	Extrêmes d'âge
Ostéosarcome	22.6	25 - 40
Ostéoblastome	25.2	14 - 57
Tumeur à cellules géantes (TCG)	28.2	21 - 40
Kyste anévrysmal (KA)	15.4	13 - 19
Ostéome ostéoïde (OO)	27.3	24 - 30
Granulome réparateur central à cellules géantes (GCCG)	31.2	9 - 53
Fibrome non ossifiant (FNO)	14.7	8 - 19
Fibrome chondro - myxoïde (FCM)	38	23 - 59
Dysplasie fibreuse (DF)	19	-
Chondroblastome	23	-
Histiocytose langerhansienne (HL)	7	-

2-sexe :

Nos patients se répartissent en 26 hommes et 22 femmes, soit un sexe ratio de 1.2. Le tableau 2 résume le sexe ratio pour chaque type histologique.

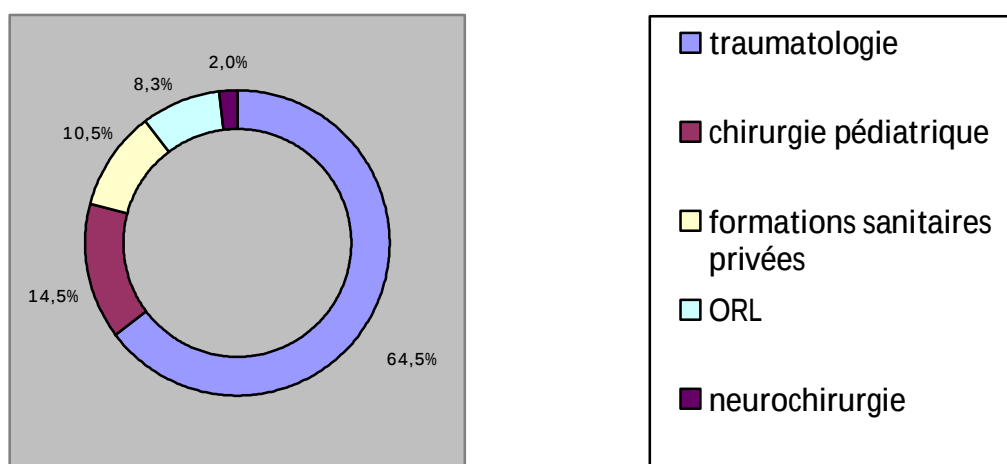
Tableau 2 : sexe ratio selon le type histologique.

Type histologique	Sexe ratio
ostéosarcome	1
ostéoblastome	1.6
TCG	1 :4
KA	1 :1.5
OO	3
GCCG	1
FNO	1
FCM	2
DF	-
chondroblastome	-
HL	-

3-provenance

La majorité des cas (31 cas soit 64.5%) ont été adressés par le service de traumatologie-orthopédie du CHU HASSAN II de FES, 7 cas (14.5%) sont adressés par le service de chirurgie pédiatrique, 5 cas (10.5%) par des formations sanitaires privées, 4 cas (8.3%) par le service d'ORL et un cas (2%) par le service de neurochirurgie.

graphique 1: répartition des cas selon le service d'origine.



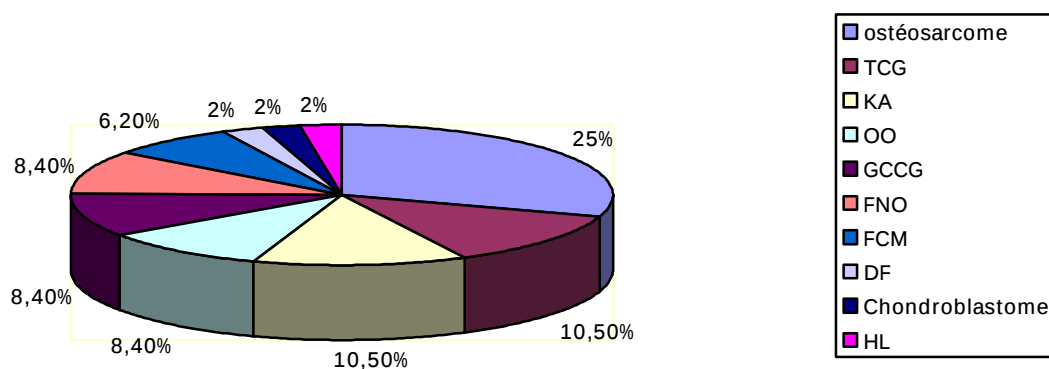
4 - type histologique

Les lésions osseuses riches en cellules géantes incluses dans cette étude sont dominées par les ostéosarcomes et les ostéoblastomes (tableau 3, graphique 2 et figures 2 -12).

Tableau 3 : répartition des cas selon le type histologique.

Type histologique	n	%
Ostéosarcome	12	25%
Ostéoblastome	8	16.6%
TCG	5	10.5%
KA	5	10.5%
Ostéome ostéoïde	4	8.4%
GCCG	4	8.4%
FNO	4	8.4%
FCM	3	6.2%
DF	1	2%
Chondroblastome	1	2%
Histiocytose langerhansienne	1	2%
Total	48	100%

graphique 2: répartition des cas selon le type histologique.



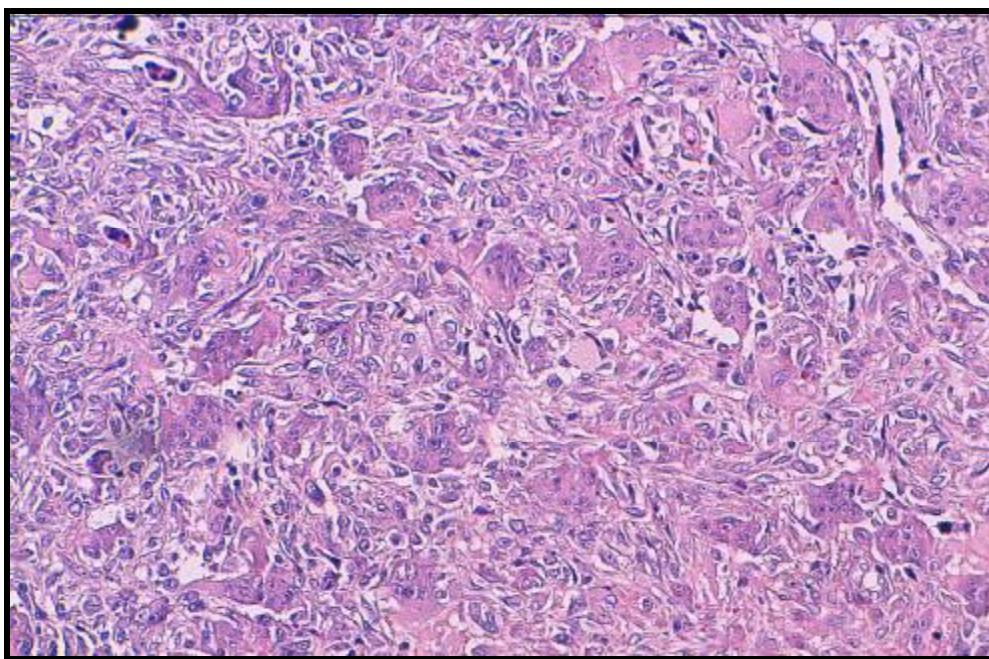


Figure 2: HES x 200: tumeur à cellules géantes.

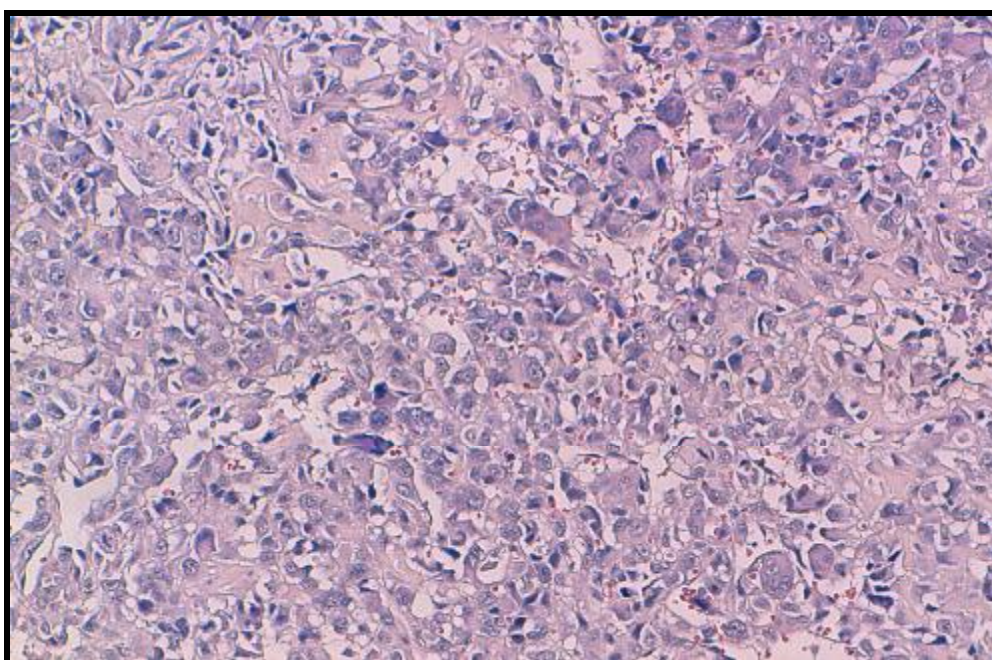


Figure 3: HES x 200: ostéosarcome.

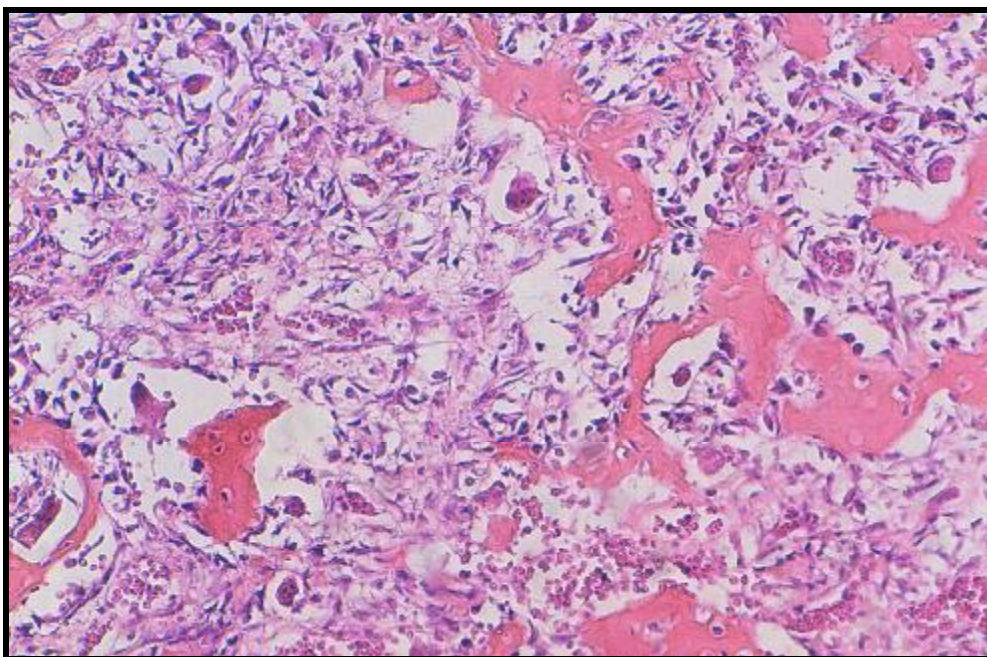


Figure 4: HES x 200: ostéoblastome.

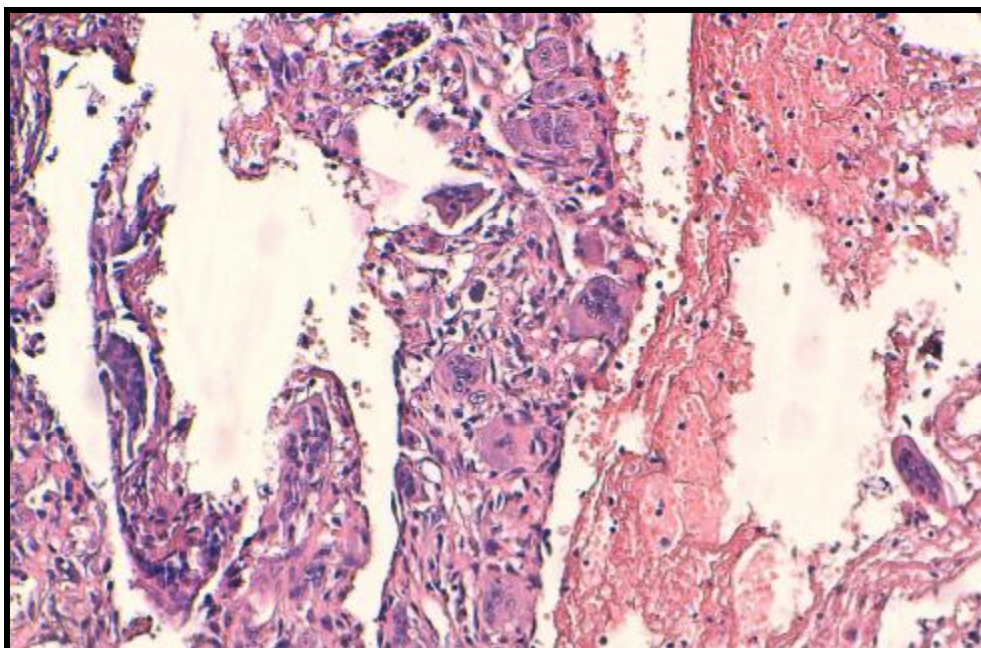


Figure 5: HES x 200: kyste anévrysmal

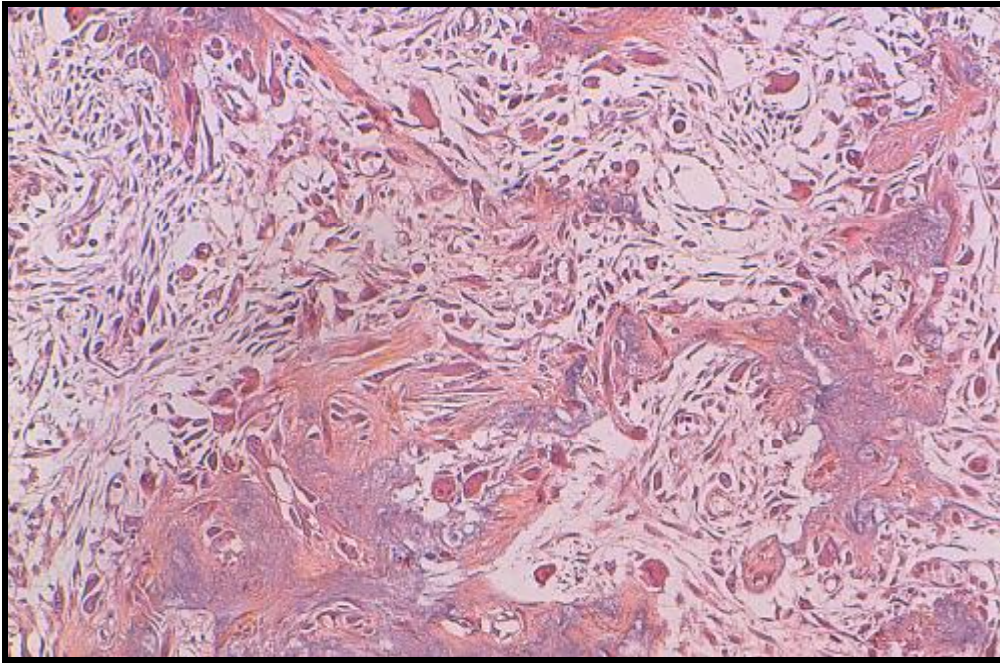


Figure 6: HES x 200: ostéome ostéoïde

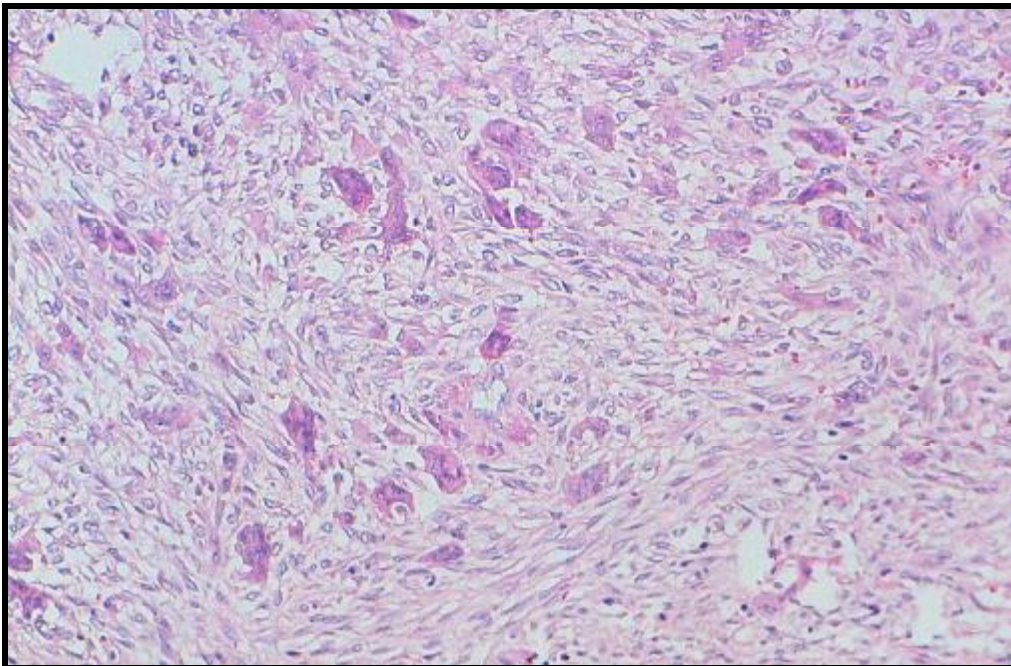


Figure 7: HES x 200: granulome central réparateur à cellules géantes

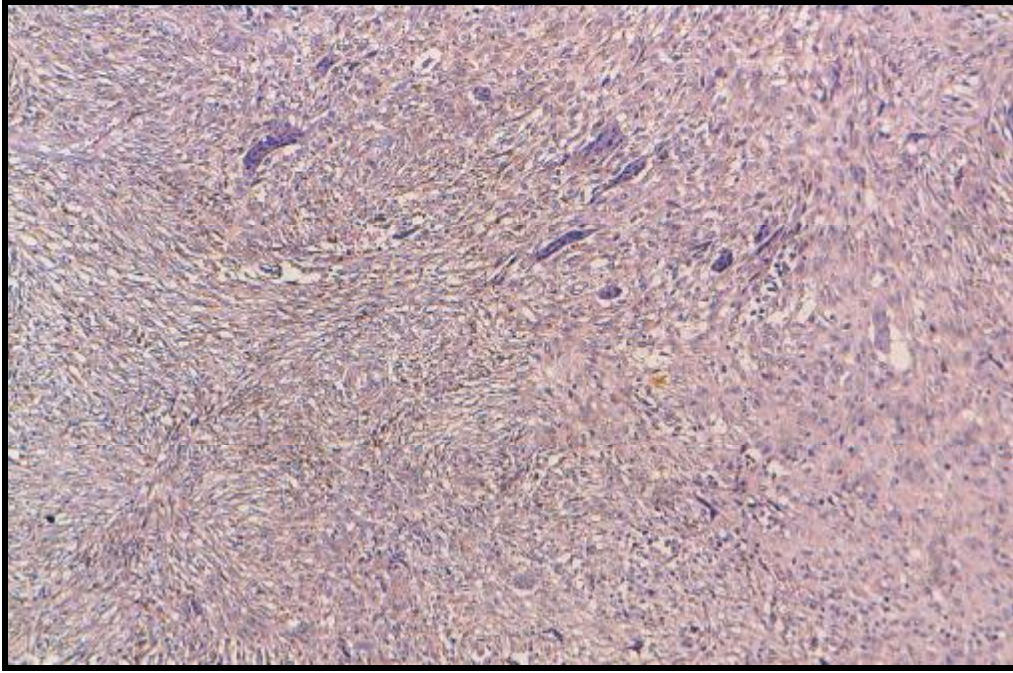


Figure 8: HES x 100: fibrome non ossifiant

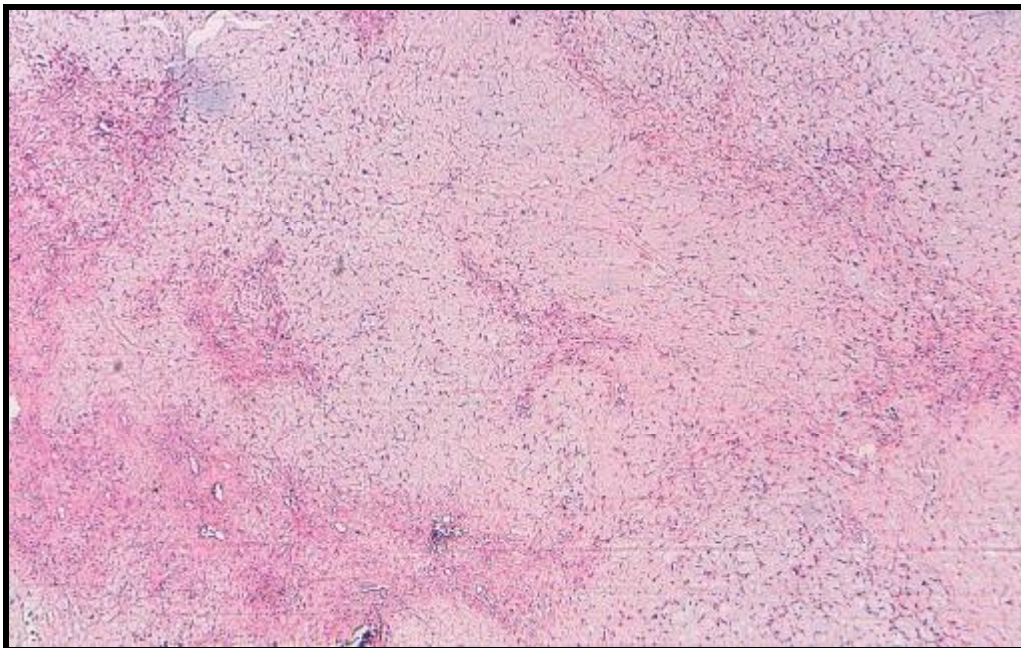


Figure 9: HES x 100: fibrome chondromyxoïde

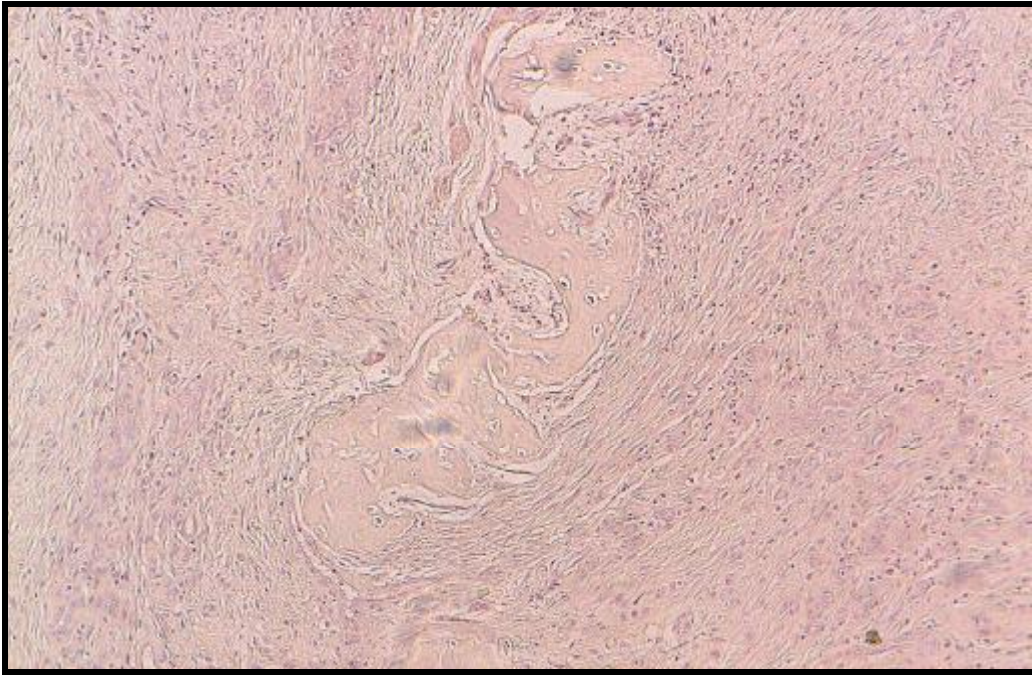


Figure 10: HES x 100: dysplasie fibreuse

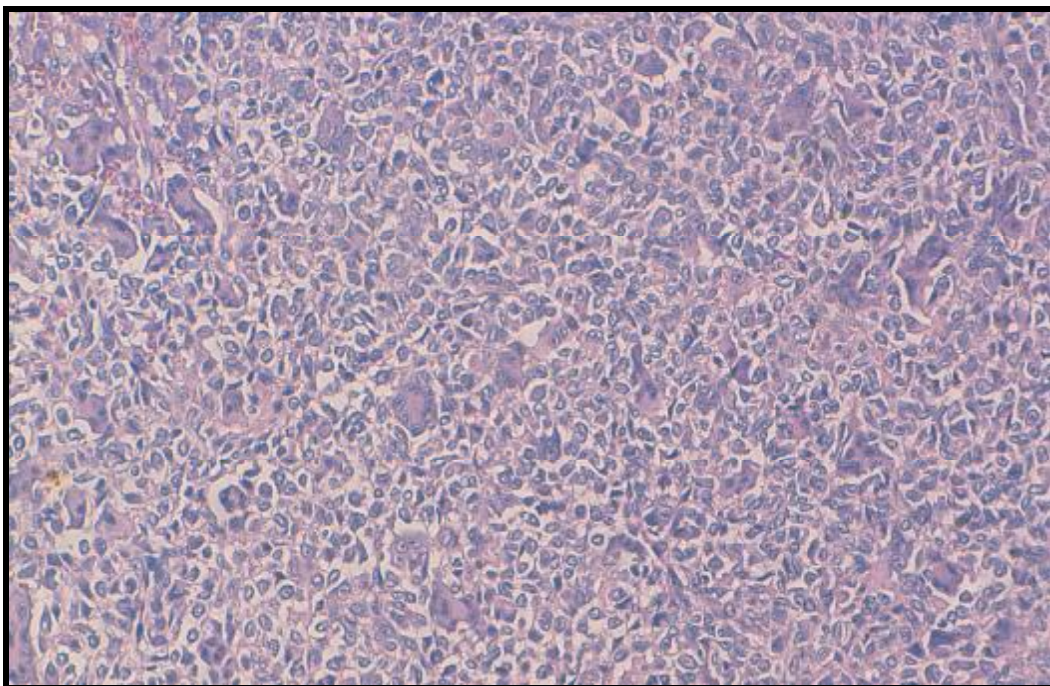


Figure 11: HES x 200: chondroblastome

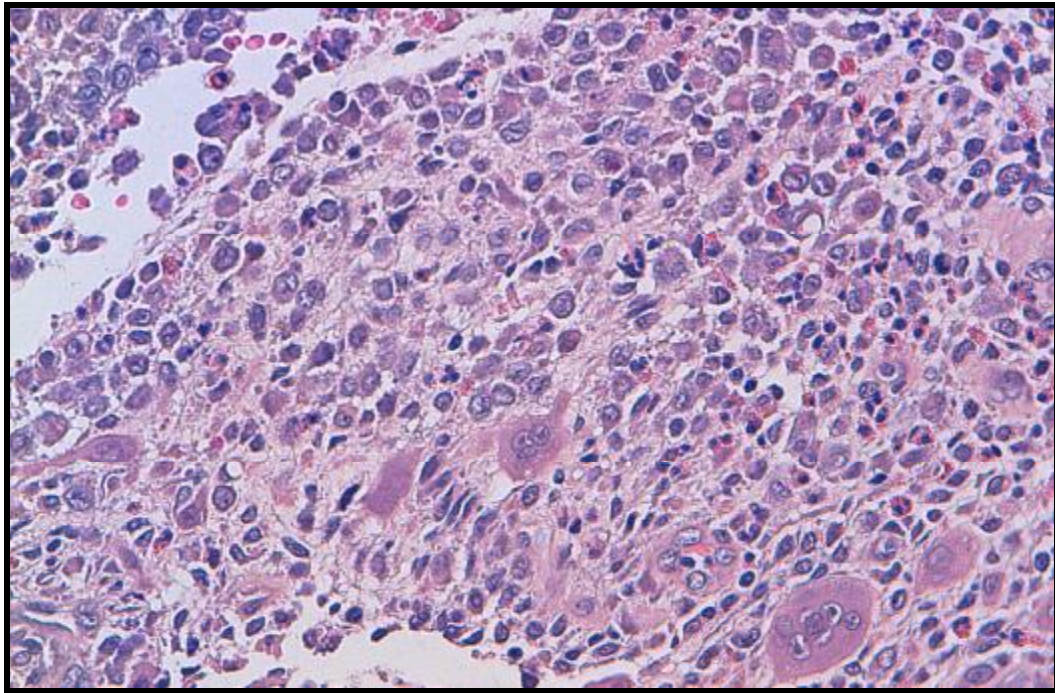


Figure 12: HES x 200: histiocytose langerhansienne

5 -siège des lésions :

Dans notre étude, les os longs représentent les sites préférentiels de l'ostéome ostéoïde, l'ostéosarcome, la TCG, et le kyste anévrysmal. Les autres localisations sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4: répartition des cas selon la localisation.

Type histologique	Siège	N	%
Ostéosarcome	- Fémur	6	50%
	- Humérus	3	25%
	- Tibia	2	16.6%
	- Mandibule	1	8.4%
Ostéoblastome	- Fémur	2	25%
	- Métatarse	1	12.5%
	- Astragale	1	12.5%
	- Mandibule	1	12.5%
	- Os cunéiforme	1	12.5%
	- rachis	1	12.5%
	- radius	1	12.5%
TCG	- Fémur	2	40%
	-Tibia	1	20%
	- Péroné	1	20%
	- métacarpe	1	20%
KA	- Péroné	2	40%
	- Tibia	1	20%
	- Fémur	1	20%
	- métatarse	1	20%
GCCG	- mandibule	2	50%
	-maxillaire supérieur	2	50%
OO	- fémur	2	50%
	- péroné	1	25%
	- astragale	1	25%
FNO	- tibia	3	75%
	- fémur	1	25%
FCM	- tibia	1	33.3%
	-phalange de l'orteil	1	33.3%
	-sphénochoanale	1	33.3%
DF	- fémur	1	100%
Chondroblastome	- calcanéum	1	100%
HL	- ischiopubienne	1	100%

La répartition des lésions des os longs selon la portion osseuse concernée est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5: répartition des cas localisée sur les os en fonction de la portion osseuse touchée.

Type histologique	Lésions des os longs	Portion osseuses					
		Epiphyse	métaphyse	Diaphyse	Epiphyso - métaphyse	Métaphyso - diaphyse	Epiphyso - métaphyso - diaphyse
Ostéosarcome	11	0	3	1	2	4	1
Ostéoblastome	4	0	4	0	0	0	0
TCG	5	0	0	0	5	0	0
KA	5	0	4	0	1	0	0
OO	3	0	2	1	0	0	0
FNO	4	0	0	1	0	3	0
FCM	2	0	1	1	0	0	0
DF	1	0	1	0	0	0	0

6-expression de la P63 :

L'étude immunohistochimique a montré une expression nucléaire de la P63 dans tous les cas de tumeurs à cellules géantes (figure 13-15). L'intensité du marquage varie entre 1+ et 3+ et le pourcentage des cellules marquées varie entre 30% et 60%. Par contre, aucun cas de GCCG n'a exprimé la P63.

L'expression de la P63 a été également notée dans 50% des ostéomes ostéoïdes, 40% des kystes anévrysmaux, 37.5% des ostéoblastomes, 33.3% des FCM et 25% des FNO.

Concernant l'ostéosarcome, la positivité de la P63 a été observée dans un seul cas (8.3%). Elle était d'intensité faible et intéressait seulement 10% des cellules tumorales.

Le seul cas de chondroblastome noté dans cette étude était positif alors que les cas d'histiocytose langerhansienne et de DF étaient négatifs (tableau 6).

L'expression de la P63 a été notée uniquement au niveau des cellules mononuclées. Elle était négative au niveau des cellules multinucléées.

Tableau 6: expression de la P63 par les différentes lésions.

Type histologique	P63 - n(%)	P63+ n(%)	Intensité du marquage			% des cellules marquées		
			1+	2+	3+	<10%	10-50%	>50%
TCG	0	5 (100%)	1	2	3	0	4	1
KA	3 (60%)	2 (40%)	1	1	0	0	1	1
GCCG	4 (100%)	0	0	0	0	0	0	0
OO	2 (50%)	2 (50%)	2	0	0	0	2	0
FNO	3 (75%)	1 (25%)	1	0	0	1	0	0
FCM	2 (66.6%)	1 (33.4%)	1	0	0	0	0	0
DF	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0
chondroblastome	0	1 (100%)	1	0	0	1	0	0
HL	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0
Ostéosarcome	11(91.7%)	1 (8.3%)	1	0	0	0	1	0
Ostéoblastome	5 (62.5%)	3 (37.5%)	2	0	1	1	2	0

La sensibilité et la valeur prédictive négative (VPN) de la P63 sont de 100%. La spécificité est de 74.42% et la valeur prédictive positive (VPP) est de 59.26%.

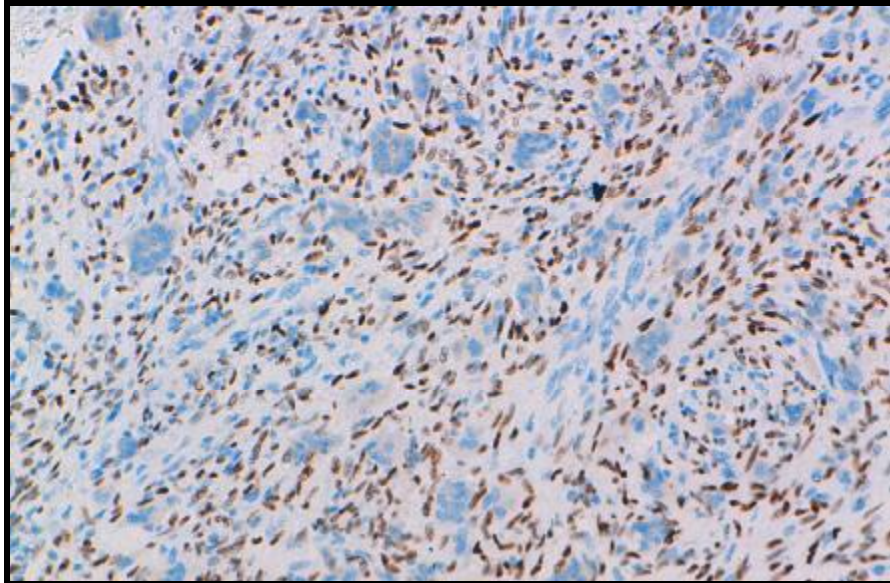


Figure 13: tumeur à cellules géantes: immunomarquage nucléaire intense par la P63.

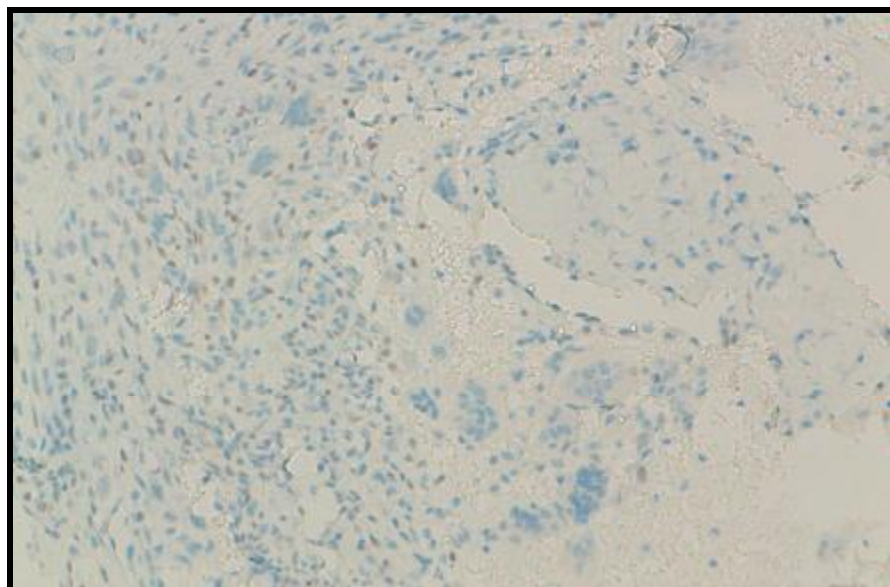


Figure 14: kyste anévrysmal: immunomarquage nucléaire faible et focal par la P63.

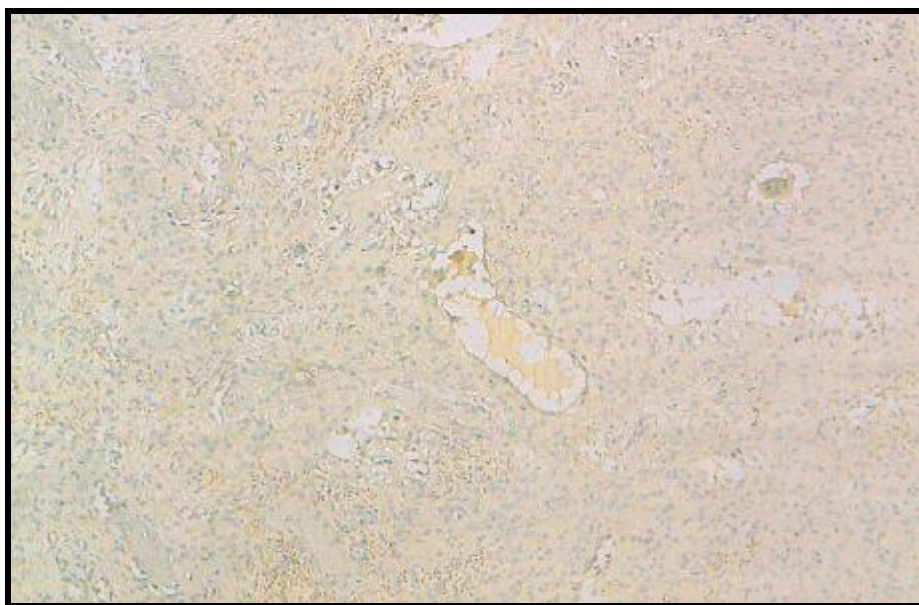


Figure 15: GCCG: immunomarquage négatif par la P63.

DISCUSSION

Les tumeurs et les pseudotumeurs osseuses contenant des cellules géantes multinucléées représentent un groupe hétérogène de lésions bénignes et malignes d'évolution et de pronostic très variables [1, 4]. Le diagnostic précis repose sur l'ensemble des données cliniques (âge, localisation, évolution), radiologiques et anatomopathologiques [3]. Le diagnostic différentiel entre la TCG et les autres tumeurs et pseudotumeurs osseuses comportant des cellules géantes reste parfois difficile particulièrement lorsqu'il s'agit d'un prélèvement de petite taille [1]. Il n'existe actuellement aucun marqueur bien accepté de diagnostic de TCG [4], mais plusieurs études se sont intéressées à la P63 et elles ont montré que cette protéine est un marqueur diagnostique assez sensible de cette tumeur. Dans ce sens, nous avons mené ce travail pour analyser l'intérêt de la P63, en combinaison avec les autres données cliniques, radiologiques et morphologiques, dans le diagnostic différentiel entre cette tumeur et les autres tumeurs et pseudotumeurs osseuses riches en cellules géantes.

I-P63 et tumeurs osseuses riches en cellules géantes

La p63 a été identifiée en 1998 [5]. Elle appartient à la famille des facteurs de transcription qui inclut aussi la p53 et la p73 [6].

1-Architecture génique et structure de la P63

Le gène de la p63 est un gène d'approximativement 65 kb, contenant 15 exons, localisé en 3q27-29 [5, 7]. Il code pour une protéine P63 qui possède, comme tous les membres de la famille de la P53, 3 domaines: un domaine de transactivation (TA), un domaine de liaison à l'ADN (DBD ou DNA binding domain) et un domaine d'oligomérisation (OD) [6].

La P63 existe sous au moins 6 isoformes par l'utilisation de promoteurs alternatifs et par l'épissage alternatif [5, 7, 8, 9]. La transcription à partir des promoteurs 5' produit des isoformes comportant un domaine TA (TAp63), alors que la transcription à partir des promoteurs 3' produit des isoformes ne comportant pas de domaine TA (ΔN p63). L'épissage alternatif aboutit à la synthèse des isoformes TA et ΔN avec 3 différentes terminaisons C-terminales α , β ou γ . La forme α contient une région SAM (sterile alpha motif) qui est un intermédiaire des interactions protéine-protéine [5, 10]. Le motif PPPPY, retrouvé dans les isoformes α et β est aussi un intermédiaire des interactions protéine-protéine [5]. (figure 16)

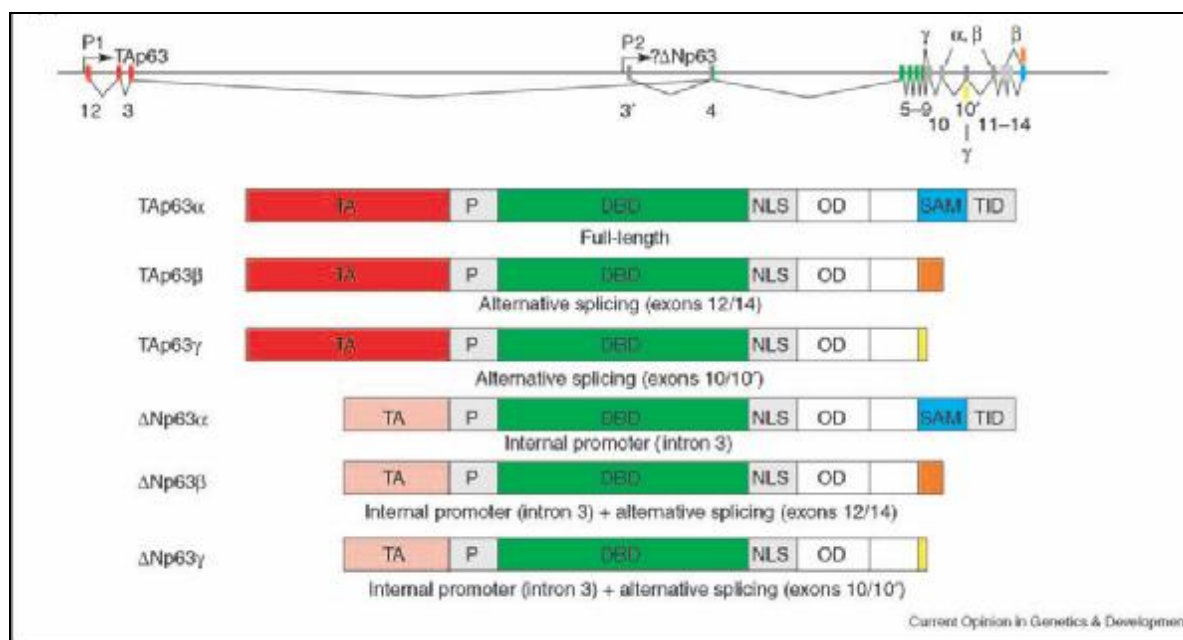


Figure 16 [8]: Structure du gène de la p63. Le gène de la p63, en haut, a de multiples promoteurs et utilise l'épissage alternatif pour donner plusieurs isoformes, montrés en bas. La p63 utilise le promoteur P1, pour exprimer les isoformes TAp63 qui contiennent le domaine TA homologue à celui de la p53 (rouge). L'utilisation du promoteur alternatif P2 donne l'isoforme tronqué en N-terminal ΔN p63. L'épissage alternatif en C-terminal produit des isoformes alpha, beta et gamma. Abbreviations: DBD, DNA binding domain; NLS, nuclear localization sequence; P, proline-rich domain; OD, oligomerization domain.

2-fonctions de la P63

La p63 est exprimée au niveau des cellules épithéliales basales des différents organes, incluant la peau, le col utérin, le sein, la vessie et la prostate. Elle est essentielle au développement et à la morphogenèse des épithéliums, des membres, du squelette et des structures crânio-faciales [1, 11].

Les isoformes TA et les isoformes ΔN de la p63 ont des fonctions opposées [6]. Les premiers ont une activité suppressive de tumeur et peuvent mimer la fonction de la p53 in vitro et en culture cellulaire : transactivation de plusieurs gènes cibles, l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose [5, 9]. Les deuxièmes ont une activité oncogénique du fait de leur rôle anti-apoptotique [5]. Ils ont un effet inhibiteur négatif dominant envers elles mêmes et envers les autres membres de la famille de la p53 [9], soit en entrant en compétition pour les sites de liaison à l'ADN ou en se liant directement à la p53 ou aux isoformes TA, les rendant ainsi inactifs [5].

3-régulation de la stabilité et de l'activité transcriptionnelle

Les facteurs régulant l'expression de la p63 sont mal compris. Des dommages de l'ADN semblent réguler positivement l'expression des isoformes TA et négativement les isoformes ΔN [5]. Un système d'équilibre peut exister: $\Delta Np63$ est un inhibiteur transcriptionnel de la p53 et la p53 est un inhibiteur de la stabilité des $\Delta Np63$ [9].

4- Altération de l'expression de la P63 dans les cancers humains et dans les tumeurs osseuses

La P63 est largement utilisée dans le diagnostic des cancers du sein et de la prostate, grâce à sa grande sensibilité et spécificité pour les cellules myoépithéliales mammaires et les cellules basales prostatiques. [3] Des altérations de l'expression de la p63 sont détectées dans une variété de tumeurs et sont impliquées dans la pathogenèse tumorale [10].

Des études récentes utilisant l'immunohistochimie et les méthodes moléculaires ont montré la surexpression de la P63 au niveau des cellules stromales de la plupart des tumeurs à cellules géantes de l'os et préconisent son utilisation comme un marqueur diagnostique [11]. Les mécanismes responsables de cette surexpression ne sont pas connus. L'analyse mutationnelle a révélé que le gène de la p63 est rarement muté, ce qui rend son rôle suppresseur de tumeur peu probable [5, 10]. D'autre part, l'amplification du gène P63 et la surexpression des isoformes ΔN a été retrouvée, indiquant un rôle oncogénique de ces isoformes [5]. Cependant, comme les cellules géantes sont formées par la fusion des cellules mononucléées, si le gène de la P63 a été amplifié, on s'attendrait à un niveau d'ARNm de la P63 similaire dans les cellules géantes et dans les cellules mononucléées. Ceci suggère que l'amplification génique ne semble pas être la cause de la surexpression de la P63 dans ces tumeurs, mais ça reste à confirmer par la détermination du nombre des copies du gène de la P63. La détermination du mécanisme exact régulant l'expression de la P63 dans la TCG de l'os devra attendre que les mécanismes régulateurs de la P63 soient entièrement définis [1].

II-lésions osseuses riches en cellules géantes

Tableau 7: lésions osseuses comportant des cellules géantes.

Tumeurs		Pseudotumeurs
Tumeurs cartilagineuses	- Chondroblastome - Fibrome chondromyxoïde - Chondrosarcome	- tumeur brune de l'hyperparathyroïdie. - maladie de Paget
Tumeurs ostéogéniques	- Ostéome ostéoïde - Ostéoblastome - Ostéosarcome	
Tumeurs fibro-histiocytaires	- fibrome non ossifiant - Histiocytofibrome bénin. - Histiocytofibrome malin.	
Tumeur à cellules géantes		
Tumeurs miscellienues	- Adamantinome	
Tumeurs de nature néoplasique indéterminée	- Kyste anévrysmal - Kyste simple - Dysplasie fibreuse - Dysplasie ostéofibreuse - Histiocytose langerhansienne - Maladie d'Erdheim-Chester - Hamartome de la paroi thoracique	
Tumeurs odontogènes	- granulome central à cellules géantes. - chérubisme. - fibrome ossifiant.	

1 - tumeur à cellules géantes

La TCG est une tumeur osseuse bénigne, localement agressive avec une tendance à la récurrence locale [12 ? 13]. Son histogénèse demeure incertaine [14].

a-Epidémiologie :

La TCG représente 5% des tumeurs osseuses primitives et 20% des tumeurs bénignes de l'os [3, 14]. Elle affecte particulièrement les jeunes adultes entre 20 et 40ans [14], et elle est rare chez l'enfant avant la soudure du cartilage de croissance [3, 12]. La plupart des auteurs ne rapportent pas de prédominance de sexe. Dans notre série, l'âge des patients porteurs de TCG rejoint celui de la littérature avec une large prédominance féminine.

b-Localisation

La TCG est une tumeur de localisation épiphyso-métaphysaire. Elle siège préférentiellement sur les os longs (75-90%), classiquement « près du genou et loin du coude » mais tous les os peuvent être touchés [12]. Lorsque le rachis est touché, la tumeur siège préférentiellement au niveau du corps vertébral. Tous les cas de TCG de notre série siégeaient au niveau des os longs et ils étaient tous épiphyso-métaphysaires.

d-aspect radiologique

La forme typique est une lésion purement lytique, excentrée, bien limitée, sans matrice intralésionnelle [12]. Les contours osseux sont généralement flous et dépourvus de liseré sclérotique [14]. Elle amincit et souffle fréquemment la corticale [3]. Une réaction périostée est atypique mais possible [12].

e-aspect macroscopique

La TCG est souvent volumineuse. Elle présente un aspect brunâtre assez typique. Sa consistance est molasse et friable quoique hétérogène. Elle est très vascularisée et des zones hémorragiques ou de dégénérescence lipidique peuvent être notées. Un contingent kystique pseudo-anévrysmal, rempli de sang ou de liquide sérosanglant est assez fréquent [3, 14].

f-aspect histologique

La TCG présente une cellularité importante et est composée de cellules mononuclées associées à des cellules géantes multinuclées nombreuses et uniformément distribuées au sein de la lésion. Les cellules mononuclées sont rondes, polygonales ou ovalaires. Le cytoplasme est peu abondant. Le noyau est rond ou ovoïde et présente un aspect un peu vésiculaire. Un certain degré de polymorphisme nucléaire peut exister. Les mitoses peuvent être nombreuses mais il n'y a pas de mitoses anormales. Les cellules géantes multinuclées contiennent de nombreux noyaux qui se localisent au centre de la cellule, d'aspect similaire à celui des cellules mononuclées. Leur cytoplasme est abondant et peut contenir des vacuoles. Des foyers de kyste anévrysmal peuvent être associés [14].

La TCG maligne ou sarcome à cellule géantes définie par la présence d'un sarcome de haut grade survenant sur une TCG (primaire) ou au niveau du site d'une TCG précédemment documentée (secondaire). La transformation maligne peut survenir dans moins de 1% des TCG en particulier après irradiation [13].

h-diagnostic différentiel

Il se fait avec des tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie, et le GCCG qui présentent un aspect histologique similaire [12]. Par rapport à la TCG, ils ont un stroma plus fibreux, de l'os réactionnel plus abondant, des cellules géantes distribuées de façon plus irrégulière et contenant moins de noyaux [14].

Le KA peut être associé à la TCG [14]. Cette dernière est reconnue par son aspect histologique caractéristique retrouvé par endroits au sein du KA. Le FNO et l'HFB ont des cellules plus fusiformes et il n'y a pas de zones caractéristiques de TCG. Le chondroblastome, se localisant aussi au niveau épiphysaire, peut ressembler à une TCG en particulier sur biopsie, mais il contient une matrice chondroïde [14].

L'ostéosarcome riche en cellules géantes peut être difficile à distinguer d'une TCG. Il comporte une multitude de cellules géantes multinucléées, des cellules mononuclées relativement petites mais atypiques et une production d'ostéoïde qui peut être minime [14].

i-Expression de la P63 par les TCG (tableau 8)

Dans notre étude, nous avons montré que la TCG exprime la P63 avec un taux de positivité de 100%. Dans une étude portant sur 17 cas de TCG, Dickson et al ont montré une expression de la P63 par immunohistochimie et une expression de l'ARNm de la P63 par toutes les TCG. Il a aussi montré une expression de l'isoforme TAp63 et pas de l'isoforme DNp63. La TCG exprime les trois isoformes par épissage alternatif (a, b, et g). [1] Quant à De la Rosa, [11] il a montré une immunoréactivité avec la P63 dans 20 cas parmi les 23 cas de TCG étudiés (86,9%). L'étude de Lee [4], a montré des résultats

similaires par études du profil de l'expression génique confirmé par étude immunohistochimique. Elle a montré une upregulation du gène TP73L (codant pour la protéine p53) dans 4 cas/6 de TCG, avec un niveau d'expression plus bas dans les 2 autres cas. Le taux d'expression par immunohistochimie est de 81% des cas avec un marquage fort dans 69% et faible dans 12% des cas. Linden rapporte une surexpression de la P63 dans toutes les TCG [15]. L'immunomarquage était le plus souvent limité à la composante mononucléée [1, 4, 11]. Cette forte expression de la P63 suggère que cette protéine peut être incriminée dans la pathogenèse de la TCG mais la détermination de son rôle exact nécessite encore des investigations.

2-Tumeurs ostéogéniques

2-1-Ostéosarcome

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéosarcome comme « une tumeur maligne caractérisée par l'élaboration de l'os ou de substance ostéoïde par les cellules tumorales » [16].

a-Epidémiologie :

L'ostéosarcome est une tumeur rare mais, si l'on excepte le myélome, il représente la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente (20% des tumeurs malignes) [16]. C'est une tumeur de l'adolescent et de l'adulte jeune [17]. Le pic de fréquence se situe dans la deuxième décennie de la vie [18]. La prépondérance masculine est nette avec un ratio de 3 :2 [13]. Les cas d'ostéosarcome notés dans notre série sont survenus chez des adultes jeunes (25-40 ans), sans prédominance de sexe.

b-Localisation

Les os les plus touchés sont les os longs des membres, avec une prédilection particulière pour les régions métaphysaire inférieure du fémur, métaphysaire supérieure du tibia et de l'humérus : « près du genou et loin du coude » [18]. Dans notre série, à l'exception d'un cas localisé au niveau de la mandibule, tous les cas sont localisés au niveau des os longs des membres avec une prédilection pour le fémur. Tous ces cas siégeaient au niveau de la métaphyse avec plus ou moins une extension épiphysaire ou diaphysaire.

c-aspect radiologique

L'aspect radiographique de l'ostéosarcome conventionnel est extrêmement variable [13]. La tumeur est mal limitée, rarement lytique pure ou condensante pure, le plus souvent mixte. Les réactions périostées sont très fréquentes. L'envahissement des parties molles est quasi-constant [16].

d-aspect macroscopique

L'ostéosarcome conventionnel se présente sous forme d'une volumineuse tumeur, hétérogène, associant des zones blanchâtres, des plages bleutées cartilagineuses et des secteurs encéphaloïdes avec effraction de la corticale et une possible extension aux parties molles. Les remaniements hémorragiques, kystiques et nécrotiques sont étendus [17, 16].

e-aspect histologique

- Ostéosarcome conventionnel

L'ostéosarcome est formé d'une matrice ostéoïde et d'ostéoblastes manifestement malins [18]. Ces dernières ont tendance à être pléomorphe avec des cellules épithélioïdes, plasmacytoïdes, fusiformes, ovoïdes, petites

cellules rondes, claires, mononucléées ou des cellules géantes multinucléées [13]. Elles présentent des atypies cytonucléaires permettant de classer les ostéosarcomes en quatre grades de malignité selon la classification de Broders [17]. La nécrose et l'hypervascularisation sont habituelles [18]. Le diagnostic repose sur l'identification de l'ostéoïde qui est un matériel intercellulaire dense, amorphe rose et un peu réfringent [13]. L'ostéosarcome conventionnel peut aussi produire du cartilage ou du tissu fibreux ce qui a conduit Dahlin à le subdiviser en 3 sous types selon la matrice prédominante: ostéoblastique (50%), chondroblastique (25%), et fibroblastique (25%) [17].

- Variantes :

- Ostéosarcome télangiectasique.
- Ostéosarcome à petites cellules.
- Ostéosarcome de surface de haut grade de malignité.
- Ostéosarcome central de bas grade de malignité.
- Ostéosarcome paraostéal.
- Ostéosarcome périosté.
- Ostéosarcome secondaire.

f-diagnostic différentiel

Dans la forme conventionnelle, le diagnostic différentiel se fait avec un ostéoblastome, un cal fracturaire et une TCG [17]. Dans l'ostéoblastome, le polymorphisme cellulaire est moins marqué, la nécrose est absente et les mitoses sont rares [16]. La présentation radio-clinique des TCG est différente et les cellules mononucléées sont pléomorphes et montrent des mitoses atypiques dans l'ostéosarcome [17].

Dans la variante chondroblastique, le problème diagnostique se pose avec le chondrosarcome [16, 17]. Dans la variante fibroblastique, la composante fusiforme peut être prise pour un fibrosarcome, un histiocytofibrosarcome, un léiomyosarcome ou un carcinome sarcomatoïde. L'immunohistochimie montre que la tumeur ne comporte aucune de ces différenciations.

L'ostéosarcome télangiectasique est à différencier du kyste anévrysmal. Les atypies cytonucléaires permettent de trancher en faveur de l'ostéosarcome.

La variante à petites cellules rondes pose le problème de sa distinction avec le sarcome d'Ewing, le lymphome, le carcinome à petites cellules, le rhabdomyosarcome et le neuroblastome qui sont éliminés par immunohistochimie [16].

g-expression de la P63 par les ostéosarcomes (tableau 8)

Dans notre étude, l'expression de la P63 a été notée dans un seul cas (8.3%) avec une intensité faible et intéressant seulement 10% des cellules tumorales. Les taux d'expression notés dans les autres séries restent globalement faibles. Lee [4], a inclus dans son étude 13 cas d'ostéosarcome. Seulement 2 cas exprimaient la P63 d'une façon faible. Parmi ces cas, il y'avait un cas d'ostéosarcome riche en cellules géantes, qui n'a pas montré d'expression de la P63. Quant De la Rosa [11], il a trouvé une positivité dans 2 ostéosarcomes parmi 4 avec un marquage intense intéressant 20 à 30% des cellules tumorales.

2-2-Ostéome ostéoïde

a-Epidémiologie :

L'ostéome ostéoïde est la tumeur bénigne à histogenèse osseuse la plus fréquente et la 3^{ème} des tumeurs osseuses bénignes. Il représente 2 à 3% de l'ensemble des tumeurs osseuses et 10 à 20% des tumeurs bénignes. Y Il survient de la seconde enfance à l'âge adulte [19]. Deux tiers des ostéomes ostéoïdes surviennent chez l'enfant et l'adolescent (avec un pic entre 10 et 20 ans) et un tiers chez l'adulte jeune [20]. La prédominance masculine est soulignée dans toutes les séries avec un sex-ratio de 3 hommes pour 1 femme [19, 21]. Tous les cas d'ostéome ostéoïde notés dans notre série sont survenus chez des adultes jeunes (24-30ans) avec une prédominance masculine.

b-Localisation

La répartition de cette tumeur sur le squelette fait apparaître une très forte prédominance des os longs des membres (75%), et notamment sur le fémur et le tibia, loin devant les os de la main et du pied (15%) et du rachis (10%) [19, 21]. Certaines localisations sont caractéristiques (col fémoral, col du talus, arc postérieur vertébral lombaire et/ou cervical). Sur les os longs, l'ostéome ostéoïde est préférentiellement cortico-diaphysaire ou métaphysaire [19]. Dans notre série, la plupart des cas étaient localisés au niveau des os longs. Ils se répartissent en localisation métaphysaire ou diaphysaire.

c- clinique

Le tableau clinique se résume à une douleur d'apparition brutale, remarquable par ses paroxysmes nocturnes et sa grande sensibilité aux salicylés [21].

c-aspect radiologique

L'image radiologique évocatrice est celle de nidus, petite lacune homogène à bords nets, ronde ou ovale, en général inférieure à 1 centimètre, associée à une réaction osseuse périfocale dense; il s'y associe inconstamment une réaction périostée. Des calcifications peuvent être visibles au sein du nidus donnant une image en « cocarde » ou en cible [19, 21].

d-aspect macroscopique [19, 21]

L'entité tumorale comporte deux tissus :

- Le nidus, qui est la tumeur proprement dite, c'est une masse arrondie ou ovalaire, de petite taille, ne dépassant jamais deux centimètres de diamètre, rouge brunâtre et molle à jaune brunâtre et dure.
- Une ostéogénèse réactionnelle périphérique d'importance variable, inconstante. Elle peut s'associer à des appositions périostées.

f-aspect histologique

Histologiquement, le nidus est composé de tissu conjonctif hypervascularisé, au sein duquel se développent des travées ostéoïdes disposées en un réseau enchevêtré irrégulier, bordées par des ostéoblastes et par quelques cellules géantes ostéoclastiques. Les ostéoblastes sont de petite taille sans atypies [13, 19, 21]. L'ostéocondensation périphérique est faite de tissu osseux normal à disposition régulière.

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel avec la TCG se pose lorsque le prélèvement porte sur la partie centrale de la lésion comportant des cellules géantes, sans ostéocondensation périphérique. L'ostéoblastome présente des similitudes histologiques avec l'ostéome ostéoïde. La structure histologique, l'architecture et surtout la taille sont les arguments du diagnostic différentiel: l'ostéoblastome est de plus grande taille (2 cm et plus), l'ostéocondensation périphérique est plus discrète, voire inexistante et il a tendance à l'expansion voire à l'agressivité locale [19, 21].

i-Expression de la P63 par l'ostéome ostéoïde

L'expression de la P63 a été observée dans 2cas/4. Elle était d'intensité faible et elle intéressait seulement 10% des cellules tumorales. Son expression dans cette tumeur n'a pas été étudiée dans les autres séries de la littérature.

2-3-Ostéoblastome.

a-Epidémiologie :

L'ostéoblastome est une tumeur très rare : 1% des tumeurs osseuses et 2% des tumeurs osseuses bénignes [17]. L'âge de prédilection varie entre 10 et 30ans avec des extrêmes de 5 et 70ans [13, 17, 19]. Cette tumeur prédomine chez l'homme avec un sex-ratio de 2,5 [13]. Les données épidémiologiques dans notre série rejoignent ces données : à l'exception d'un cas noté chez un patient de 57ans, tous les autres cas étaient notés

chez des adolescents ou des adultes d'âge jeune, avec une prédominance masculine.

b-Localisation

Sa prédilection pour le rachis (40%) est caractéristique, suivie des localisations au bassin [19], la diaphyse ou la métaphyse des os longs [22], et aux os du pied [19]. Dans notre série, nous avons noté une prédominance des localisations au niveau des os longs et des os du pied et de la main. Un seul cas de localisation rachidienne a été noté. Tous les cas localisés au niveau des os longs étaient métaphysaires.

c- clinique

La douleur est plus modérée que dans l'ostéome ostéoïde. Elle n'est pas toujours calmée par l'aspirine [22].

d-aspect radiologique

L'ostéoblastome associe une ostéolyse fusiforme ou arrondie, de plusieurs centimètres, pouvant rompre la corticale, associée à une ostéocondensation périphérique [19, 13,].

d-aspect macroscopique

Macroscopiquement, l'ostéoblastome est une lésion de consistance molle et granuleuse, rouge brunâtre et hémorragique, bien limitée par une mince ostéogénèse corticale ou périostée [19]. Il peut être associé à des territoires de kyste anévrysmal secondaire [17].

f-aspect histologique

La présentation histologique de l'ostéoblastome est superposable à celle de l'ostéome ostéoïde [17]. Néanmoins, les travées ostéoïdes sont plus

discontinues, la néoformation osseuse plus irrégulière, le tissu conjonctif hypervascularisé plus abondant et les cellules géantes multinucléées plus nombreuses que dans l'ostéome ostéoïde [17, 22].

h - diagnostic différentiel

Outre l'ostéome ostéoïde, le problème diagnostique se pose avec le KA, la TCG, la maladie de Paget localisée et l'ostéosarcome différencié [13, 19].

i-Expression de la P63 par l'ostéoblastome

L'expression de la P63 a été observée dans 37.5% des ostéoblastomes de notre série. Son expression dans les autres séries de la littérature n'a pas été étudiée dans ce type de tumeur.

3- Tumeurs chondrogènes

3-1- Chondroblastome

a-Épidémiologie :

Le chondroblastome représente moins de 1% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives et moins de 2.5% des tumeurs osseuses bénignes [23]. C'est une tumeur du sujet jeune [24]. Près de 90 % des patients sont dans leurs seconde ou troisième décennie [25]. Elle est exceptionnelle dans la première enfance et après l'âge de 30ans [24]. La prédominance masculine est une constante de la plupart des séries, avec un sexe ratio de 1,5/1 à 3/1 [25]. Dans ce travail, nous avons recensé un seul cas de chondroblastome, chez un jeune de 23 ans, de sexe masculin.

b-Localisation

Les os longs et courts tubulaires sont très fréquemment atteints: humérus, fémur, tibia. Le chondroblastome est également relativement fréquent au

niveau des os plats, de l'astragale et du calcanéum [25]. Il siège habituellement sur une épiphyse ou sur une apophyse et peut s'étendre ensuite à la métaphyse [24]. Notre cas se localise au niveau du calcanéum.

c-aspect radiologique

Le chondroblastome réalise une zone d'ostéolyse excentrée, arrondie ou ovale, bien limitée par une bordure de sclérose [24]. Dans la moitié des cas, il existe des calcifications ou une réaction périostée [23, 25].

d-aspect macroscopique

La tumeur mesure habituellement 1,5cm à 7cm [25]. Elle est ferme, granuleuse, rosée ou grisâtre avec des zones blanchâtres ou crayeuses [24]. Elle peut être kystique et/ou hémorragique. L'atteinte des parties molles est possible [23].

f-aspect histologique

La plupart des chondroblastomes sont de cellularité très importante, tandis que la substance interstitielle est réduite. Ils sont caractérisés par la présence de chondroblastes et de cellules géantes et par la production d'une matrice chondroïde [24, 25]. Les chondroblastes sont le plus souvent ovalaires, à cytoplasme éosinophile pâle bien limité. Le rapport nucléo-cytoplasmique est souvent élevé. Le noyau arrondi, ovale ou réniforme présente un aspect en « grain de café » [23]. La binucléation des chondroblastes est commune, les chondroblastes multinucléés sont plus rares. Mêlées aux chondroblastes, on observe également des cellules géantes réactionnelles de type ostéoclastique [25]. Les chondroblastomes dans lesquels les cellules géantes sont très

nombreuses sont nommés « chondroblastomes riches en cellules géantes » [23]. Il peut exister des cavités hémorragiques semblables à un KA [24].

L'étude immunohistochimique montre habituellement le marquage des chondroblastes par la protéine S100 (PS100) [23].

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec la TCG qui est facilement éliminée par les caractères des chondroblastes et par la présence de substance chondroïde [24]. Les cellules géantes sont très abondantes et l'immunomarquage pour la PS100 est négatif dans les TCG [25]. Le chondrosarcome est reconnu par la présence des anomalies nucléaires et des mitoses atypiques [24]. Le FCM est de siège métaphysaire et est plus excentré [23]. Dans les localisations crâniennes, le chondroblastome peut simuler un GCCG. Les ostéosarcomes chondroblastiques se distinguent par l'anaplasie cellulaire, les mitoses anormales, l'ostéogenèse tumorale et la perméation des structures de voisinage [25].

i-Expression de la P63 par les chondroblastomes

Dans ce travail, nous avons enregistré un seul cas de chondroblastome. L'étude immunohistochimique a montré une expression de la P63 avec une intensité faible qui intéresse moins de 10% des cellules tumorales. Les taux d'expression dans les autres séries de la littérature sont variables. Dickson a noté un taux d'expression de 30% (3cas/10), au niveau de 7 à 75% des cellules tumorales avec un marquage modéré prédominant [1]. De Larosa a noté un taux d'expression plus important, arrivant à 83,3% (10cas/12) avec un marquage modéré dans 6 cas, faible dans 3 cas et intense dans un cas

[11]. Le taux d'expression observé par Lee [4], est de 40% (6cas/15) avec un marquage intense dans 3 cas et faible dans les 3 autres cas. Pour différencier entre les chondroblastomes exprimant la P63 et la TCG, cet auteur a complété par la PS100 : les 3cas de chondroblastome montrant un marquage fort par la P63 montrent aussi un marquage fort par la PS100, alors que seulement deux cas/26 de TCG montraient une faible positivité par la PS100, mais aussi un marquage intense par la P63. la PS100 peut être utile dans les cas difficile, étant exprimée par les chondroblastomes alors que son expression est occasionnelle et faible par les TCG. Une combinaison d'une expression nucléaire intense de la P63 avec un marquage négatif par la PS100 au niveau de la composante mononucléée est fortement évocatrice d'une TCG alors que la présence d'un marquage fort par la PS100 est fortement évocatrice d'un chondroblastome [4].

3-2-chondrosarcome

Le chondrosarcome est une tumeur maligne à différenciation cartilagineuse hyaline pure [13]. Il peut survenir de novo (chondrosarcome primitif) ou se développer sur lésion préexistante (10 % des cas) [26].

a-Epidémiologie :

Le chondrosarcome est la deuxième tumeur osseuse primitive maligne par ordre de fréquence (15 à 20% environ des tumeurs osseuses malignes, myélome exclu) [17, 27]. C'est une tumeur de l'adulte. L'âge de survenue est de 50-70 ans. Elle est rare chez l'enfant et l'adolescent [17]. Une nette prédominance masculine : 2 hommes pour 1 femme est rapportée [26].

b-Localisation

Les chondrosarcomes se développent au niveau du tronc, des ceintures (pelvis, omoplate, côtes), de la métaphyse des os longs (fémur et humérus), du carpe et du tarse [26].

c-aspect radiologique

Le chondrosarcome central a un aspect assez proche de celui des chondromes dans le chondrosarcome de bas grade, mais qui présente une alternance de zones de résorption endostéale cupuliformes et de zones d'ostéosclérose corticale [17]. Les formes périphériques se présentent sous forme d'une ostéolyse corticale externe avec présence de calcifications ponctuées caractéristiques [26].

d-aspect macroscopique

Macroscopiquement, la tumeur mesure 10 à 15cm [17]. Elle est de couleur grisâtre, opaque, de consistance assez molle, d'aspect gélatineux, parfois pseudo-kystique [26]. Elle est faite de lobules de grande taille [17]. Les îlots cartilagineux sont souvent volumineux ou coalescents mal limités [26].

f-aspect histologique

- Forme habituelle

La tumeur est faite de lobules cartilagineux pouvant être séparés par des bandes fibreuses ou par des travées osseuses piégées dans la tumeur. Il s'y associe une production de matrice cartilagineuse bleu-grisâtre. Le chondrosarcome est hypercellulaire. Les chondrocytes sont atypiques [13]. Certaines cellules sont binucléées et d'autres sont géantes [26]. La nécrose et les mitoses peuvent se voir [13]. La présence de ces critères cytologiques

n'est pas indispensable au diagnostic et on doit tenir compte de la «perméation chondrosarcomateuse» de la corticale et/ou de la médullaire qui est une caractéristique importante du chondrosarcome [26].

- Formes particulières

- Chondrosarcome dédifférencié.
- Chondrosarcome à cellules claires.
- Chondrosarcome mésenchymateux [26].
- Chondrosarcome périosté [13].
- Chondrosarcome secondaire.

h-diagnostic différentiel

Il se fait avec un processus réparateur ou réactionnel. Dans ce cas, le contexte radio-clinique est essentiel dans la démarche diagnostique [17].

Le diagnostic différentiel entre le chondrosarcome de bas grade et le chondrome repose exclusivement sur les données morphologiques et doit être prise en compte la «perméation chondrosarcomateuse» de la corticale et/ou de la médullaire [26]. Le chondrosarcome est à distinguer aussi de l'ostéosarcome chondroblastique. La mise en évidence d'un foyer d'ostéogenèse tumorale permet d'affirmer le diagnostic de ce dernier. Le chondrosarcome myxoïde ou peu différencié est à différencier du FCM. Dans le chondrosarcome, les mitoses sont nombreuses et les atypies cytologiques sont plus importantes [13, 17].

i-Expression de la P63 par les chondrosarcomes

Notre série ne comporte aucun cas de chondrosarcome. Dans l'étude de Lee [4], aucun des 3 cas de chondrosarcomes inclus n'a exprimé la P63.

3-3-Fibrome chondromyxoïde

a-Epidémiologie :

Le FCM est une tumeur cartilagineuse bénigne très rare qui représente 0,5 % des tumeurs osseuses primitives et moins de 2 % des tumeurs bénignes osseuses [28, 30, 31]. Il atteint surtout l'adolescent et l'adulte jeune, préférentiellement au cours de la 2^{ème} et la 3^{ème} décade de la vie [28, 31,32]. Une légère prédominance masculine a été rapportée par la plupart des auteurs avec un sex-ratio allant de 1,1 à 2 [28, 29, 30, 33]. L'âge et le sexe dans notre série rejoignent ces données.

b-Localisation

Le FCM se développe habituellement au niveau de la région métaphysaire. Dans de rares cas, la lésion atteint la métaphyse et l'épiphyse [34]. La principale localisation est les os longs du membre inférieur (80%) et en particulier le tibia proximal et le fémur distal [28, 29, 30, 33], mais tous les os peuvent être atteints [34]. En dehors d'un cas de localisation habituelle au niveau de la métaphyse tibiale, les deux autres cas étaient de localisation inhabituelle au niveau de l'orteil et au niveau sphéno-choanal.

c-aspect radiologique

Le FCM se présente classiquement sous forme d'une lésion lytique expansive, ovale ou arrondie, associant souvent une lyse corticale et une réaction périostée, et occasionnellement des calcifications de la matrice [33].

d-aspect macroscopique

Macroscopiquement, la tumeur se présente sous forme d'une masse lobulée, logée dans une cavité osseuse bien limitée. À la coupe elle est souvent ferme, fibreuse et blanc jaunâtre ou grisâtre [30, 33].

f-aspect histologique

Histologiquement, le FCM est fait de lobules de cellules fusiformes ou étoilées, au sein d'une matrice chondroïde ou myxoïde. Ces lobules montrent de façon caractéristique une hypocellularité au centre et une hypercellularité à la périphérie et ils sont séparés par un tissu riche en cellules fusiformes ou arrondies, avec un nombre variable de cellules géantes multinucléées et des cellules macrophagiques. Les mitoses sont rares voire absentes [30, 33].

h-diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel se fait avec la TCG lorsque la biopsie porte sur la zone riche en cellules géantes. Il se fait également avec le chondrosarcome myxoïde ou peu différencié. Dans ce dernier, l'hypercellularité est diffuse, les mitoses sont nombreuses et les atypies sont plus importantes. Parmi les autres diagnostics différentiels, on cite le chondroblastome et le chondrome [30, 31, 33].

i-Expression de la P63 par le fibrome chondromyxoïde

Sur 12 cas de fibrome chondromyxoïde étudiés par Lee. Aucun cas n'a exprimé la P63. Dans notre travail, l'expression de la P63 était observée dans 1cas/3 avec une expression faible intéressant seulement 10% des cellules tumorales.

4- Tumeurs de nature néoplasique indéterminée

4-1-kyste anévrysmal (KA)

Il s'agit d'une dystrophie osseuse vasculaire classée parmi les tumeurs osseuses bénignes. Il peut être primitif (75 % des cas) ou secondaire, développé sur une lésion préexistante [35, 36].

a-Epidémiologie :

La KA représente 1 à 4 % des tumeurs osseuses bénignes [35]. Il touche surtout les patients jeunes [2, 36]. L'âge de prédilection se situe entre 10 et 20 ans. Une discrète prédominance féminine est notée [35]. Les mêmes caractéristiques épidémiologiques étaient notées dans notre série avec un âge variant entre 13 ans et 19 ans et une prédominance féminine.

b-Localisation

Cette tumeur est souvent rencontrée sur la métaphyse des os longs [2], surtout au niveau du fémur, du tibia et de l'humérus, et sur les arcs postérieurs du rachis [13, 35]. Nous avons noté, dans notre série, une prédominance des localisations au niveau des os longs des membres avec atteinte métaphysaire.

c-aspect radiologique

Radiologiquement, le KA réalise le plus souvent une image ostéolytique multiloculaire, expansive et soufflante, bien circonscrite par un liseré fin d'ostéocondensation avec amincissement cortical [35, 36].

d-aspect macroscopique

Le KA se présente sous forme d'une masse habituellement solitaire, bien limitée et multiloculaire, comportant des cavités à contenu hématique, séparées par des septas. Des zones solides peuvent être présentes [13, 36].

e-aspect histologique

Histologiquement, la tumeur est bien limitée et formée d'espaces caverneux remplis de sang et séparés par des septas fibreux [13, 36]. Ces derniers sont composés d'un tissu conjonctif cellulaire au sein duquel sont observées de nombreuses cellules géantes multinucléées et de l'hémosidérine [36]. La substance ostéoïde est présente et est régulière. Des mitoses non atypiques peuvent être présentes [35]. La nécrose est rare. La variante solide du KA a la même composition que celle des septas [2].

f-cytogénétique et biologie moléculaire

Plusieurs études ont démontré l'existence dans le KA de translocations impliquant en particulier le chromosome 17. Oliveira et al ont mis en évidence des réarrangements des oncogènes USP6 et CDH11 dans 69% des cas de KA primitifs mais dans aucun cas de KA secondaires étudiés [17].

g-diagnostic différentiel

Le KA est à différencier de la TCG. En effet, cette dernière peut contenir des foyers de kyste anévrysmal. Parmi les autres diagnostics différentiels, on note l'ostéosarcome télangiectasique [35]. La présence de cellules et de mitoses atypiques ainsi que d'une matrice ostéoïde plus irrégulière est en faveur de l'ostéosarcome [17].

Le GCCG représente la variante solide du kyste anévrysmal. Il est probable que les deux lésions soient étroitement liées voire identiques [2].

h-Expression de la P63 par le kyste anévrysmal

Dickson [1], a obtenu un taux d'expression plus faible que celui obtenu dans notre série. Il était de 28,6% (2cas/7). Le pourcentage de cellules marquées était de 15 à 30% avec une prédominance de l'intensité modérée. Lee [4], a

montré un taux d'expression de 20% (5cas/25) avec un marquage fort dans seulement un cas et faible dans 4cas. Les taux d'expression notés par De la Rosa [11] et par [15] sont plus élevés (62,5% et 100% respectivement). Si certains cas de KA sont P63+, ils pourraient être une composante d'une TCG.

4-2-dysplasie fibreuse

Il s'agit d'une dystrophie pseudotumorale qui se manifeste sous trois formes, une forme monostotique dans laquelle un seul os est affecté, une forme polyostotique où plusieurs sites osseux sont concernés, et le syndrome de Mc Cune- Albright, forme polyostotique dans laquelle les sujets présentent de nombreuses endocrinopathies et une symptomatologie osseuse aggravée [35, 37].

a-Epidémiologie :

C'est une maladie rare, représentant de 0,8 à 1 % des tumeurs osseuses primitives et 7 % des tumeurs osseuses bénignes [35, 37]. Elle survient à tout âge EPU mais elle est souvent découverte avant 30 ans. Il n'y a pas de prédominance de sexe. Un seul cas de dysplasie fibreuse a été noté dans notre série, chez un patient de 19 ans, de sexe masculin [13, 35, 37].

b-Localisation

La DF siège préférentiellement au niveau des os du massif crânio-facial, au niveau des os long, particulièrement le col fémoral et le tibia, et au niveau des côtes [17].

c-aspect radiologique

L'aspect radiologique typique est celui d'une lésion lytique géographique, en « verre dépoli », bien limitée par un liseré d'ostéosclérose sans destruction

de la corticale, et présentant de fines cloisons lui conférant un aspect fibrokystique évocateur [13, 35].

d-aspect macroscopique

La lésion est de couleur gris beige, de consistance ferme, parfois kystique comportant de façon variable des îlots cartilagineux [35].

e-aspect histologique

La lésion présente une composante fibreuse constituée de faisceaux de fibroblastes et une composante osseuse représentée par une substance ostéoïde (non lamellaire) incurvée dite en « caractères chinois ». Des cellules géantes ou des histiocytes spumeux sont occasionnellement présents. Des kystes anévrismaux d'apparition secondaire sont décrits [35].

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une DF avec un chondrome, un KA ou un FCM est souvent difficile [35].

i-Expression de la P63 par la dysplasie fibreuse

Dans notre étude, le seul cas de dysplasie fibreuse noté n'a pas montré d'expression de la P63 ce qui concorde avec les résultats obtenus par De La Rosa [11] (deux cas tous négatifs) et par Lee (4 cas tous négatifs) [4].

4-3-histiocytose langherhansienne (granulome éosinophile)

a-Epidémiologie :

L'HL est une tumeur rare touchant plus fréquemment l'os (80% des cas) [38]. Elle représente moins de 1% des lésions osseuses. Elle touche l'enfant de 5 à 15 ans dans 90 % des cas [13]. Le sex-ratio est de deux garçons pour une fille [39]. Notre patient était âgé de 7 ans et était de sexe masculin.

b-Localisation

Chez l'enfant, les localisations crâniennes sont les plus fréquentes, suivies par les localisations fémorales, maxillaires et au bassin. Chez l'adulte, l'atteinte du crâne est la plus fréquente, suivie par les localisations costales et à la mâchoire[38].

c-aspect radiologique

Les signes radiologiques sont caractérisés par des foyers d'ostéolyse de forme ronde ou ovale, de tonalité homogène, aux limites très nettes. En phase cicatricielle, des foyers d'apposition osseuse peuvent apparaître [40].

d-aspect macroscopique

L'HL se présente comme une masse rouge de consistance molle, friable et souvent parsemée de cavités liquidiennes et de foyers jaunâtres[35, 40].

e-aspect histologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de cellules de Langerhans regroupées en petits nids cellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme aux limites indistinctes, éosinophile ou clair, et un noyau ovale, réniforme, fréquemment indenté. Elles se disposent au sein d'un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de cellules géantes de type ostéoclastique . Le diagnostic est confirmé par l'expression du CD1a et de la PS100 par les cellules de langerhans [13, 17, 35].

h-diagnostic différentiel

L'HL peut être confondue avec une ostéomyélite mais cette dernière ne renferme pas de cellules de Langerhans [40]. Le diagnostic différentiel se fait

également avec la maladie de Rosai-Dorfman et la maladie de Chester Erdheim mais dans ces cas, les histiocytes sont PS100+ mais CD1a- [17].

i-Expression de la P63 par l'histiocytose langerhansienne

L'immunomarquage par la P63 était négatif dans l'HL. Cette tumeur n'a pas été étudiée par les autres séries de la littérature.

4-4 -kyste osseux simple (kyste essentiel) (KOS)

C'est une lésion dystrophique et non une véritable néoformation osseuse. [41]

a-Epidémiologie :

Le KOS représente 3% des tumeurs osseuses. La majorité des cas sont découverts entre 5 et 15 ans (60 %). La prépondérance masculine est de 2 à 3 hommes pour 1 femme. [13, 41, 42]

b-Localisation

Le KOS occupe une position centrale métaphysaire ou métaphyso-diaphysaire au niveau des os longs. Le pelvis et le calcaneum sont aussi des localisations fréquentes chez des sujets plus âgés [17].

c-aspect radiologique

L'examen radiologique montre une image ostéolytique géographique, à contours nets, centrale, ovoïde ou arrondie, La corticale est érodée, mais intacte sans réaction périostée, sauf dans les suites d'une fracture [13, 42].

d-aspect macroscopique

Macroscopiquement, la tumeur se présente sous forme d'un kyste intra-osseux délimité par un tissu conjonctif ténu. Le contenu cavitaire est inexistant, hémorragique, séreux ou séro-hématique [35].

e-aspect histologique

La paroi du kyste est constituée de tissu conjonctif lâche sans tissu épithélial [36]. Elle peut contenir une substance ostéoïde immature, des dépôts d'hémosidérine et des cellules géantes éparses [13, 17].

h-diagnostic différentiel

En cas de fracture, la présentation histologique se modifie et mime celle d'un KA. Seul le contexte radio-clinique différencie les deux entités [17].

i-Expression de la P63 par le KOS

Notre série ne comporte aucun cas de KOS. L'expression de la P63 dans ce type de lésions n'a pas été étudiée par les autres séries de la littérature.

4-5-dysplasie ostéofibreuse (DOF)

a-Epidémiologie :

La DOF est un hamartome bénin survenant le plus souvent au cours des deux premières décades de la vie [43]. Elle est extrêmement rare après la maturation osseuse. Elle est plus fréquente chez les garçons que chez les filles [13].

b-Localisation

La lésion est quasi exclusivement localisée sur la diaphyse tibiale et/ou du péroné [17].

c-aspect radiologique

La lésion réalise l'image d'une ostéolyse corticale excentrée, bien limitée par une condensation; la lacune est unique ou souvent multiple, réalisant un aspect en bulles de savon qui soufflent la corticale. Il existe des formes

ostéocondensantes pures. On ne note ni réaction périostée ni atteinte des parties molles. Une incurvation osseuse est fréquente [43, 44].

d-aspect macroscopique

Le tissu tumoral de consistance molle ou fibreuse, de couleur rougeâtre, jaunâtre ou blanchâtre. La corticale est amincie voire absente [13, 43].

e-aspect histologique

La lésion est faite de tissu fibreux de densité inférieure à celle de la DF, renfermant des éléments fibroblastiques sans atypies, et englobant des travées osseuses toujours bordées par des ostéoblastes actifs [17, 44].

f-immunohistochimie

Toute lésion de DOF, voire toute lésion fibro-osseuse du tibia doit faire l'objet d'une étude immunohistochimique de l'expression de la cytokératine. Cette dernière s'est révélée positive dans près de 85 % des cas évoquant la relation possible de cette lésion avec l'adamantinome [17, 43].

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec la dysplasie fibreuse monostotique. La DF s'observe généralement après 10 ans ; les lacunes siègent aussi dans la médullaire et non pas exclusivement sur la corticale ; le tibia et le péroné sont des sites inhabituels [44]. D'un point de vue histologique, la DF présente un tissu fibreux plus cellulaire, contenant des travées réticulaires non bordées d'ostéoblastes actifs et aucune cellule épithéliale n'est décelable [17, 43]. Le diagnostic différentiel avec l'adamantinome est un problème plus réel. L'adamantinome comporte des amas épithéliaux évidents tandis que, dans la DOF, seules quelques cellules isolées sont marquées par la cytokératine [17, 43].

i-Expression de la P63 par la DOF

Notre série ne comporte aucun cas de DOF. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

4-6-maladie de Chester Erdheim

C'est une rare histiocytose non langerhansienne sporadique d'étiologie inconnue. Elle se traduit par des signes osseux dans 45% des cas [43].

a-Epidémiologie :

Le diagnostic est le plus souvent porté au cours de la 5^e décennie. Le sex ratio homme/femme est légèrement supérieur à 1 [46].

b-Localisation

La maladie de Chester Erdheim touche essentiellement les os longs des membres mais les os plats peuvent également être touchés [13].

c-aspect radiologique

La radiographie standard montre une ostéosclérose bilatérale et symétrique touchant les régions métaphysodiaphysaires des os longs [46].

d-aspect macroscopique

Macroscopiquement, la lésion est jaunâtre et variablement ferme [13].

e-aspect histologique

Une histologie typique comporte la présence d'histiocytes spumeux au sein d'un granulome polymorphe et d'une fibrose ou une image de xanthogranulome avec parfois des cellules géantes de Touton [46]. Sur le plan immunohistochimique, les histiocytes n'expriment ni le CD1 a ni la PS100 mais elles montrent un marquage constant par le CD68 [45, 46].

h - diagnostic différentiel

La maladie d'Erdheim-Chester se distingue de l'histiocytose langerhansienne par les aspects cliniques, radiologique et immunohistochimiques [46].

i - Expression de la P63 par la maladie d'Erdheim-Chester

Notre série ne comporte aucun cas de maladie d'Erdheim-Chester. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

5 - Tumeurs fibro-histiocytaires

5 - 1 - fibrome non ossifiant

a - Epidémiologie :

Le FNO est la lésion osseuse fibreuse bénigne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Typiquement rencontrées entre 10 et 15 ans, elles ne le sont quasiment jamais avant l'âge de 2 ans, et exceptionnellement à l'âge adulte. La répartition par sexe est équilibrée [47, 48].

b - Localisation

La localisation aux os longs est quasi constante (90 %). Le FNO est le plus souvent localisé au niveau du fémur distal ou du tibia. L'atteinte métaphysaire est la règle [47, 48].

c - aspect radiologique

Classiquement, la lésion se présente sous la forme d'une lacune ovale excentrée, à limites nettes, avec un aspect soufflé de la corticale amincie [48].

d-aspect macroscopique

Cette lésion est d'aspect jaune brunâtre, elle présente des contours polylobés [47].

e-aspect histologique

Histologiquement, le FNO est constitué d'un stroma fibreux, de fibroblastes fusiformes et de cellules géantes multinucléées organisées en spires concentriques sans atypies cytonucléaires ni mitoses. Une ostéogénèse réactionnelle est classiquement observée en périphérie de la lésion [17, 47].

h-diagnostic différentiel

Lorsqu'il est riche en cellules géantes, le FNO peut être confondu avec une TCG. L'HCFB a un aspect histologique superposable à celui du FNO et il est différencié de ce dernier sur des critères cliniques (âge plus élevé et symptomatologie douloureuse) et topographiques (localisation inhabituelle pour un FNO tels l'aile iliaque, le sacrum et le pubis) [17].

i-Expression de la P63 par le fibrome non ossifiant

Concernant le FNO, la P63 est exprimée par 16,6% des cas dans la série de De la Rosa (un seul cas positif parmi 6). Le marquage était faible et intéressait moins de 10% des cellules tumorales [11]. Les mêmes résultats ont été obtenus dans notre série avec une expression dans 1cas/4, faible, et intéressant moins de 10% des cellules tumorales.

5-2-histiocytofibrome bénin (HFB)

a-Epidémiologie :

L'HFB est un FNO de localisation inhabituelle. C'est une entité rare : moins de 100 cas ont été rapportés dans la littérature. L'âge des patients varie entre 6 et 74 ans et 60 % sont âgés de plus de 20 ans. Une légère prédominance féminine est notée [13, 49].

b-Localisation

Environ 40 % des HCF se localisent dans les os longs, le plus souvent le fémur et le tibia où ils occupent l'épiphyse ou la diaphyse. Jusqu'à 25 % des cas concernent les os du bassin, en particulier l'os iliaque. Toutefois, cette tumeur peut impliquer n'importe quel os [13].

c-aspect radiologique

L'HFB apparaît comme une lésion ostéolytique isolée, bien limitée, excentrée, sans formation de matrice ou contenant parfois des cloisons, parfois cernée par un fin liseré de condensation, sans réaction périostée ni extension aux tissus mous [44, 49].

d-aspect macroscopique

La tumeur mesure généralement 3 cm, voire moins. Elle est ferme, grise blanchâtre, et contient souvent des foyers irréguliers de couleur jaune à rouge-brun [13, 49].

e-aspect histologique

L'HFB est composé de fibroblastes fusiformes, à disposition storiforme, avec un mélange variable de petites cellules géantes multinucléées. Les cellules

fusiformes sont munies d'un fin noyau sombre et allongé, arrondi ou ovalaire, vésiculeux avec des micronucléoles [13, 49].

h-diagnostic différentiel

L'HFB a un aspect histologique superposable à celui du FNO et est différencié de ce dernier avant tout sur des critères cliniques (âge plus élevé et symptomatologie douloureuse) et topographiques (localisations inhabituelles pour un FNO tels l'aile iliaque, le sacrum et le pubis) [17].

i-Expression de la P63 par l'histiocytofibrome bénin

Notre série, ne comporte aucun cas d'histiocytofibrome. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

6-tumeurs odontogéniques comportant des cellules géantes :

6-1-Granulome central à cellules géantes (granulome gigantomégaclaire central, granulome réparateur à cellules géantes)

Le granulome central à cellules géantes (GCCG) est une lésion dont la nature tumorale ou réactionnelle est incertaine [2].

a-Epidémiologie :

Le GCCG représente à peu près 10 % des lésions bénignes des maxillaires. Il survient à tout âge, mais surtout chez les sujets de moins de 30 ans, plutôt de sexe féminin. L'âge de nos patients est très variable avec une moyenne de 31 ans, sans prédominance de sexe [2, 36, 50].

b-Localisation

Le GCCG se développe exclusivement au niveau des maxillaires avec prédilection au niveau mandibulaire [2].

c-aspect radiologique

Radiologiquement, la lésion est ostéolytique, arrondie ou polylobée, très bien limitée, souvent parcourue par quelques cloisons [2, 36].

d-aspect macroscopique

Le tissu tumoral est brun-rougeâtre, grumeleux, hémorragique [2].

e-aspect histologique

Microscopiquement, le granulome se compose de cellules fusiformes de type fibroblastique et de cellules géantes multinucléées de type ostéoclastique autour d'un dense réseau capillaire interstitiel. Les cellules géantes sont irrégulièrement distribuées. Des travées de tissu ostéoïde ou osseux peuvent être observées. Des foyers hémorragiques sont fréquents [2, 36].

h-diagnostic différentiel

En l'absence de renseignements cliniques, le GCCG peut être confondu avec un chérubisme (il doit être évoqué devant des cas bilatéraux) , une TCG ou une tumeur brune de l'hyperparathyroïdie [2, 36].

i-Expression de la P63 par le granulome réparateur central à cellules géantes

L'absence d'immunoréactivité notée dans tous les cas de GCCG de notre série concorde avec les résultats obtenus par Dickson[1], et par Lee[4] qui ont noté une négativité dans tous les cas de GCCG (n=12 dans chaque série). De la Rosa [11], par contre, a noté une immunoréactivité dans tous les cas (n=4) avec un marquage faible dans 2cas et modéré dans les 2 autres cas .

6-2-Chérubisme (maladie kystique multiloculaire familiale des maxillaires)

C'est une affection génétique à transmission autosomique dominante [2].

a-Epidémiologie :

La lésion débute vers l'âge de 1 à 3 ans. Deux garçons sont atteints pour une fille [36].

b-Localisation

La partie postérieure de la mandibule est constamment atteinte. Les maxillaires sont moins fréquemment touchés [2].

c-aspect radiologique

Le bilan radiographique montre une expansion des corticales osseuses sous l'effet de multiples plages ostéolytiques multiloculaires [2, 36].

d-aspect histologique

Histologiquement, le tissu spongieux est remplacé par un tissu fibreux vascularisé contenant des cellules géantes multinucléées. Un manchon collagénique périvasculaire est rare mais caractéristique [2, 36, 50].

i-Expression de la P63 par le chérubisme

Notre série ne comporte aucun cas de chérubisme. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

6-3-fibrome ossifiant

a-Epidémiologie et localisation

Le fibrome ossifiant est exceptionnel. Le FO des os longs atteint surtout la première, mais aussi la deuxième décennie avec une prépondérance masculine [44]. Lorsqu'il siège sur le tibia ou le péroné, il admet pour synonyme l'ostéofibrodysplasie décrite par Campanacci [51]. Il siège essentiellement sur la corticale diaphysaire; les localisations au radius, à l'humérus, aux métatarses ou aux phalanges sont beaucoup plus rares.

Celui de la face concerne les deuxième, troisième et quatrième décennies avec féminine. Il siège essentiellement au niveau de la mandibule et du maxillaire et s'appelle également ostéofibrome, ostéome fibreux ou fibrome ostéogénique [44].

b-aspect radiologique

Cette lésion se présente radiologiquement sous forme d'une ostéolyse corticale bien limitée par une condensation ; la lacune est unique ou souvent multiple, réalisant un aspect en bulles de savon qui soufflent souvent extrêmement la corticale. Il existe des formes ostéocondensantes pures. On ne note ni réaction périostée ni atteinte des parties molles. Une incurvation osseuse est fréquente [44].

c-aspect macroscopique

Il s'agit d'une masse bien limitée, souvent ferme ; la corticale est fine mais le périoste est toujours intact [44]

d-aspect histologique

La lésion est faite de tissu fibreux englobant des travées osseuses bordées par des ostéoblastes actifs; elle présente une architecture zonale périphérique. La lésion est appelée fibrome ossifiant si la matrice contient surtout de l'os. On l'appelle fibrome « cémentifiant » si la matrice contient des calcifications sphéroïdes. Le fibrome cémento-ossifiant correspond à une matrice mixte, osseuse et calcifiée [44].

e-diagnostic différentiel

Il se fait essentiellement avec la DF et avec l'ostéosarcome très bien différencié [44].

f-Expression de la P63 par le fibrome ossifiant

Notre série ne comporte aucun cas de fibrome ossifiant. L'expression de la P63 par cette lésion n'a pas été étudiée par les autres séries de la littérature.

7-tumeurs miscellienues : adamantinome

L'adamantinome est une tumeur osseuse maligne d'évolution lente à malignité locorégionale. La relation entre l'adamantinome et l'DOF commence à être établie sur la base de publications relatant une évolution en adamantinome chez un patient présentant initialement une DOF prouvée histologiquement [44, 52, 53].

a-Epidémiologie :

L'adamantinome est l'une des tumeurs les plus rares du squelette. Elle représente 0,4 % des tumeurs osseuses primitives. Il peut se voir à tout âge mais la grande majorité des cas survient entre 10 et 35 ans. Il y a une légère prédominance des patients de sexe masculin [13, 52, 54].

b-Localisation

L'adamantinome a une forte prédilection pour les os longs des membres. Le tibia est atteint dans 85 à 90 % des cas. L'atteinte tumorale est essentiellement diaphysaire, plus rarement métaphysaire [52, 54].

c-aspect radiologique

La radiographie montre une image ostéolytique uni ou plus souvent plurigéodique se développant dans la médullaire ou en intra ou sous-cortical, bien circonscrite par une zone d'ostéosclérose avec des septas intra-

lésionnels. La corticale est souvent amincie, sans être franchie. Le caractère multifocal est observé de manière régulière [52, 54].

d-aspect macroscopique

La tumeur forme une masse bien limitée, dépassant habituellement 4 cm, lobulée, de consistance ferme à osseuse, constituée de multiples nodules grisâtres ou rosés, et de cavités kystiques à contenu clair ou hémorragique [52, 54].

e-aspect histologique

Les adamantinomes classiques sont caractérisés par la présence, en proportions variées, d'une composante épithéliale et d'une composante mésenchymateuse. La composante épithéliale, indispensable à l'identification de cette tumeur, est peu mitotique et prend différents aspects. La composante mésenchymateuse est modérément cellulaire, faite d'éléments fibroblastique réguliers et à faible activité mitotique. Les principaux types de différenciation sont basaloïde, tubuleux, fusiforme et épidermoïde. Des travées osseuses immatures sont habituellement présentes. Des cellules géantes plurinucléées sont occasionnelles.

Un aspect histologique particulier montre une prédominance de tissu ostéofibreux dans lequel des cellules épithéliales sont retrouvées seulement après un examen attentif ou après immunohistochimie. Ce sous-type est appelé adamantinome de type dysplasie ostéofibreuse [13, 52, 54].

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel histologique inclut la métastase d'un carcinome, une DF ou une DOF ou FO. La présence des cellules épithéliales est le seul élément qui différencie entre l'DOF et l'adamantinome de type DOF.

L'immunohistochimie peut mettre en évidence les marqueurs anticytokératine et anti-EMA de ces cellules [52, 54].

i-Expression de la P63 par l'adamantinome

Notre série ne comporte aucun cas d'adamantinome. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

8-pseudotumeurs osseuses

8-1-tumeur brune de l'hyperparathyroïdie

Il s'agit d'une lésion osseuse liée à l'hyperparathyroïdie primaire ou plus souvent secondaire des patients dialysés et transplantés rénaux. Le bilan biologique et les pathologies associées permettent de faire le diagnostic [2, 55].

a-Epidémiologie :

La fréquence de ces tumeurs au cours de l'hyperparathyroïdie des insuffisants rénaux est estimée entre 1,5 et 1,7%. Plusieurs auteurs s'accordent sur la prédominance de l'atteinte de la femme jeune [55, 56].

b-Localisation

Les tumeurs brunes peuvent être rencontrées sur l'ensemble du squelette mais intéressent surtout les os de la face, le bassin, les côtes et le fémur [55].

c-aspect radiologique

Radiologiquement, les lésions réalisent de vastes lacunes finement cloisonnées [2, 36].

d-aspect macroscopique

La lésion se présente sous forme d'une lésion charnue, brun rougeâtre. A3

e-aspect histologique

L'aspect histologique est similaire à celui d'un GCCG [2, 36].

h-diagnostic différentiel

La difficulté de distinction avec les autres tumeurs du maxillaire riches en cellules géantes est due à la similitude de leurs aspects anatomo-cliniques.

Une lésion à cellules géantes, surtout chez une femme jeune doit faire rechercher systématiquement une hyperparathyroïdie primaire avant de conclure à un granulome réparateur [56].

i-Expression de la P63 par la tumeur brune

Notre série ne comporte aucun cas de tumeur brune. L'étude de Lee [4], comporte 4 cas de tumeur brune. La P63 était négative dans tous ces cas.

8-2-maladie de Paget

La maladie osseuse de Paget est une ostéodystrophie focalisée caractérisée par un remodelage osseux très anormalement excessif, entraînant une résorption osseuse intense, suivie d'une reconstruction très anormalement intense également [57, 58].

a-Epidémiologie :

C'est une maladie des sujets âgés mais des cas chez les sujets jeunes ont été reconnus dès l'âge de 20 ans. Elle touche environ 2 % des sujets de plus de 50 ans. Elle serait un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme [57, 58, 60].

b-Localisation

Elle peut être monostotique ou polyostotique touchant le plus souvent le bassin, le rachis lombaire et les fémurs mais tous les os peuvent être atteints de façon isolée [57].

c-aspect radiologique

Le diagnostic radiologique repose sur la combinaison d'anomalies de forme (hypertrophie, déformation plastique), de densité (ostéolyse puis ostéocondensation), et de structure (corticales poreuses, os spongieux épaissi, différenciation corticospongieuse) [58].

d-aspect histologique

Dans la plupart des cas, la biopsie osseuse n'est pas utile au diagnostic [59]. En cas de doute diagnostique elle peut être réalisée. Dans les zones touchées, la structure du tissu osseux est irrégulière, d'aspect « peigné » et non plus lamellaire. Les ostéoclastes sont très nombreux, multinucléés, géants. Le nombre des ostéoblastes est accru et il s'y associe une augmentation de l'ostéoformation dont témoigne l'augmentation du volume ostéoïde. Le tissu osseux est hypervascularisé et on note une fibrose des espaces médullaires [59, 60].

h-diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel avec les autres lésions osseuses comportant des cellules géantes se pose surtout au cours de la phase lytique lorsqu'il s'agit d'un prélèvement biopsique.

i-Expression de la P63 par la maladie de Paget

Notre série ne comporte aucun cas de tumeur brune. L'expression de la P63 par les séries de la littérature n'a pas été étudiée.

Tableau 8: expression de la P63 dans notre série et dans les autres séries de la littérature.

	Notre étude		Dickson [1]		De la Rosa [11]		Lee [4]	
	Nombr e de cas	% de cas P63+	Nombr e de cas	% de cas P63+	Nombr e de cas	% de cas P63+	Nombr e de cas	% de cas P63+
TCG	5	100%	17	100%	23	86.9 %	6	81%
Ostéosarcome	12	8.3%	0	-	4	50%	13	15.3 %
Ostéoblastom e	8	37.5 %	0	-	0	-	0	-
KA	5	40%	7	28.6 %	8	62.5 %	25	20%
GCCG	4	0%	12	0%	4	100%	12	0%
FNO	4	25%	0	-	6	16.6 %	0	-
OO	4	50%	0	-	0	-	0	-
FCM	3	33.4 %	0	-	0	-	12	0%
Chondroblastome	1	100%	10	30%	12	83.3 %	15	40%
DF	1	0%	0	-	2	0%	4	0%
HL	1	0%	0	-	0	-	0	-
chondrosarcome	0	-	0	-	0	-	3	0%
Tumeur brune	0	-	0	-	0	-	4	0%

III- démarche diagnostique devant une lésion osseuse riche en cellules géantes

1- Quel est l'âge du patient ?

Le contexte clinique est indispensable à toute démarche diagnostique. Des études épidémiologiques ont démontré que chaque tranche d'âge est exposée de façon préférentielle à un ou plusieurs types de tumeurs. Le tableau synoptique de la figure 17 récapitule les pics d'incidence des tumeurs osseuses en fonction de l'âge [61-63] .

2- Quelle est la localisation de la tumeur, le type d'os et le segment atteints?

L'imagerie tient une place fondamentale dans le diagnostic de tumeurs osseuses. Différents éléments sémiologiques peuvent être relevés, le nombre de lésions, la vitesse de croissance de la lésion représentée par les phénomènes d'ostéolyse et de condensation osseuse, la réaction de l'os adjacent, et le type de réaction périostée. La nature est ensuite envisagée en précisant la localisation, le site, la matrice, la taille de la tumeur et son éventuelle extension dans les tissus mous [64].

La localisation dans l'os a une valeur d'orientation selon le siège: épiphysaire, métaphysaire ou diaphysaire. De même, savoir la topographie de l'atteinte, os spongieux, corticale, sous-périostée, ou juxtapériostée a un intérêt diagnostique capital (Figures 18-21).

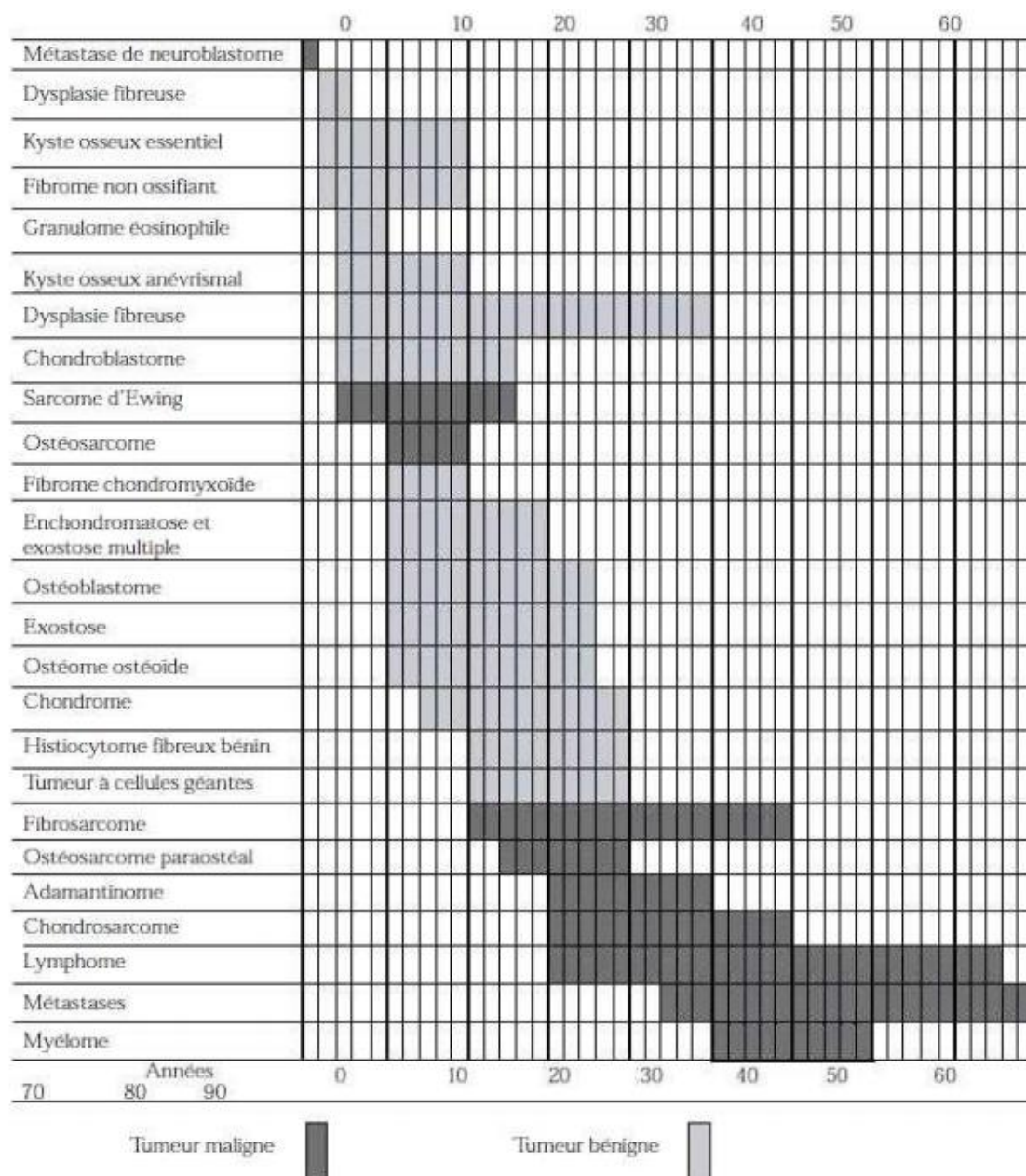


Figure 17: Pics d'incidence des tumeurs osseuses en fonction de l'âge [63]

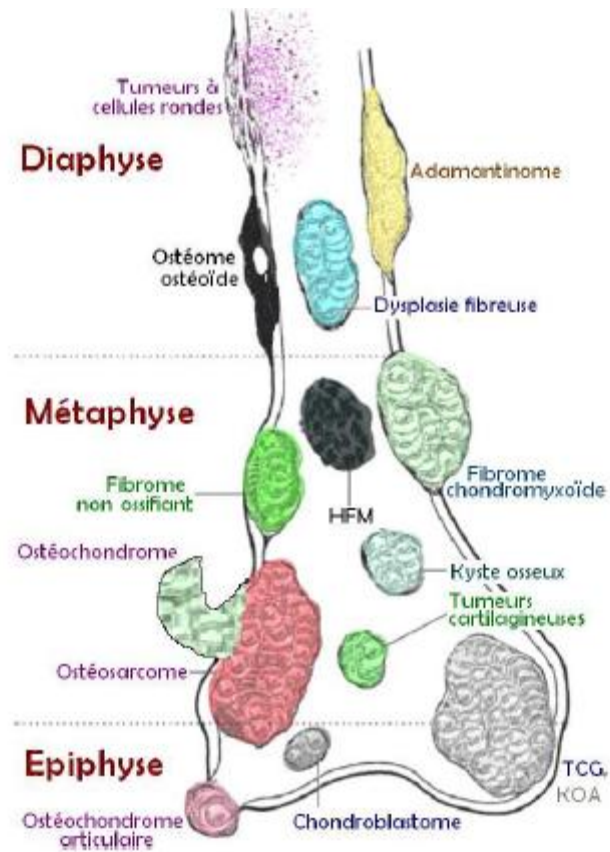


Figure 18 [64] : localisations typiques des tumeurs osseuses [KOA : kyste osseux anévrysmal]

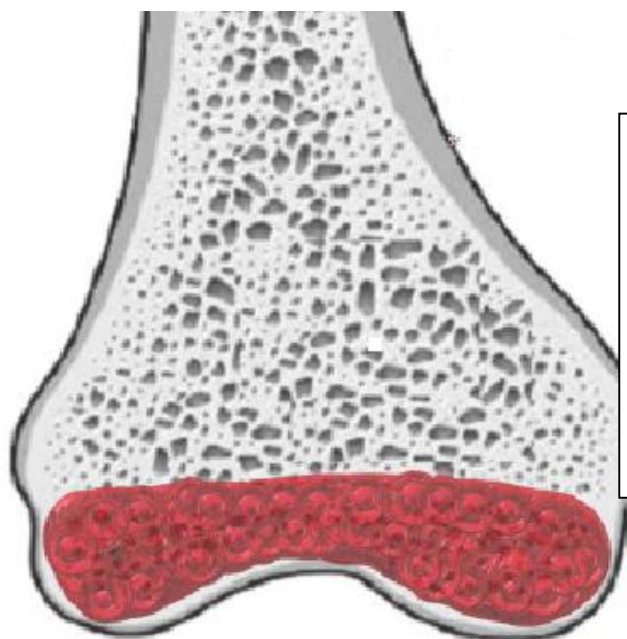


Figure 19 : Principales lésions épiphysaires riches en CG :

- chondroblastome
- HCFB
- TCG
- chondrosarcome à cellules claires

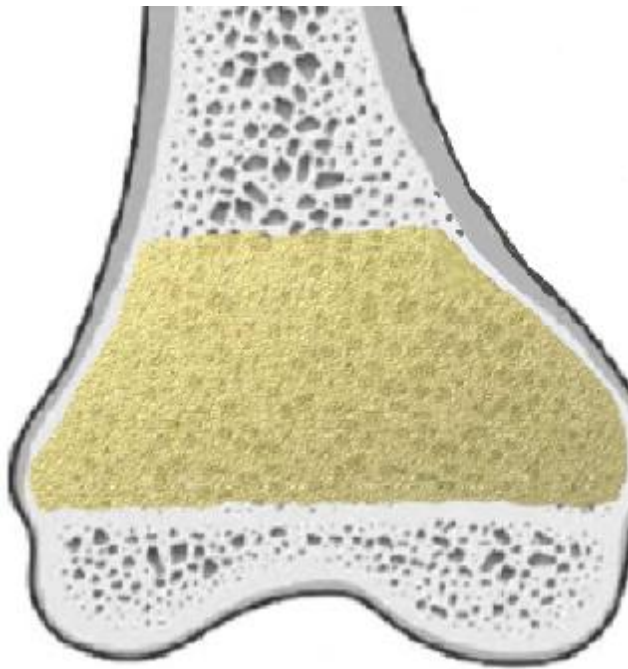


Figure 20: Principales tumeurs riches en cellules géantes de siège métaphysaire :

- chondrosarcome
- ostéoblastome
- Ostéosarcome
- kyste osseux solitaire
- FCM
- FNO
- DF
- KA
- HCFM
- TCG
- Maladie de Chester

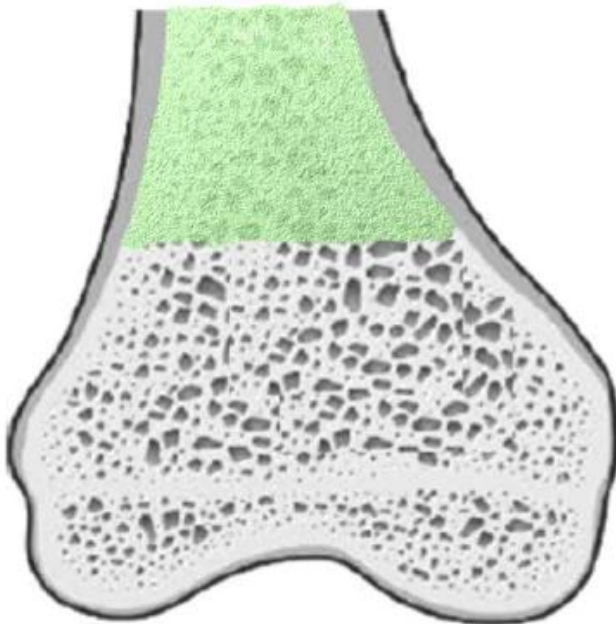


Figure 21: Principales tumeurs riches en cellules géantes de siège diaphysaire :

- DF
- Histiocytose langerhansienne
- OO
- Ostéoblastome
- HCFB
- Maladie de Chester
- Adamantinome
- DOF

3- Diagnostic anatomopathologique (figures 22 et 23)

L'analyse histologique d'une lésion osseuse riche en cellules géantes doit d'abord chercher les caractères cytonucléaires permettant de classer la lésion comme bénigne ou maligne. Par la suite, il faut analyser la matrice tumorale pour la classer en tumeur ostéoformatrice ou non ostéoformatrice.

L'examen histologique est généralement suffisant pour le diagnostic d'une TCG. L'étude immunohistochimique peut être utile en cas de prélèvement de petite taille ou pour confirmer le diagnostic au niveau d'une localisation inhabituelle [11].

L'apport de la P63 dans le diagnostic différentiel entre la TCG et les autres lésions osseuses riches en cellules géantes est variable selon les séries. Pour Dickson, la P63 peut être utile comme un biomarqueur pour le dg différentiel entre une TCG et un GCCG, ainsi qu'avec les autres tumeurs riches en cellules géantes, vu que ces dernières n'expriment pas la P63 [1]. Dans l'étude de De La Rosa [11], la valeur prédictive négative de la P63 est élevée (91.17%), mais elle manque de spécificité (53.36%) ce qui limite son utilisation comme un marqueur immunohistochimique pour le diagnostic différentiel. Pour Lee, l'utilisation de la P63 comme marqueur des TCG peut aider au diagnostic histologique de ces dernières [4].

Dans notre étude, la valeur prédictive négative de la P63 est de 100%, ceci veut dire que pour les cas de diagnostic difficile, déjà la négativité de ce marqueur permet d'éliminer une TCG. La valeur prédictive positive est faible (59.26%). Cependant, à l'exception d'un cas d'ostéoblastome, un marquage intense n'a été noté que dans la TCG. C'est pourquoi, il est fortement évocateur de cette dernière.

Figure 22: Tumeurs osseuses bénignes riches en cellules

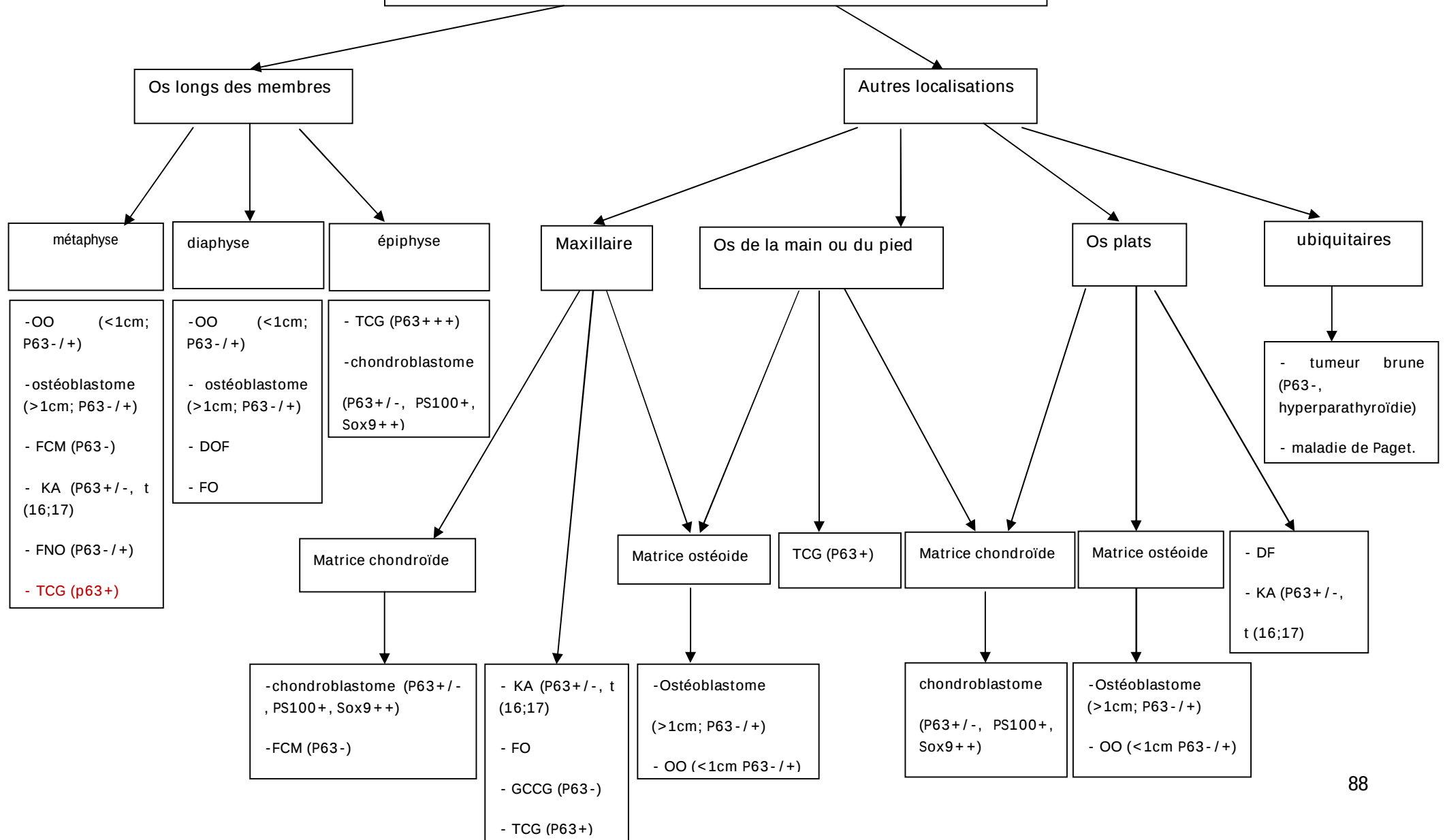
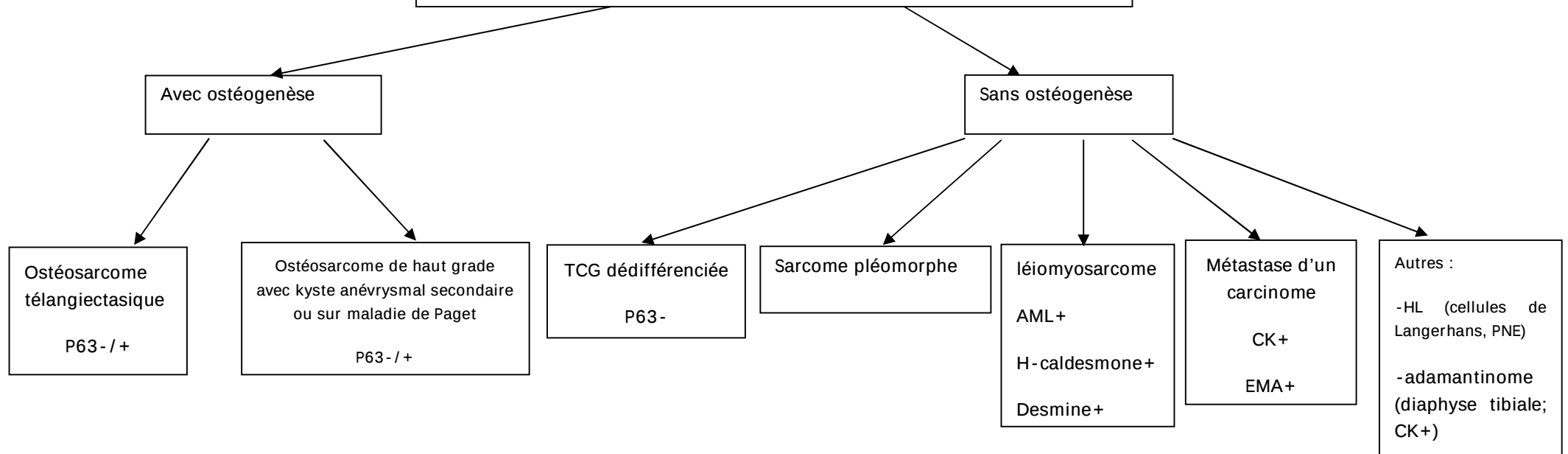


Figure 23 : Tumeurs osseuses malignes riches en cellules



CONCLUSION

Cette étude reproduit les résultats d'autres études prouvant que la P63 est un marqueur diagnostique des TCG. Non seulement elle montre que la TCG exprime la P63 mais elle montre aussi que l'expression de cette protéine peut servir comme un biomarqueur pour le dg différentiel entre deux lésions morphologiquement similaires surtout lorsqu'il s'agit d'un prélèvement de petite taille. En effet, l'expression de la P63 semble différencier entre TCG et le GCRCG vu que cette dernière n'exprime pas la P63. Un nombre significatif d'autres lésions riches en cellules géantes, bénignes et malignes, expriment ce marqueur, diminuant ainsi sa spécificité comme outil diagnostique, mais un marquage nucléaire intense n'a été noté (à l'exception d'un cas de chondroblastome), que dans la TCG. La confrontation avec l'ensemble des données cliniques et radiologiques reste cependant indispensable pour établir un diagnostic précis.

RESUME

Introduction

Les tumeurs osseuses contenant des cellules géantes multinucléées représentent un groupe hétérogène de tumeurs bénignes et malignes. Etant de pronostic très variable, ces tumeurs nécessitent un diagnostic précis, reposant non seulement sur l'examen histologique, mais aussi sur l'ensemble des données cliniques et radiologiques. Le but de ce travail est d'analyser l'intérêt de la P63, en combinaison avec les autres données cliniques, radiologiques et morphologiques dans le diagnostic différentiel.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 48 cas de tumeurs et pseudotumeurs osseuses comportant des cellules géantes, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 3 ans (janvier 2009 à décembre 2011). La recherche de l'expression de la P63 a été réalisée par étude immunohistochimique.

Résultats

L'âge de nos patients varie entre 7 ans et 59 ans avec une moyenne de 23.8 ans et une médiane de 21 ans. Une légère prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio de 1.2.

Les tumeurs sont dominées par l'ostéosarcome (12 cas), l'ostéoblastome (8 cas), la tumeur à cellules géantes (TCG), et le kyste anévrysmal.

L'expression de la P63 a été notée dans tous les cas de tumeurs à cellules géantes, dans 50% des ostéomes ostéoïde, 40% des kystes anévrysmaux, 37.5% des ostéoblastomes, 33.3% des fibromes chondromyxoïdes, 25% des fibromes non ossifiant et dans 8.3% des ostéosarcomes. Par contre, aucun cas de granulome réparateur à cellules géantes n'a exprimé la P63. La sensibilité et la valeur prédictive négative (VPN) de la P63 sont de 100%. La spécificité est de 74.42% et la valeur prédictive positive (VPP) est de 59.26%.

Discussion

Comme dans notre série, la plupart des auteurs rapportent une forte expression de la P63 dans la TCG. La faible expression notée dans les ostéosarcomes rejoint celle observée par Lee. L'absence d'expression dans le granulome central à cellules géantes et la dysplasie fibreuse concorde avec les données de la littérature.

Conclusion

L'expression de la P63 peut aider au diagnostic différentiel entre la TCG et les autres tumeurs osseuses riches en cellules géantes surtout lorsqu'il s'agit d'un prélèvement de petite taille. La confrontation avec l'ensemble des données cliniques et radiologiques reste cependant indispensable pour établir un diagnostic précis.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brendan C Dickson, Shu-Qiu Li, Jay S Wunder, Peter C Ferguson, Behnam Eslami, Joel A Werier, Robert E Turcotte et Rita A Kandel: Giant cell tumor of bone express p63. *Modern Pathology* (2008) 21, 369–375
- [2] I. Barthe´le´my, J.-M. Mondie: Tumeurs et pseudotumeurs des maxillaires riches en cellules géantes = Giant cell tumors and pseudogiant cell tumors of the jaws. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*.
- [3] Sophie Chagnon, Christian Vallée, Alain Chevrot, Michel Bléry : tumeur à cellules géantes. *RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale* [31-488-A-10]
- [4] Cheng-Han Lee, Inigo Espinosa, Kristin C Jensen, Subbaya Subramanian, Shirley X Zhu, Sushama Varma, Kelli D Montgomery, Torsten O Nielsen, Matt van de Rijn, Robert B West: Gene expression profiling identifies p63 as a diagnostic marker for giant cell tumor of the bone. *Modern Pathology* (2008) 1–9
- [5] Natalie A. Little, Aart G. Jochemsen: Molecules in focus: P63. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34 (2002) 6–9
- [6] Vincenzo Graziano, Vincenzo De Laurenzi : Role of p63 in cancer development *Biochimica et Biophysica Acta* 1816 (2011) 57–66
- [7] Sabrina Stranoa, Mario Rossib, Giulia Fontemaggia, Eliana Munarriza, Silvia Soddua, Ada Sacchia, Giovanni Blandinoa: From p63 to p53 across p73 *FEBS Letters* 490 (2001) 163-170

- [8] Alea A Mills: p63: oncogene or tumor suppressor?. Current Opinion in Genetics & Development 2006, 16:38–44.
- [9] Ute M. Moll, Susan Erster, Alex Zaika: p53, p63 and p73 ^ solos, alliances and feuds among family members. Biochimica et Biophysica Acta 1552 (2001) 47-59
- [10] Melino, Xin Lu, Milena Gasco, Tim Crook et Richard A. Knight: Functional regulation of p73 and p63: development and cancer Gerry. TRENDS in Biochemical Sciences Vol.28 No.12 December 2003
- [11] Gustavo de la Roza: p63 Expression in Giant Cell–Containing Lesions of Bone and Soft Tissue. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:776–779
- [12] J. Cazejust, R. Campagna , F. Larousserie, J.-L. Drapé: tumeurs à cellules géantes. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-488-A-10]
- [13] Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002
- [14] RE Turcotte, M Isler, J Doyon: tumeur à cellules géantes. Appareil locomoteur, 14.712, 2010, 10p.
- [15] Linden MD: Giant cell lesions of bone and soft tissues: diagnostic value of immunohistochemistry [abstract]. Mod Pathol. 2009;22(suppl 1s):18A.

[16] Jean-Marc Guinebretière, Axel Le Cesne, Cécile Le Péchoux, Gilles Missenard, Sylvie Bonvalot, Philippe Terrier, Daniel Vanel : Ostéosarcome de forme commune. Appareil locomoteur [14-704]

[17] G de Pinieux, C Bouvier, A Brouchet. Enseignement post universitaire : tumeurs et pseudotumeurs osseuses ; 2010

[18] MH Marty, JJ Railhac ; P Bonneville , H Lucot, H Roche; JL Clement. Ostéosarcomes : RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-520-A-20]

[19] Paul Bonneville , Jean-Jacques Railhac. Ostéome ostéoïde, ostéoblastome. Appareil locomoteur 14-712, 2001, 7p

[20] J. Cottalorda, S. Bourelle, O. Vanel, C. Berger, J.L. Stéphan. Les tumeurs osseuses rachidiennes chez l'enfant et l'adolescent. Archives de pédiatrie ; Volume 12, numéro 7 pages 1131-1138 (juillet 2005)

[21] Marie-Paule Chicoisne, Jacques Assoun, Jacques Giron, Jean Jacques Railhac : Ostéome ostéoïde RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-482-A-10]

[22] Sophie Chagnon, Salah Qanadli: Tumeurs osseuses bénignes : ostéoblastome. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique-Maxillofaciale [31-482-B-10]

[23] V. Merzoug, F. Larousserie, E. Pluot, A. Feydy : Chondroblastome. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-486-A-10]

[24] Georges Filipe, Pierre Mary : Chondroblastome. Appareil locomoteur [14-728]

[25] Michel. Forest, Gonzague. De Pinieux: Le chondroblastome et ses pièges diagnostiques. Annales de Pathologie Vol 21, N° 6 - décembre 2001 pp. 468-478

[26] P Lopez, G Nevesny, C Cyteval, M-P Baron, B Granier, Jean-Louis Lamarque : Chondrosarcomes. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-520-A-40]

[27] K. Ennouri, H. Charfi, S. Baccari, L. Tarhouni, H. Jaafoura, H. Bahri : Les chondrosarcomes de la main. Chirurgie de la main, Volume 25, numéro 1 pages 40-47 (février 2006)

[28] Jerbi Omezzine S, Hafsa C, Ben Ghazlan H, Sassi N, Hamza HA et Gannouni A. Une localisation rare du fibrome chondromyxoïde : le calcanéum. J Radiol 2008; 89:897-9.

[29]Daghfous M, Charfi H, Turki M, Maalla R, Baccari S, Tarhouni L. Le fibrome chondromyxoïde. À propos d'une localisation phalangienne du pouce. Chirurgie de la main 2007 ;26 : 159–164.

[30]Tuzuner T, Cukur S, Yazici B, Degirmenci E. Chondromyxoid fibroma of the distal phalanx of the second toe. The Foot 2005;15: 170–172.

[31]Budny Adam M, Ismail A, Osher L.. Chondromyxoid Fibroma. The Journal of Foot and Ankle Surgery 2008: 153-159

[32]Ayadi-Kaddour A, Saïji E, Fénniche S, Braham E, Ismail O, Djilani H, et al. Fibrome chondromyxoïde costal. Revue de chirurgie orthopédique 2007 ; 93 : 84-87.

[33]WU C T, Inwards C Y, O’Laughlin S, Rock MG, Beabout JW, Unni K K. Chondromyxoid fibroma of bone: a clinicopathologic review of 278 cases. Hum Pathol 1998; 29: 438-46.

[34]Eric Mascard, Jean-Marc Guinebretière : Fibrome chondromyxoïde. Appareil locomoteur [14-732]

[35] B. Padovani [a](#), D. Ducreux, T. Benzaken, V. Hofman, A. Grimaud , J. Mouroux ; Tumeurs osseuses de la paroi thoracique ; radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire -Thoracique – Cervicale [32-530-A-10] Doi : 10.1016/S1169-7768(07)42084-7

[36] A. Brygo, X. Leroy, J.-M. Maes, J. Ferri; Tumeurs et pseudotumeurs non odontogènes bénignes des maxillaires ; Médecine buccale [28-550-M-10] Doi : 10.1016/S0000-0000(08)53313-4

[37]Sophie Chagnon , Yves Badachi, Pascal Lacombe : Biologie cellulaire et moléculaire de la dysplasie fibreuse. Annales de Pathologie Vol 21, N° 6 - décembre 2001 pp. 489-498

[38]C. Thomas, J.-F. Émile, J. Donadieu : Histiocytose langerhansienne. Pédiatrie - Maladies infectieuses [4-082-E-10]

[39] F Diard : Granulomes éosinophiles des os. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-518-A-10]

[40]L. Ben Slama, B. Ruhin, A. Zoghbiani : Histiocytose langerhansienne. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale Volume 110, numéro 5 pages 287-289

[41] Pierre Mary, Magali Larrouy, Georges Filipe : Kyste osseux essentiel. Appareil locomoteur [14-784]

[42] Sophie Chagnon, Yves Badachi, Pascal Lacombe : Kyste osseux solitaire. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-490-A-10]

[43] Rodolfo Capanna , Domenico A Campanacci : Ostéofibroblastose de Campanacci. Appareil locomoteur [14-744]

[44] Sophie Chagnon, Christian Vallée, Anita Chevallier, Salah Qanadli, Pascal Lacombe. Tumeurs osseuses bénignes rares ; RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique - Maxillofaciale [31-492-A-10]

[45] Bisceglia M, Cammisa M, Suster S, Colby TV. Erdheim-Chester disease: clinical and pathologic spectrum of four cases from the Arkadi M. Rywlin slide seminars. Adv Anat Pathol 2003;10:160-171.

[46] Julien Haroche , Zahir Amoura, Bertrand Wechsler, Catherine Veyssier-Belot, Frédéric Charlotte, Jean-Charles Piette : Maladie d'Erdheim-Chester. La Presse Médicale Vol 36, N° 11-C2 - novembre 2007 pp. 1663-1668

[47] E. Pluot, V. Merzoug: « Cortical defect » et fibrome non ossifiant.
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique –
Maxillofaciale [31-487-A-10]

[48] K. Siebenrock, M. Cserhati, M. Dutoit, G. U. Exner, F. Hefti, A. Kaelin, G. Jundt, A. von Hochstetter. Le fibrome non ossifiant (FNO). Forum Med Suisse 2007;7:325–327

[49] S. Zizah · M. Benabid · A. Bennani · O. Ammoumri · K. Belkadi · A. Marzouki · F. Boutayeb : Un cas rare d'histiocytofibrome bénin de la cheville. Méd. Chir. Pied (2010) 26:113-116

[50] Barnes L., Everson J.W., Reichart P., Sidransky D. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005

[51] CAMPANACCI M. Bone and soft tissue tumors. Springer-Verlag. Bologne, Vienne, New York. 1986

[52] O. Ricart , JM Guinebretière. Adamantinome ; Encycl Méd Chir, appareil locomoteur, 14-768,2001 , 7p.

[53] M. Ramanoudjame, J.-M. Guinebretière, E. Mascard, R. Seringe, A. Dimeglio, P. Wicart. Existe-t-il un lien entre la dysplasie ostéofibreuse et l'adamantinome ?. Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, Volume 97, numéro 8, pages 850-854 (décembre 2011)

- [54] Hans Marten. Hazelbag, Pancras CW. Hogendoorn. Adamantinome des os longs : revue anatomo-clinique et liens avec la dysplasie ostéofibreuse. Annales de Pathologie, Vol 21, N° 6 - décembre 2001, pp. 499-511
- [55] Alexandre Azria, Johann Beaudreuill, Jean-Pierre Juque, Alain Quillard, Thomas Bardin: Tumeur brune rachidienne révélatrice d'une hyperparathyroïdie secondaire : à propos d'un cas. Rev Rhum [l'ed Fr] 2000 ; 67 : 232-6
- [56] S. Aoune, H. Khochtali, Ch. Dahdouh, A. Turki, M. Mokni, A. Bakir: lésions à cellules géantes des maxillaires révélatrices d'hyperparathyroïdie primaire. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale, Vol 101, N° 2 –mai 2000 p. 86
- [57] Christian Alexandre. La maladie osseuse de Paget et la dysplasie fibreuse. Revue du rhumatisme, Volume 70, numéro 8, pages 631-632 (septembre 2003)
- [58] J. Malghem, B. Vande Berg, F. Lecouvet, B. Maldague. Maladie de Paget. RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Musculosquelettique - Neurologique – Maxillofaciale [31-360-A-10]
- [59] Christian Roux. Maladie de Paget, exploration et surveillance. La Presse Médicale, Vol 34, N° 8 - avril 2005, pp. 608-611
- [60] M. Audran, M.-F. Baslé. Maladie osseuse de Paget. AKOS (Traité de Médecine) [7-0650]

[61] Leflot L, Ducou H, Lenoir M, Ariche-Maman S, Montagne JP. Bonnes pratiques en imagerie dans les tumeurs osseuses. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2005 ; 2: 59–79.

[62] Anract P. Cancers osseux. Paris : John Libbey ; 2007.

[63] Sans N, Loustau O, Despeyroux ML, Vial J. Conduite à tenir devant la découverte d'une tumeur osseuse sur des radiographies : orientation diagnostique, bilan d'extension, suivi post-thérapeutique. JFR 2006; FMC 2 :13-21.

[64]Alaoui Lamrani My Youssef. Aide au diagnostic des tumeurs osseuses des membres chez l'adulte. Thèse de médecine, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2010.