



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+053520101 | +0151151 | +00000000  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 210/19

# LESIONS OSSEUSES KYSTIQUES TRAITÉES PAR DENOSUMAB ( à propos de 04 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/12/2019

PAR

Mme. ZINEB EL AZIME

Née le 24 Novembre 1994 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Denosumab – TCG – RANKL – RANK – Kystique

JURY

M. ELMRINI ABDELMAJID.....	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Traumatologie-orthopédie	
M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM.....	} JUGES
Professeur de Traumatologie-orthopédie	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. EL IDRISI MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie	

# PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS .....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	14
INTRODUCTION.....	10
RAPPEL .....	18
I.ROLE DU TISSUS OSSEUX : .....	19
II.MORPHOLOGIE DU TISSU OSSEUX.....	19
1.Macroscopiquement :.....	19
2.Microscopiquement :.....	22
a.La classification histologique basée sur la disposition des fibres de collagène : .....	22
b.Classification en fonction de son origine embryologique : .....	22
c.Classification selon le moment d'apparition du tissu osseux : .....	23
III.Composition tu tissus osseux :.....	24
1.Matrice extra cellulaire :.....	24
a.Matrice organique :.....	24
b.Matrice inorganique ou fraction minérale : .....	29
2.Cellules osseuses :.....	32
a.Cellules ostéoprogénitrices : .....	32
b.Ostéoblastes :.....	32
c.Ostéocytes :.....	33
d.Ostéoclastes : .....	34
IV.Remodelage osseux.....	35
1.Remodelage osseux et métabolisme phosphocalcique :.....	35
2.Les différentes séquences du remodelage osseux : .....	35
3.Contrôle hormonal et local du remodelage osseux :.....	37

## LES LESIONS OSSEUSES KYSTIQUES

I.Généralité et définition.....	43
II.Etiopathogénie.....	44
III.Classification.....	45
1.Lésions kystiques bénignes :.....	45
a. Primaires :.....	45
b. Secondaires :.....	55
2.Lésions à composante kystique bénignes :.....	59
a. Tumeur brune.....	59
b. Dysplasie fibreuse.....	61
c. Fibrome chondromyxoïde.....	64
d. Chondroblastome.....	66
e. Fibrome non ossifiant.....	70
f. Kyste hydatique osseux.....	73
g. L'histiocytose à cellules de Langerhans :.....	75
h. Ostéomyélite :.....	78
i. Les tumeurs à cellules géantes :.....	79
3.Lésions à composante kystique malignes :.....	84
a. Ostéosarcome :.....	84
b. Chondrosarcome :.....	87
c. Sarcome d'Ewing :.....	90
d. Myelome multiple :.....	93
e. Métastases osseuses :.....	97
TRAITEMENT:.....	98
I.Traitement chirurgical :.....	98
a. Principe d'Enneking :.....	98

b. Traitement conservateur :	99
c. Traitement radical :	101
II. Thérapies adjuvantes :	103
a. Chimiothérapie :	103
b. Radiothérapie :	103
III. Traitement médical :	103
a. Les bisphosphonates :	103
b. Denosumab :	105
METHODE DE RECHERCHE	112
I. Présentation de l'étude :	112
II. Population cible:	112
III. Critères d'inclusion:	112
IV. Critères d'exclusion:	112
V. Modalités de recrutement des patients et recueil des données:	113
VI. But de l'étude :	113
FICHE D'EXPLOITATION	114
I. Données épidémiologiques :	114
II. Données cliniques :	114
III. Données para cliniques :	114
IV. Traitements :	115
LES OBSERVATIONS	116
RESULTAT DE L'ETUDE	144
I. Données anamnestiques :	145
1. L'âge :	145
2. Le sexe :	145
3. Terrain :	145

---

a. Cas N1 :.....	145
b. Cas N2 :.....	145
c. Cas N3 :.....	145
d. Cas N4 :.....	145
4. Motif de consultation : .....	146
a. Douleur :.....	146
b. Tuméfaction :.....	146
c. Impotence fonctionnelle :.....	146
d. Fracture pathologique :.....	146
e. Raideur :.....	146
II. Données de l'examen clinique :.....	146
1. Signes généraux :.....	146
2. Signes physiques :.....	146
a. Tuméfaction :.....	146
b. Amplitudes articulaires :.....	147
c. Autres :.....	147
III. Données Radiologiques : .....	148
1. Radiographie standard :.....	148
2. Tomodensitométrie :.....	148
a. Cas N3 :.....	148
b. Cas N4 :.....	149
3. L'imagerie par résonance magnétique : .....	149
IV. Données anatomopathologiques :.....	150
V. Diagnostic étiologique :.....	150
VI. Traitement :.....	150
1. Chirurgical :.....	150

2. Médical : DENOSUMAB.....	150
a. Bilan et examen pré thérapeutique :.....	151
b. Protocole utilisé :.....	151
c. Présentation utilisée :.....	151
d. Modalités d'administration :.....	151
e. Effets secondaires :.....	152
f. Evolution :.....	152
DISCUSSION.....	154
I. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :.....	155
II. SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :.....	156
1. Examens et bilans pré thérapeutique :.....	156
2. Présentation :.....	156
3. Voie et site d'injection :.....	156
4. Indications et prescriptions :.....	157
a. Dans le cadre de l'ostéoporose :.....	157
b. Dans le cadre de la maladie de Paget :.....	158
c. Prescriptions en cancérologie :.....	159
5. Les principaux effets secondaires de la molécule :.....	160
a. Hypocalcémie :.....	160
b. L'hypersensibilité :.....	163
c. Effets secondaires cutanées :.....	165
d. Fracture atypique du fémur :.....	168
e. L'ostéochimionécrose de la mâchoire :.....	170
f. Récapitulatif des principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés aux résultats de notre série :.....	175
g. PATIENT SOUS DENOSUMAB, LES PRECAUTIONS A PRENDRE :.....	176

III. EVOLUTION DES LESIONS KYSTIQUE SOUS DENOSUMAB :.....	177
1. Action sur la densité minérale osseuse :.....	177
2. Métastases osseuses secondaires :.....	177
3. Ostéoblastome : .....	179
4. Les tumeurs à cellules géantes : .....	179
CONCLUSION .....	183
RESUME .....	186
BIBLIOGRAPHIE.....	192



## LISTE DES ABREVIATIONS

Å	:Ångström
AMM	:Autorisation de mise sur le marché
BMPs	:Bone morphogenetic proteins
BMU	:basic multicellular unit
BSP	:Bone Sialoprotein
CTx	:télopeptide C-terminal
DMO	:Densité minérale osseuse
FCM	:Fibrome chondromyxoïde
FDA	:Food And Drug Administration
FDG	:Fluorodéoxyglucose
FGF	:fibroblastgrowth factor
Fig	:Figure
FREEDOM	:Fracture Reduction of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months
GAG	:Glycosaminoglycans
Gy	:Gray
HAP	:Hydroxyapatite
Ig	:Immunoglobuline
IGF-1	:InsulinGrowth Factor
IL	:Interleukine
IMC	:Indice de masse corporelle
IRM	:L'imagerie par résonance magnétique
KOA	:Kyste osseux anévrysmal

---

KOE	:kyste osseux essentiel
M-CSF	:Macrophage colony-stimulating factor
MRC	:Maladie rénale chronique
Ntx	:télopeptide Nterminal
OCN	:Ostéochimionécrose
OPG	:Ostéoprotégérine
PDGF	:Platelet-Derived-Growth-Factor
PGE2	:Prostaglandines 2
PTH	:Parathormone
RANK	:Receptoractivator of NFkB
RANKL	:ligand to receptoractivator of NFkB
RER	:Réticulum endoplasmique rugueux (RER)
SE	:Sarcome d'Ewing
SREs	:skeletal-relatedevents
TCG	:Tumeur à cellule géante
TDM	:Tomodensitometrie
TEP	:Tomographie à émission de positons
TNF	:tumornécrosis factor

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Os long en coupe sagittale.....	20
Figure 2: Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).....	21
Figure 3 : Agrandissement de plusieurs Ostéons (Systèmes de Harvers) de l'os compact.....	23
Figure 4 : Structure des Protéoglycans.....	26
Figure 5 : Diagramme des événements survenant au cours des phases de la minéralisation. ....	31
Figure 6 : Electro micrographie d'un ostéocyte (×12000) (Cross et Mercer, 1995) ..	34
Figure 7 : Ostéoclaste .....	34
Figure 8 : Les étapes du remodelage osseux.....	37
Figure 9 : L'ostéoprotégérine, OPG : un récepteur leurre qui inhibe les ostéoclastes	40
Figure 10 : RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes .....	41
Figure 11 : Radiographie standard du KOE.....	46
Figure 12 : IRM d'un KOE.....	46
Figure 13 : Artériographie d'un KOE .....	47
Figure 14 : Kyste osseux simple. ....	48
Figure 15 : Radiographie d'un Kyste anévrysmal .....	49
Figure 16 : IRM d'un kyste anévrysmal .....	50
Figure 17 : Aspect macroscopique d'un kyste anévrysmal.....	51
Figure 18 : aspect microscopique du kyste anévrysmal .....	51
Figure 19 : Ganglion intraosseux à la radiographie standard. Grande .....	53
Figure 20 : IRM montrant un kyste ganglionnaire en hyper signal T2. ....	53
Figure 21 : kyste ganglionnaire. ....	54

Figure 22 : Lésion lucide de la touffe terminale .....	55
Figure 23 : Géode ou kyste ostéoarthrotique (radiographie standard).....	57
Figure 24 : Aspect macroscopique d'un kyste ostéoarthrotique.....	57
Figure 25 : Radiographie standard des tumeurs brunes .....	60
Figure 26 : Tumeur brune : (A) aspect macroscopique (B) Aspect microscopique. ...	61
Figure 27 : Dysplasie fibreuse bilatérale de l'extrémité supérieure du fémur .....	63
Figure 28 : Dysplasie fibreuse (microscopique). .....	63
Figure 29 : Caractéristiques radiologiques du fibrome chondromyxoïde.....	65
Figure 30 : Fibrome chondromyxoïde. Une masse charnue bien circonscrite a remplacé l'os.....	65
Figure 31 : Caractéristiques microscopiques du fibrome chondromyxoïde. ....	66
Figure 32 : Caractéristiques Radiologiques du chondroblastome.....	68
Figure 33 : Histologie du chondroblastome. ....	69
Figure 34 : Fibrome non ossifiant. Caractéristiques radiologiques.....	71
Figure 35: fibrome non ossifiant (macroscopie). ....	72
Figure 36 : Figure : fibrome non ossifiant Microscopique .....	73
Figure 37: Radiographie standard du bassin de face .....	74
Figure 38: Histiocytose à cellules de Langerhans (granulome éosinophile).....	77
Figure 39: Histiocytose à cellules de Langerhans (granulome éosinophile).....	78
Figure 40: Ostéomyélite : aspect radiologique .....	79
Figure 41: radiographie standard .....	81
Figure 42: IRM du genou .....	82
Figure 43: Tumeur à cellules géantes (Macro.) .....	83
Figure 44 : Aspect microscopique des TCG. ....	83
Figure 45 : Ostéosarcome. Aspect Radiologique. ....	85
Figure 46: Ostéosarcome (Macro.). Fémur distal .....	86
Figure 47: Ostéosarcome (histopathologie).....	87

Figure 48: Caractéristiques radiologiques du chondrosarcome.....	89
Figure 49: Aspect macroscopique.....	90
Figure 50: Histologie du chondrosarcome .....	90
Figure 51: Caractéristiques radiologique du sarcome d'Ewing.....	92
Figure 52 : Aspect microscopique du sarcome d'Ewing .....	93
Figure 53: le myélome multiple : Radiologie .....	96
Figure 54: Aspect microscopique du myélome multiple .....	96
Figure 55: Cancer métastatique, caractéristiques radiologie.....	97
Figure 56: Types de résection selon Enneking.....	99
Figure 57: Régulation du remodelage osseux (A). Mode d'action des Ac anti RANKL, Denosumab, et les bisphosphonates.....	107
Figure 58 : Le Prolia .....	108
Figure 59: Xgéva 120mg .....	108
Figure 60: Radiographie de l'avant pied droit montrant des lésions du 5eme MT et 4eme MT (étoile) .....	117
Figure 61: Radiographie de l'avant pieds après la chirurgie : curetage-comblement par le ciment avec renforcement par deux broches. ....	118
Figure 62: Radiographie de la main gauche face+profil.....	120
Figure 63: radiographie du genou gauche montrant une lésion ostéolytique de l'extrémité supérieure du tibia.....	120
Figure 64: Radiographies avant le début du traitement par Denosumab .....	123
Figure 65: Radiographies des deux mains et des deux genoux face .....	123
Figure 66: Radiographie standard des deux mains et genoux .....	124
Figure 67: radiographies standards du bassin et du fémur face et profil.....	127
Figure 68: Radiographies du bassin et fémur face.....	129
Figure 69: Radiographies du bassin face et jambe profil. ....	130
Figure 70: Radiographie jambe face et profil.....	130

Figure 71: Radiographie du bassin .....	131
Figure 72: Radiographies du bassin face et jambe face+ profil.....	131
Figure 73: Radiographie standard de la cheville droite face et profil.....	134
Figure 74: TDM de la cheville droite montrant une lésion hypo dense homogène bien limitée.....	134
Figure 75: Radiographie de la cheville avant le début du traitement .....	136
Figure 76: Radiographies standard de la cheville droite face et profil .....	136
Figure 77: Radiographie de la cheville face et profil .....	137
Figure 78: CT Image scout de la cheville gauche.....	140
Figure 79: IRM cheville gauche .....	141
Figure 80: Evolution sous Denosumab : (A) avant le Denosumab (B) après Denosumab.....	179
Figure 81:Une tomодensitométrie d'une femme atteinte d'une tumeur à cellules géantes de l'os iliaque gauche (a) Janvier 2017 (b) Aout 2017 .....	181

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la formation osseuse .....	38
Tableau 2 : Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la résorption osseuse par contrôle du Ratio RANKL/OPG.....	42
Tableau 3: Tuméfactions : localisation et caractéristiques.....	147
Tableau 4: Les différents aspects retrouvés sur la radiographie standard .....	148
Tableau 5 : Résultat de L'IRM initiale .....	149
Tableau 6 : Voie et site et nombre d'injection du Dénosumab.....	151
Tableau 7 : Evolution des lésions sur les radiographies standards.....	153
Tableau 8: Modalités d'administration du Denosumab dans notre série.....	157
Tableau 9: Traitement de la maladie de Paget.....	159
Tableau 10: Taux de survenue d'hypocalcémie selon les données de la littérature	162
Tableau 11: Taux de survenue de réactions allergiques selon les données de la littérature .....	164
Tableau 12: Les effets secondaires cutanés selon les données de la littérature.....	166
Tableau 13: La douleur selon les études de la littérature.....	169
Tableau 14: Etudes cliniques des OCN sous Denosumab et bisphosphonate .....	173

# INTRODUCTION



Les lésions kystiques touchant l'os sont des dystrophies osseuses se présentant sous forme d'une cavité uni ou pluriloculaire fragilisant l'os.<sup>1</sup>Cette dystrophie est le résultat d'une violation du métabolisme interstitiel associée à des phénomènes d'adaptation cellulaire.

Les lésions kystiques sont souvent rencontrées dans les pseudo-tumeurs osseuses, dont la présentation clinique et radiologique est très évocatrice d'une tumeur bien qu'aucune ne renferme de prolifération anormale de lignée cellulaire, mais également dans les tumeurs osseuses proprement dites, bénignes plus que malignes qui se caractérisent par la prolifération anormale d'une ou plusieurs lignées cellulaires constituant le tissu osseux.<sup>2</sup>Ces lésions peuvent se révéler par des déformations osseuses, des douleurs, des fractures pathologiques et par l'apparition de zones d'ajustement qui peuvent retentir sur la qualité de vie des patients, D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce et adéquate.

En comprenant la physiologie du tissu osseux et du remodelage osseux et le son mécanisme physiopathologique, plusieurs thérapeutiques contre ces dystrophies osseuses ont vu le jour.

Parmi ces thérapeutiques on retrouve le Dénosumab qui est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL (ligand du récepteur RANK) situé à la surface des ostéoclastes empêchant leurs activation, inhibant ainsi la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et donc diminuer la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Le Dénosumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Il s'agit du Prolia® qui fut approuvé pour la première fois par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement des femmes ménopausées avec ostéoporose à risque élevé de fracture en 2010 après une étude intitulée Réduction de la fracture du dénosumab chez les

patients atteints d'ostéoporose tous les 6 mois« Fracture Reduction of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) »<sup>3</sup> , et du Xgéva® dont l'AMM date de 2011<sup>4-5</sup>.

De nouvelles indications pour le Dénosumab ont été approuvées par la suite:

- le traitement de l'ostéopénie chez les patients atteints du cancer de la prostate ou du sein sous hormonothérapie au mois de septembre 2011.
- le traitement de l'ostéoporose chez l'homme associée à des risques de fractures le 21 septembre 2012.
- le traitement des adultes et des adolescents porteurs de tumeurs osseuses à cellules géantes non résecable ou lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner des complications graves en 2013.<sup>6</sup>
- Réduction des événements liés au squelette « skeletal-related events (SREs) dans les maladies osseuses métastatiques : les fractures osseuses, fractures pathologiques, chirurgie osseuse ou compression médullaire, produisant une douleur intolérable, des hospitalisations prolongées et une augmentation de la mortalité.<sup>7</sup>

# RAPPEL

## **I. ROLE DU TISSUS OSSEUX :**

Le tissu osseux revêt une importance capitale pour l'organisme tant sur le plan biomécanique que sur le plan métabolique.

Ce tissu hautement spécialisé est caractérisé par sa dureté et son apparente rigidité. C'est une structure dynamique en perpétuel remaniement: Continuellement produit par les ostéoblastes, modifiée par les ostéocytes et détruit par les ostéoclastes. Il est capable de s'auto réparer, d'adapter sa masse, sa forme, et ses propriétés intrinsèques à des modifications d'ordre biomécanique, de supporter une activité physique tout au long de la vie sans pour autant se fracturer ou être source de douleur.

Il est le support mécanique essentiel du squelette, permet la locomotion, transmet les forces issues de la contraction musculaire d'une partie du corps à une autre pendant le mouvement et assure la protection des organes internes.

Enfin, il joue un rôle extrêmement important dans le maintien de l'homéostasie car il est un réservoir métabolique de sels minéraux, en particulier de calcium et contribue ainsi à la régulation de la composition du fluide extracellulaire via le calcium ionisé.

## **II. MORPHOLOGIE DU TISSU OSSEUX**

### **1. Macroscopiquement :**

Les os longs comme l'humérus, le fémur ou le tibia, servent classiquement de modèle pour décrire la structure des os. Un os long typique chez l'adulte est constitué d'une partie centrale cylindrique appelée diaphyse, et de deux extrémités élargies et arrondies appelées épiphyses, couvertes de cartilage articulaire. Des régions coniques, appelées métaphyses, connectent la diaphyse à chaque épiphyse.

La forme particulière des os longs leur confère la capacité de résister aux forces de tension, de traction et de cisaillement.

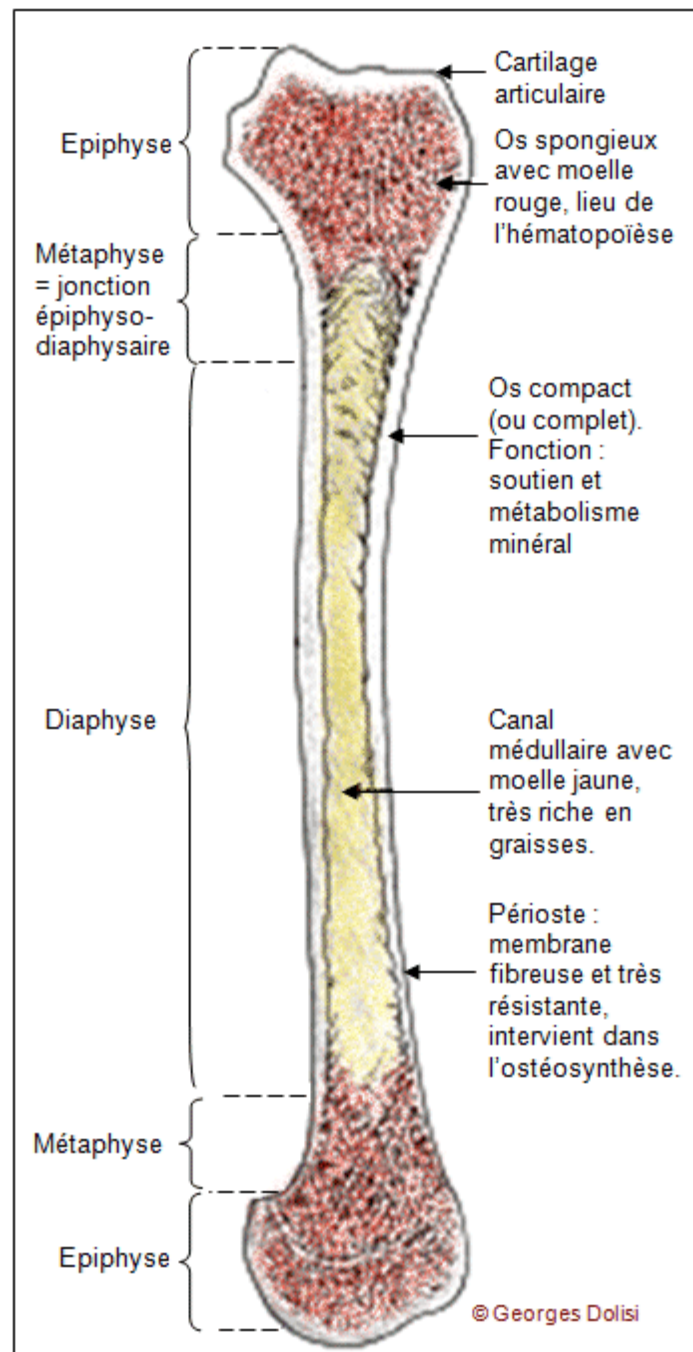


Figure 1 : Os long en coupe sagittale<sup>8</sup>

On distingue l'os cortical ou compact et l'os trabéculaire ou spongieux, l'ensemble étant entouré d'une enveloppe externe, le périoste, sauf au niveau du cartilage articulaire et aux endroits d'insertion de tendons et de ligaments. La classification en os cortical et trabéculaire est basée sur le degré de porosité :

- 5 à 30 % pour l'os cortical qui constitue surtout la « paroi » compacte de la diaphyse des os longs
- 30 à 90 % pour l'os trabéculaire situé surtout au centre de la diaphyse et dans les régions métaphysaire et diaphysaire, ainsi que dans les os courts et plats.
- 

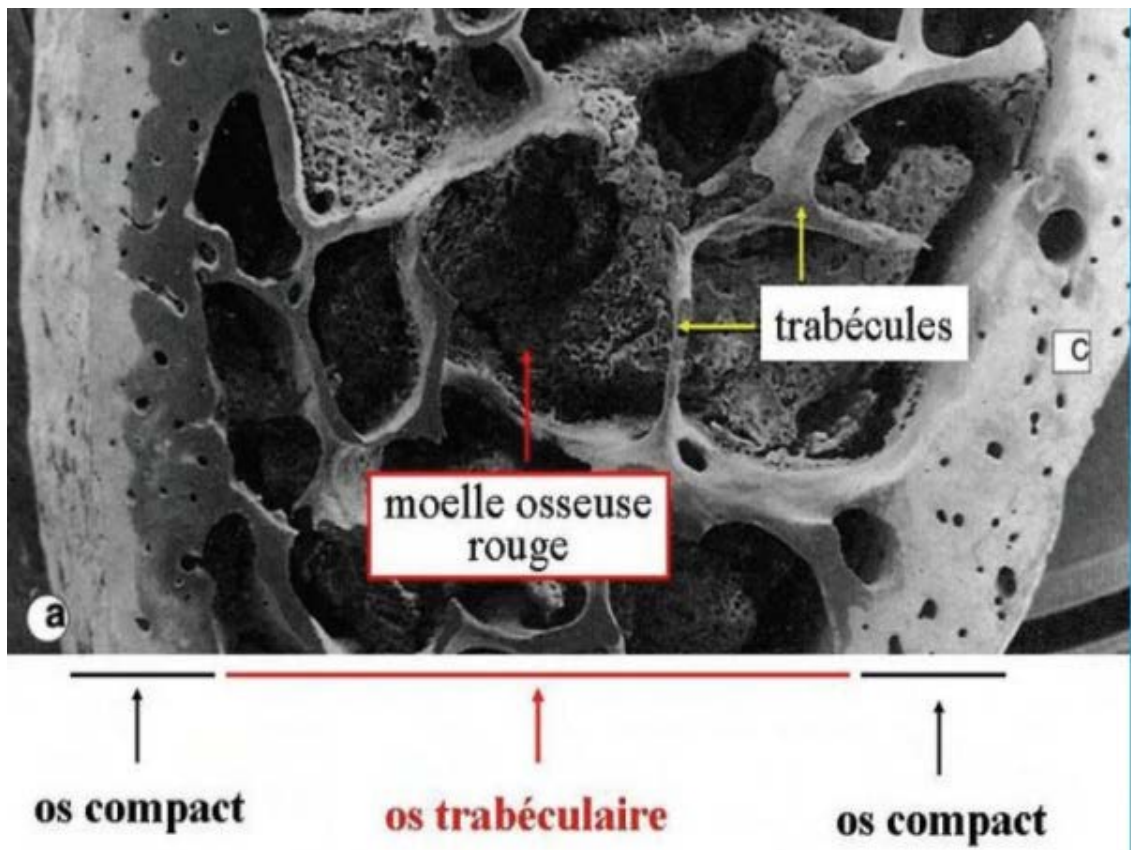


Figure 2: Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).<sup>9</sup>

## **2. Microscopiquement :**

On peut classer le tissu osseux de différentes manières :

### **a. La classification histologique basée sur la disposition des fibres de collagène :**

- **L'os fibreux réticulé (wovenbone) ou os immature :**

Les fibres de collagène allongées sont dispersées sans organisation particulière dans la matrice. Cet os est de faible résistance mécanique. Ex : chez le fœtus ou lors de la réparation des fractures.

- **L'os fibreux fasciculé (bundle bone) :**

Les fibres de collagène de ce tissu osseux s'entremêlent avec celles des ligaments et des tendons qui s'y attachent. Ex : os de l'alvéole dentaire.

- **L'os lamellaire (lamellarbone) ou os mature:**

Les fibres de collagène sont déposées en lamelles concentriques pour former les ostéones. Au sein d'une lamelle, les fibres sont parallèles entre elles mais forment des angles variables proches de 90° avec les fibres des lamelles adjacentes. Ce type d'os est mécaniquement résistant.

### **b. Classification en fonction de son origine embryologique :**

- **Os endochondral:**

L'élaboration du tissu osseux commence par une ébauche cartilagineuse qui se calcifie et qui sera progressivement détruite et remplacée par du tissu osseux. L'ossification endochondrale forme essentiellement de l'os spongieux. Elle intervient dans la formation des os longs.

- **Os membraneux :**

Élaboration directe de tissu osseux à partir des tissus mésenchymateux environnants. C'est le mode de formation des os plats.

### c. Classification selon le moment d'apparition du tissu osseux :

- **Primaire :**

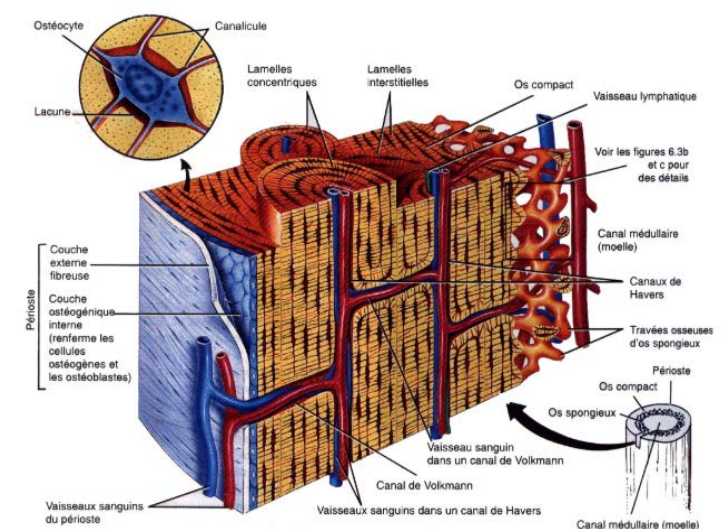
Tissu osseux fibreux réticulé formé durant l'embryogenèse. Il est mécaniquement moins résistant que les tissus osseux secondaire et tertiaire

- **Secondaire :**

Ou de renouvellement : durant la vie embryonnaire, l'os primaire va être rongé par les ostéoclastes et en partie remanié de manière à obtenir un tissu osseux où les fibres de collagène sont d'avantage orientées.

- **Tertiaire :**

Après la naissance, l'os secondaire va à son tour être remodelé. C'est à ce moment qu'apparaissent les systèmes haversiens, consistant en une multitude de canaux parallèles creusés dans l'os secondaire et comblés en partie par des lamelles concentriques d'os. Ces systèmes haversiens sont alignés parallèlement au grand axe de l'os et répartissent de manière efficace les tensions et les pressions affectant le tissu osseux, soumis à d'importantes contraintes mécaniques.



**Figure 3 : Agrandissement de plusieurs Ostéons (Systèmes de Harvers) de l'os**

[compact<sup>10</sup>](#)



### III. Composition tu tissus osseux :

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé composé d'une substance organique minéralisée. Il comprend une matrice osseuse, constituée d'une fraction organique et d'une fraction minérale, qui confère à l'os sa dureté et sa résistance, ainsi que des cellules osseuses des lignées ostéoblastiques et ostéoclastiques

#### 1. Matrice extra cellulaire :

La matrice extracellulaire occupe entre 92 et 95 % du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (30 %) et inorganique (70 %).<sup>11</sup> La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation.<sup>12</sup>

##### a. **Matrice organique :**

La matrice organique représente 30% de la masse osseuse et forme ce que l'on appelle l'ostéoïde ou substance pré osseuse. Les principales classes de macromolécules qui la composent forment la substance fibrillaire et la substance inter fibrillaire.

##### • **La substance fibrillaire :**

Représente 90% de la matrice organique, elle contient des protéines fibreuses structurales (collagène et élastine) ou adhérentes (fibronectine)

##### ○ **Collagène :**

Essentiellement le Collagène Type 1 .Appelé aussi Collagène fibrillaire. C'est glycoprotéine fibreuse, rigide, formant une triple hélice (2 chaînes  $\alpha 1$  et une chaîne  $\alpha 2$ ) d'une longueur de 3000 Å et de 50 Å de diamètre. Ces chaînes sont synthétisées par le Réticulum endoplasmique rugueux (RER) de l'ostéoblaste et vont subir ensuite des hydroxylations et glycosylations avant de former le triple hélice.

Ces fibrilles sont exocytées et s'accumulent d'abord en amas grossiers de fibres dans l'os embryonnaire fibreux. Par la suite, elles seront hydrolysées par les ostéoclastes pour être remplacées par des fibres plus régulières synthétisées par des ostéoblastes plus spécialisés. Ce processus conduit à la formation d'os lamellaire.

Ce réseau fibreux et sa disposition particulier favorise la minéralisation par la fixation, de cristaux d'hydroxyapatite sur les fibres de collagène qui confèrent au tissu osseux sa dureté.

La disposition de ces fibres est assurée essentiellement par le cytosquelette des ostéoblastes qui influence la vitesse et les sites d'assemblage des fibrilles. En outre, les ostéoblastes exercent une tension sur la matrice.

Par exemple, dans l'os lamellaire, les fibrilles seront organisées en feuillets où elles sont parallèles entre elles mais perpendiculaires aux fibrilles des plans directement adjacents. C'est l'orientation des fibrilles de collagène qui confère à l'os la capacité de résister aux forces de tension.

- **La substance inter fibrillaire :**

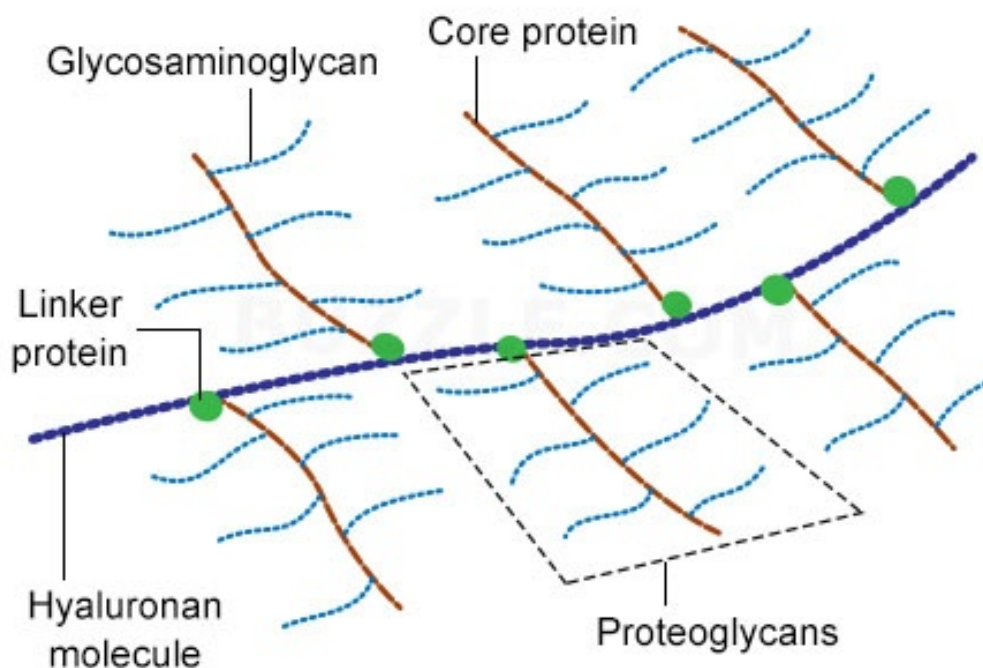
Occupent (10 %) de la matrice organique<sup>13</sup>, englobant les glycosaminoglycans (GAG) et protéoglycans, des petites protéines non collagéniques comme l'ostéopontine, l'ostéonectine, l'ostéocalcine et les sialoprotéines osseuses ainsi que des lipides en petites quantités. Dans le tissu osseux, ces molécules peuvent induire ou inhiber la minéralisation.

- **Les glycosaminoglycans et les protéoglycans :**

Les GAG sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées composées d'unités di saccharidiques répétitives. A l'exception de l'acide hyaluronique, tous les GAG sont liés de façon covalente à une protéine pour former les protéoglycans. Ces molécules, dotées d'un grand pouvoir osmotique, attirent et retiennent l'eau et forment des gels fortement hydratés. La phase aqueuse de ces

gels permet la diffusion rapide des nutriments, des métabolites et des hormones entre le sang et les cellules du tissu, ainsi que la migration cellulaire. Cependant, dans le tissu osseux, la phase aqueuse sera rapidement remplacée par les minéraux qui vont durcir la matrice. Les phénomènes de diffusion seront donc fortement amoindris.

Enfin, certains protéoglycans peuvent être associés à la membrane plasmique où ils jouent un rôle de corécepteur dans l'initiation de la réponse cellulaire à certains facteurs hormonaux et locaux qui influencent directement ou indirectement l'ostéogenèse



**Figure 4 : Structure des Protéoglycans<sup>14</sup>**

- Les petites protéines conjuguées :

Fibronectine :

Joue un rôle dans l'adhérence cellule-matrice

Ostéopontine :

Se lie aux ostéoclastes pour faciliter leur adhésion à la matrice

Ostéocalcine :

Riche en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique et liée aux cristaux de la phase minérale.

Synthétisée par les ostéoblastes, elle attire et active les ostéoclastes et joue donc un rôle dans le renouvellement osseux

Ostéonectine :

Appelée également BM-40 est une glycoprotéine synthétisée par les ostéoblastes, est en concentration élevée dans la matrice extracellulaire où elle se lie fortement au collagène et à l'hydroxyapatite. L'Ostéonectine semblerait fournir des sites qui permettraient la croissance des cristaux et leur ancrage à la matrice osseuse.

Les sialoprotéines osseuses BSP :

C'est une glycoprotéine non collagénique isolée initialement, sous forme de fragments de l'os cortical bovin et décrite par la suite sous sa forme entière. Elle est très abondante dans l'os, la dentine et le cartilage minéralisé, exprimée en abondance dans les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les chondrocytes hypertrophiques.<sup>15</sup>

L'expression de la BSP est régulée par de multiples facteurs : Elle est stimulée par la dexaméthasone dans les préostéoblastes en phase de réplication et au contraire inhibée par la vitamine D<sup>3</sup><sup>16</sup>. Par ailleurs la PTH augmente l'expression de la BSP et chez l'humain.<sup>17</sup>

Kim et Sodek ont proposé que la liaison de la BSP à la surface des ostéoblastes et ostéoclastes est régulée par les œstrogènes<sup>18</sup>. La BSP constitue un marqueur dont la réponse à la carence en E2 est parmi les plus précoces.

Autres molécules telles que l'IGF-1 («InsulinGrowth Factor»)<sup>19</sup>, les PGE2 (Prostaglandines 2)<sup>20</sup>, le PDGF («Platelet-Derived-Growth-Factor»<sup>21</sup>, l'interleukine 11 stimulent l'expression du gène de la BSP.

la BSP est capable de se lier à différentes composantes de la matrice extracellulaire ainsi qu'aux cellules, par les intégrines  $\alpha\beta3$  ou  $\alpha\beta5$ <sup>22</sup>. Dans la matrice, elle se lie au collagène, à l'hydroxyapatite et aux métalloprotéinasesmatricielles.Ces interactions sont en accord avec un rôle primordial de la BSP dans la minéralisation.

- **Les collagénases**
- **Implications dans les pathologies et lésions osseuses :**

L'excrétion urinaire et les taux plasmatiques ou sériques de certaines de ces molécules non collagéniques, localisées uniquement au niveau de l'os ont un intérêt clinique certain pour évaluer le turnover osseux.

En outre, l'ostéoblaste et ses précurseurs sécrètent des molécules régulatrices de l'ostéoclastogenèse comme l'ostéoprotégérine (OPG), des cytokines dont RANKL (ligand to receptoractivator of NFkB)<sup>23</sup>, des facteurs de stimulation de colonies de macrophages (M-CSF),<sup>24</sup> des tumornécrosis factor (TNF) et des interleukines (IL-1, IL-6, IL-11) <sup>25 26</sup>

Ces facteurs jouent un rôle majeur dans le contrôle de la différenciation des ostéoclastes et dans la résorption ostéoclastique. Par exemple, le facteur RANK-L se lie au récepteur RANK présent sur la membrane des cellules de la lignée ostéoclastique et par ce biais induit la formation et la différenciation des ostéoclastes et stimule l'activité des ostéoclastes matures. La disponibilité

biologique de RANK-L dans le microenvironnement osseux est contrôlée par l'ostéoprotégérine(OPG), un récepteur « piège », produit également par les cellules de la lignée ostéoblastique : OPG capture RANK-L, l'empêchant de se fixer à RANK, freinant ainsi l'ostéoclastogenèse.<sup>27</sup>

**b. Matrice inorganique ou fraction minérale :**

L'os est un réservoir métabolique de sels minéraux qui, durant la croissance, prendront progressivement la place de l'eau au cours de la minéralisation de la substance ostéoïde néoformée. Chez l'adulte, la composition osseuse est, par rapport au poids de l'échantillon, de 30 % de matrice organique, de 70 % de matière inorganique et de 9% d'eau<sup>28</sup>.

Si l'on traite un fragment d'os avec un acide faible ou des agents chélateurs, les sels minéraux seront éliminés.

L'os conserve alors sa forme et partiellement son organisation générale mais devient mou et flexible. Par contre, si l'on extrait la matrice organique, l'os garde sa forme et organisation, mais il devient cassant comme de la porcelaine<sup>29</sup>

Les sels minéraux les plus abondants sont le calcium (27 %) et le phosphore (12 %) dans un ratio égal à 1,66.

Les origines du calcium sont multiples: dans le plasma, la concentration globale de calcium est de 10 mg/dl ou 2,5 mM. Le calcium se trouve soit sous une forme non diffusible (40 %) liée à des protéines spécifiques, soit sous une forme diffusible (60%), libre ou complexé. Le calcium libre (5 mg/dl ou 1,5 mM) migre rapidement vers les espaces interstitiels, notamment dans la matrice osseuse, ou sa concentration sera sensiblement la même que dans le plasma.<sup>30</sup>

Dans le compartiment intracellulaire, le calcium se trouve dans sa majeure partie liée à des protéines Ca<sup>2+</sup> binding ou stocké dans des granules mitochondriaux. Le Ca<sup>2+</sup> libre étant cytotoxique, un taux cytoplasmique très bas est maintenu grâce à des symports Na<sup>+</sup>- Ca<sup>2+</sup> et des pompes ATPasiques Mg<sup>2+</sup>- Ca<sup>2+</sup>. Le phosphate a, quant à lui, une origine essentiellement plasmatique.

- **Minéralisation osseuse :**

La minéralisation osseuse se déroule en deux étapes indissociables :

- **1<sup>er</sup> phase : La sécrétion de la matrice ostéoïde en bande :**

La cellule produit 2  $\mu\text{m}^3$  de matrice/jour qui s'accumule couche après couche pour former une bande définitive de 10 à 15  $\mu\text{m}$ . Les fibres de col collagène sont orientées en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice et des contraintes mécaniques.

- **2<sup>eme</sup> phase : La minéralisation proprement dite :**

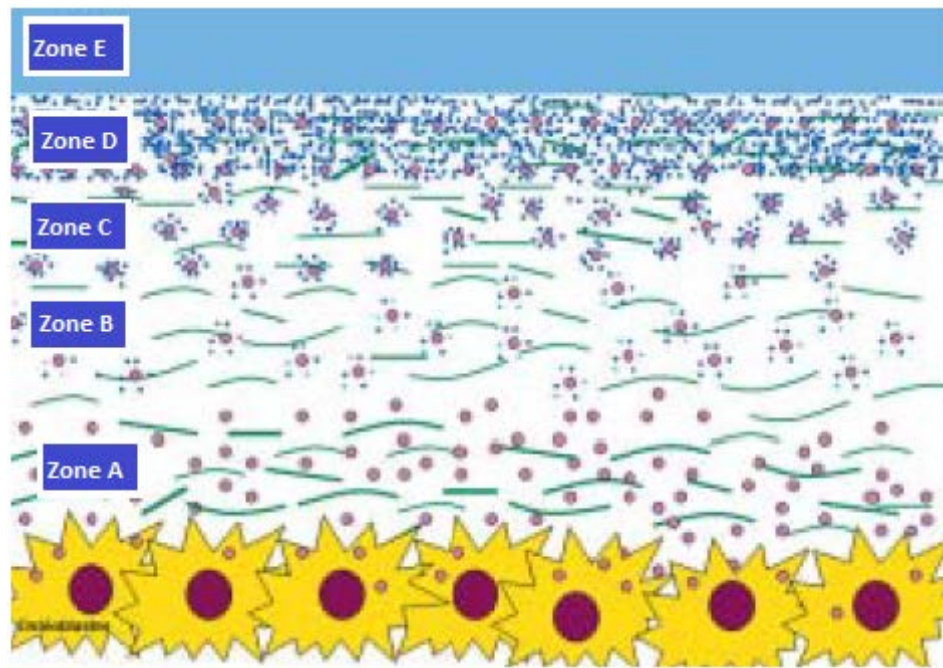
La présence de sels minéraux dans la matrice ostéoïde et plus particulièrement de calcium et d'hydroxyde de phosphate confère à l'os sa dureté et sa rigidité, ces derniers précipitent pour former des cristaux d'hydroxyapatite (HAP) thermodynamiquement stables. Ces cristaux se fixent entre et sur les fibres de collagène assurant ainsi la minéralisation de l'ostéoïde.

La configuration tridimensionnelle de l'HAP confère une surface d'échange énorme entre le cristal d'HAP et le liquide interstitiel estimée à 2m<sup>2</sup> par gramme de cristal.<sup>31</sup>

Cependant, la formation des cristaux d'HAP n'est possible que si les concentrations en ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4$  atteignent un certain seuil. Pour atteindre ce seuil, plusieurs facteurs interviennent :<sup>32</sup>

L'Ostéocalcine, petite protéine présente dans l'ostéoïde, capte des ions  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaires, dont la concentration locale augmente.

L'Ostéoblastes génère des vésicules matricielles riches en phosphatases alcalines qui entraînent l'accumulation de  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{PO}_4^-$ , et en pyrophosphatases qui clivent les ions  $\text{PO}_4^-$  à partir de molécules plus grosses. Ces vésicules bourgeonnent au niveau du pôle apical de l'ostéoblaste et se déposent dans la matrice.



**Figure 5 : Diagramme des événements survenant au cours des phases de la minéralisation.<sup>33</sup>**

**Zone A :** exocytose de vésicules matricielles par les ostéoblastes  
**Zone B :** fixation de cristaux d'hydroxyapatite sur les vésicules matricielles  
**Zone C :** extension des foyers de inéralisation par accrétion des sels minéraux  
**Zone D :** confluence des zones minéralisées  
**Zone E :** minéralisation terminée

#### ○ Implication clinique

Des altérations dans l'ordre de déroulement des séquences de minéralisation conduit à des changements quantitatifs et qualitatifs de la masse osseuse. Si la première phase de minéralisation, notamment la synthèse d'ostéoïde, ne se déroule pas correctement, l'ostéoclasie n'est pas contrebalancée par l'ostéoformation. Il y aura donc une réduction quantitative de la masse osseuse par unité de volume. L'os présent est normalement constitué mais en quantité insuffisante. On parlera d'ostéopénie quantitative. Ce phénomène est observé notamment dans le syndrome de Cushing et en cas d'ostéoporose. Si c'est la phase de minéralisation qui connaît un déroulement anormal, l'os ne sera pas correctement minéralisé. Il sera donc « mou » et mécaniquement peu résistant. Cette ostéopénie qualitative survient notamment en cas d'hyperparathyroïdie secondaire rénale ou nutritionnelle.<sup>34</sup>



## **2. Cellules osseuses :**

Il existe quatre principaux types de cellules osseuses :

- Les cellules ostéoprogénitrices.
- Les ostéoblastes.
- Les ostéocytes.
- Les ostéoclastes.

### **a. Cellules ostéoprogénitrices :**

Les cellules ostéoprogénitrices dérivent des cellules mésenchymateuses primitives et peuvent se différencier en cellules plus spécialisées formant l'os : les ostéoblastes et les ostéocytes.

Dans l'os mature, où le taux de renouvellement est faible, les cellules ostéoprogénitrices apparaissent petites et fusiformes, ressemblant à des fibroblastes. Apparemment quiescentes, ces cellules recouvrent les surfaces osseuses.

On les appelle également « restingosteoblast » ou « endostealliningcells ».

### **b. Ostéoblastes :**

Elles représentent les cellules fondamentales du tissu osseux, cellules arrondies qui dérivent des cellules ostéoprogénitrices. Les ostéoblastes se caractérisent par la présence d'un réticulum endoplasmique rugueux et d'un appareil de Golgi très étendu responsable d'un point de vue histologique de leur basophilie cytoplasmique.

Elles sont en effet constamment engagés, dans les phases de formation osseuse, dans la synthèse des composants moléculaires qui constitueront à la fois les fibres et les glycoprotéines de la matrice.<sup>35</sup>

### c. Ostéocytes :

Durant la synthèse de la matrice, une large part des ostéoblastes meurent, d'autres retournent à un état de repos, principalement sur les surfaces osseuses, d'autres encore sont emprisonnés dans la matrice qu'ils ont synthétisée.

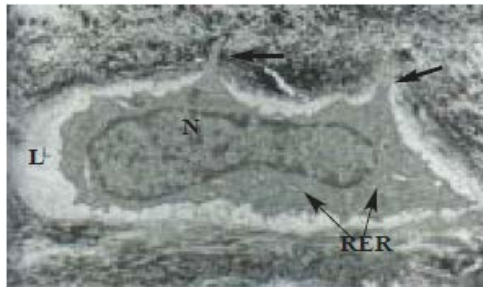
Dans ce dernier cas, ils portent le nom d'ostéocytes et sont logés dans une lacune ménagée dans la matrice appelés l'ostéoplaste. Le corps humain adulte possède environ 42 milliards d'ostéocytes.

Ce sont les cellules les plus fréquemment trouvées dans le tissu osseux mature et peuvent vivre aussi longtemps que l'organisme lui-même, elles ont une demi-vie moyenne de 25 ans et sont incapables de se diviser<sup>36</sup>. Les ostéocytes communiquent entre eux et avec les ostéoblastes par l'intermédiaire de très longs et très fins prolongements cellulaires abrités dans des canalicules creusés dans le tissu osseux.

Bien que son activité métabolique soit moindre par rapport à l'ostéoblaste, l'ostéocyte conserve un important appareil de Golgi ainsi que quelques citernes de RER. Ceci suggère que les ostéocytes sont essentiels pour le renouvellement continu de la matrice organique de la zone périostéocytaire.

De plus, en microscopie électronique, on distingue, juste en périphérie de la lacune, un tissu osseux péri lacunaire, de faible densité contenant moins de fibres de collagène mais plus de matrice minérale amorphe que le tissu osseux normal.

Sous l'action de la parathormone et de la vitamine D, les ostéocytes résorbent cette matrice plus labile, au cours d'un processus appelé l'ostéolyse ostéocytaire. Inversement, sous l'influence de la calcitonine, il y aura stockage de calcium au niveau de cette même matrice péri lacunaire. Ces mécanismes assurent l'homéostasie du calcium dans le plasma.

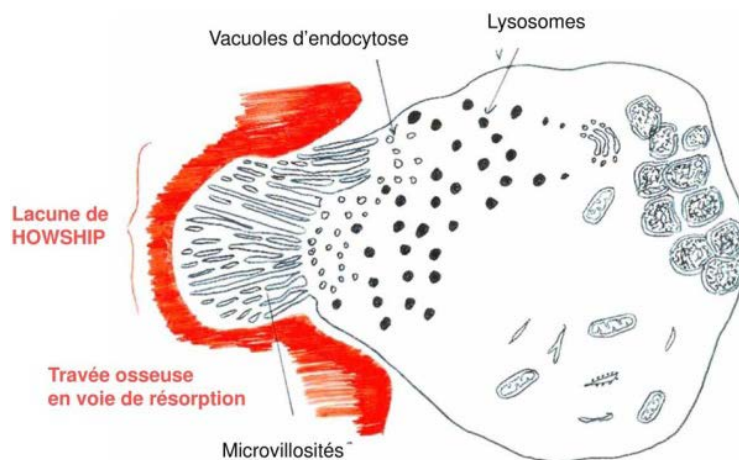


**N** : Noyau  
**RER** : réticulum endoplasmique rugueux  
**L** : Logette entourant l'ostéocyte  
 --- > : Prolongement cytoplasmiques  
 disposées dans des canalicules creusées  
 dans l'os.

**Figure 6 : Electro micrographie d'un ostéocyte (×12000) (Cross et Mercer, 1995)**

#### d. Ostéoclastes :

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, plurinucléées dérivant des monocytes sanguins. Ces cellules sont polarisées : les noyaux se trouvent à l'opposé de la surface osseuse tandis que la zone en contact avec la matrice osseuse développe des dendrites, ce qui d'une part augmente la surface de contact entre l'ostéoclaste et le tissu osseux et d'autre part confine les changements de pH à une zone bien précise: les lacunes de Howship. Ils réalisent l'ostéoclasie, c'est à dire la résorption du tissu osseux. Ils sécrètent en effet des acides organiques tels des citrates et des lactates qui assurent la dissolution des minéraux osseux ainsi que des hydrolases acides qui digèrent la matrice organique.



**Figure 7 : Ostéoclaste<sup>37</sup>**

## **IV. Remodelage osseux**

### **1. Remodelage osseux et métabolisme phosphocalcique :**

L'homéostasie phosphocalcique fait référence à l'ensemble des mécanismes biologiques permettant de réguler et de maintenir constante la calcémie et la phosphatémie, et ce par un équilibre entre d'une part les apports en calcium et phosphore dont la seule source est l'alimentation et d'autre part les mécanismes mis en jeu dans l'organisme pour faciliter leur absorption et leur élimination. Le tissu osseux joue un rôle fondamental dans cet équilibre. En effet, ce dernier permet de stocker le calcium et le phosphore et de les mettre à disposition en fonction des besoins par l'intermédiaire du remodelage osseux.

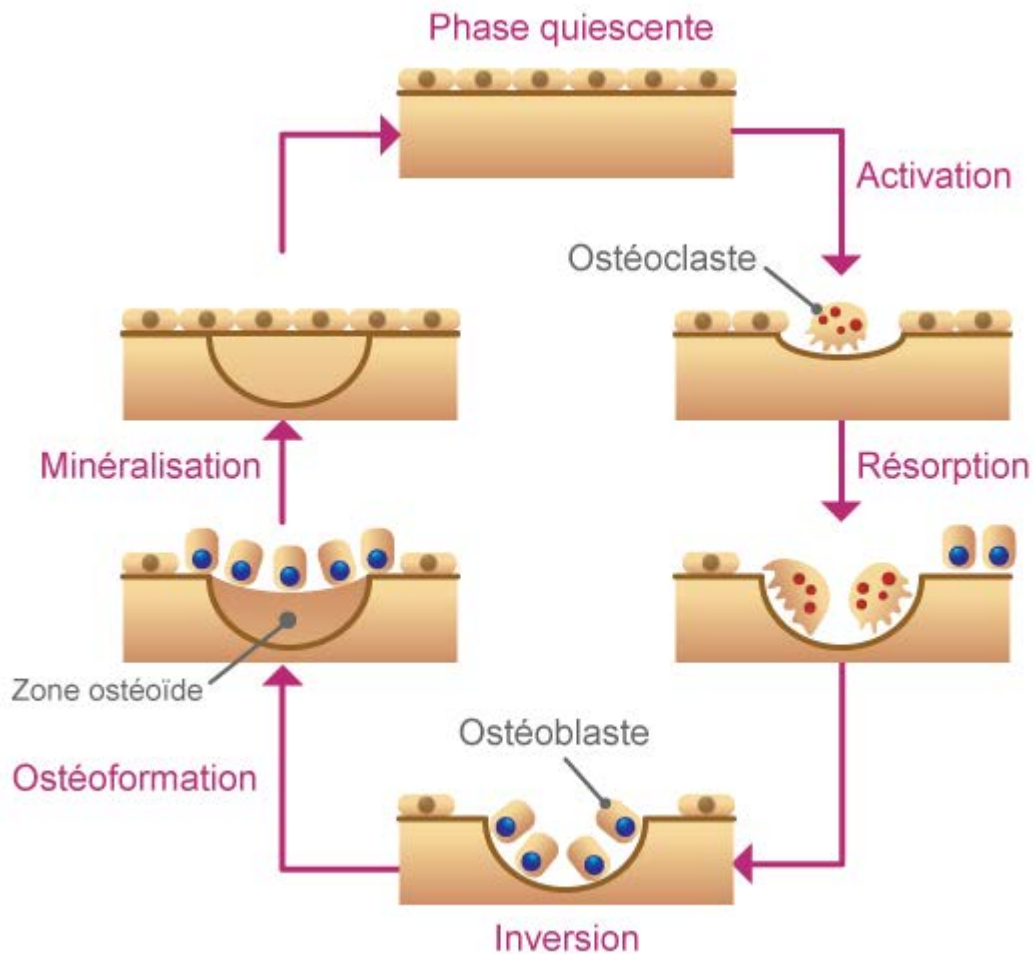
Le tissu osseux représente en effet un réservoir unique contenant 99 % des réserves de calcium et 90 % des réserves de phosphates de l'organisme. Des échanges permanents ont lieu entre le squelette et les autres tissus pour assurer la mise en réserve et l'apport du calcium et le phosphate. Ces échanges sont rendus possibles grâce à un renouvellement permanent de l'os dans un processus appelé remodelage osseux. Ce processus biologique fondamental se déroule de façon continue durant toute la vie et contribue aux échanges calciques dans l'organisme. Chaque jour, environ 300 mg de calcium sont déposés dans le tissu osseux au cours de la minéralisation assurée par les ostéoblastes.<sup>38</sup> Dans le même temps, une quantité équivalente de calcium est libérée du tissu osseux au cours de la résorption ostéoclastique.

### **2. Les différentes séquences du remodelage osseux :**

Le tissu osseux est un tissu en perpétuel renouvellement appelé « remodelage » (turnover osseux des Anglo-Saxons). Ce remodelage est assuré par les « unités de remodelage » (ou BMU pour *basic multicellular unit*) constituées par un groupe d'ostéoclastes qui résorbent la matrice minéralisée en formant des lacunes et par un

groupe d'ostéoblastes qui synthétisent, au sein des lacunes, la matrice osseuse (ostéoïde) qui est ultérieurement minéralisée selon les étapes citées antérieurement.<sup>39</sup>

Au sein des BMU se succèdent les étapes du remodelage. La surface osseuse inactive est recouverte de cellules bordantes qui, à la suite d'un signal informant du vieillissement de la matrice osseuse (phase d'activation) transmis par les ostéocytes, vont se rétracter afin de découvrir la matrice osseuse. Les pré-ostéoclastes sont attirés sur la surface trabéculaire, fusionnent et forment des ostéoclastes multinucléés qui résorbent la matrice osseuse et creusent une lacune (phase de résorption). Puis, l'ostéoclaste meurt par apoptose. Survient ensuite une phase dite « d'inversion » ou de « couplage » au cours de laquelle apparaissent au voisinage de la lacune des précurseurs d'ostéoblastes. Des unités ostéoblastiques se forment peu à peu et vont réparer la lacune osseuse de la profondeur vers la surface (phase de formation) en formant une nouvelle matrice osseuse. Retour ensuite à la phase « de quiescence » jusqu'à la prochaine séquence. Le remodelage osseux repose ainsi sur le couplage des activités ostéoclastique et ostéoblastique. Il n'existe pas d'ostéoformation sans résorption préalable.<sup>40</sup>



**Figure 8 : Les étapes du remodelage osseux<sup>41</sup>**

### **3. Contrôle hormonal et local du remodelage osseux :**

Le contrôle du remodelage osseux constitue une étape essentielle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Plusieurs facteurs hormonaux agissant par voie systémique et des facteurs locaux exerçant une action paracrine ou autocrine, interviennent pour réguler et coupler les activités de résorption et de formation osseuse. En effet le tissu osseux est un des organes cible des deux principales hormones qui régulent la calcémie : l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH) et le calcitriol ou 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D. Il est également la cible de certains stéroïdes sexuels (estrogènes) et des glucocorticoïdes. Ces facteurs

systemiques agissent directement par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ou nucléaires spécifiques présents au niveau des cellules osseuses mais également par l'intermédiaire de facteurs produits localement. Ces facteurs locaux, essentiellement des facteurs de croissance ou des cytokines, sont synthétisés par les cellules osseuses elles-mêmes ou par des cellules voisines présentes dans le micro environnement osseux et sont pour beaucoup stockés au niveau de la matrice osseuse. Ils sont indispensables d'une part au recrutement et au maintien de l'état différencié des ostéoclastes et des ostéoblastes, et d'autre part à l'activité et à la survie des cellules osseuses. Ils sont également indispensables à la communication entre les ostéoblastes et les ostéoclastes lors des séquences du remodelage osseux. Le contrôle hormonal et local du remodelage osseux au cours de la vie adulte permet l'obtention d'un équilibre physiologique fondamental entre les activités de résorption et de formation osseuse (tableau1).

	Facteur	Effet stimulant	Effet inhibiteur
Hormonal	Calcitriol	+	
	PTH (1-34)	+	
	17 $\beta$ -estradiol	+	
	Leptine		-
Local	BMPs (bone morphogenetic proteins)	+	
	TGF $\beta$	+	
	IGF, FGF	+	
	TNF $\alpha$	+	-

Tableau 1 : Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la formation osseuse (+ = stimulation, - = inhibition).

La découverte de la voie RANK/RANKL/OPG a permis d'éclaircir les mécanismes d'actions des principaux facteurs régulant la résorption osseuse.

### **La voie OPG/RANK/RANKL**

Il a en effet été montré, dans la fin des années 80<sup>42</sup>, que les ostéoblastes sont indispensables à la différenciation et à la maturation des ostéoclastes. Cette découverte représente la base de l'identification de la voie OPG/RANK/RANK qui permet une régulation très fine de la différenciation et de la fonction ostéoclastique.

#### **Trois acteurs entrent en scène :**

- **L'OPG est découvert**

Premier acteur de cette nouvelle voie : l'ostéoprotégérine (OPG) identifiée et clonée au début des années 90. Membre de la famille des récepteurs au TNF, l'OPG est une molécule soluble produite par les ostéoblastes et les cellules stromales. Son rôle régulateur de la densité osseuse a été mis en évidence à l'aide de souris transgéniques surexprimant OPG ou déficientes en OPG. En cas de surexpression d'OPG, les souris conservent une ossature normale mais ont une ostéosclérose avec une diminution du nombre d'ostéoclastes et une densité minérale osseuse augmentée. A l'inverse, les souris déficientes en OPG (knockout) développent une ostéoporose précoce (survenue de fractures spontanées + Densité minérale osseuse « DMO » vertébrale basse).



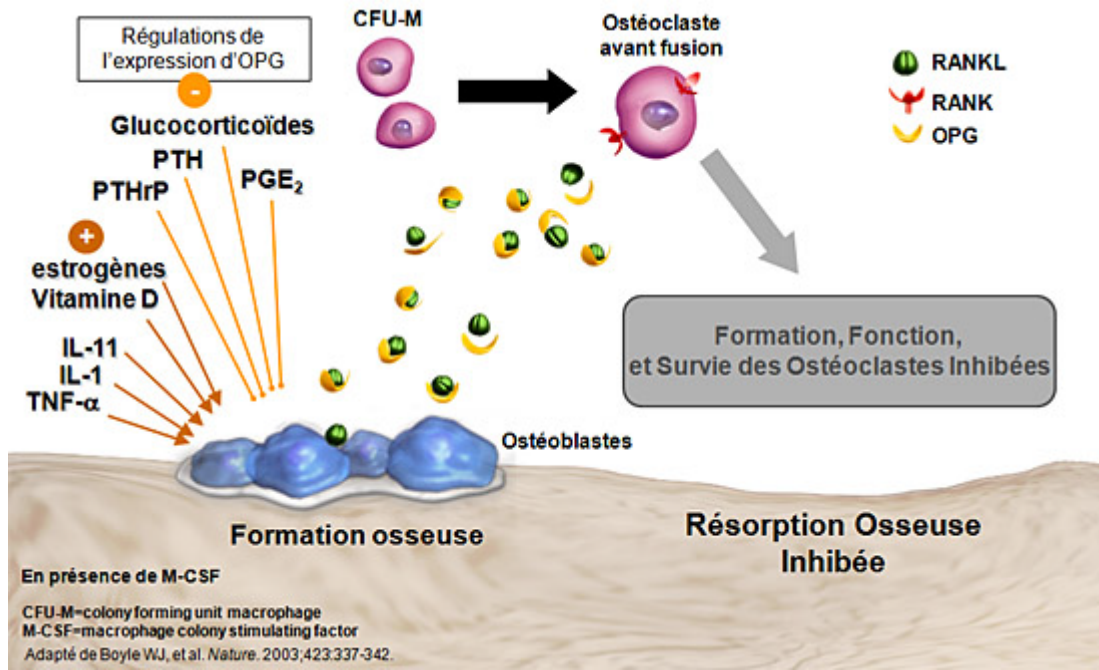


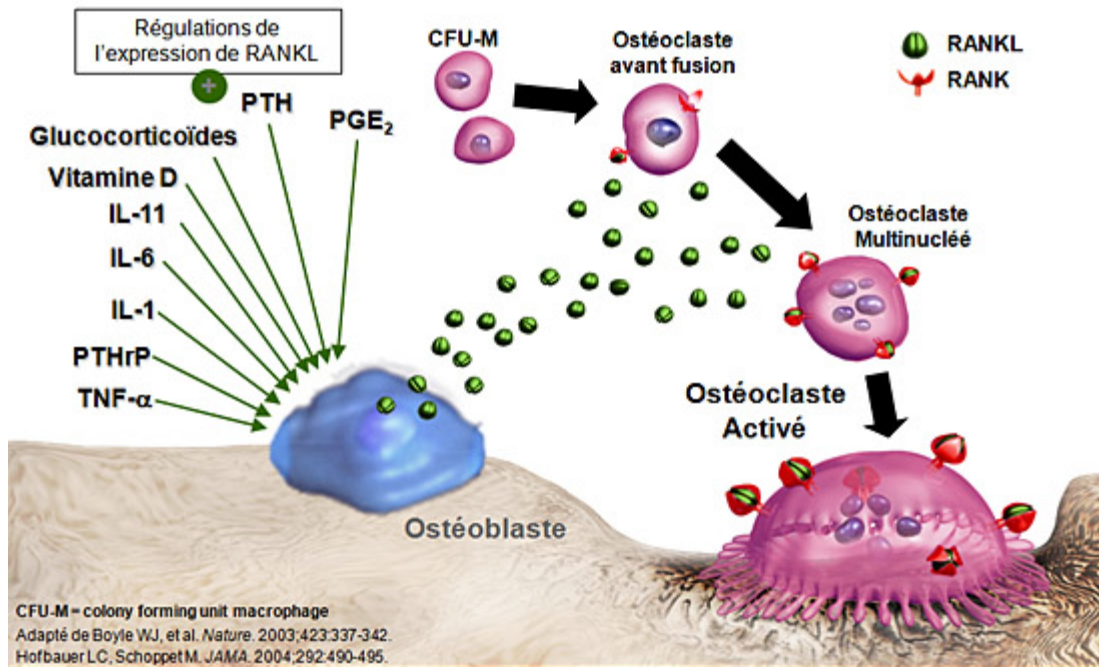
Figure 9 : L'ostéoprotégérine, OPG : un récepteur leurre qui inhibe les ostéoclastes<sup>43</sup>

- **RANKL : médiateur incontournable des ostéoclastes**

En 1997, le RANK Ligand (receptoractivator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) est identifié à son tour. RANKL est sécrété par les ostéoblastes ou les cellules stromales sous une forme soluble ou transmembranaire. L'OPG se lie naturellement à RANKL. Elle agit alors comme un récepteur leurre et bloque l'action de RANKL.

- **RANK : récepteur de RANKL**

Quelques années plus tard, en 1999/2000, le véritable récepteur de RANKL, dénommé « RANK », est pour sa part identifié. RANK est exprimé par les précurseurs ostéoclastiques. Et la liaison de RANKL à son récepteur RANK permet, en présence de M-CSF, la différenciation, l'activité et la survie des ostéoclastes<sup>44</sup>. Comme l'OPG, RANKL et son récepteur RANK ont un rôle dans la régulation de la densité minérale osseuse. Chez la souris, l'absence de RANKL (ou de RANK) a pour conséquence une absence de différenciation des ostéoclastes et un phénotype de densification osseuse avec une DMO accrue.



**Figure 10 : RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes<sup>45</sup>**

Globalement, les facteurs hyper-résorbants comme le calcitriol, la PTH et les glucocorticoïdes agissent soit en augmentant la production de RANKL soit en diminuant la production d'OPG. Inversement les facteurs hyporésorbants, comme les œstrogènes, agissent soit en augmentant la production d'OPG, soit en diminuant la production de RANKL<sup>46</sup>. L'activité de résorption dépendra donc à tout moment du rapport entre le RANKL et l'OPG (tableau 2). Ce rapport étant augmenté chez des femmes ménopausées dans les maladies inflammatoires chroniques, dont l'arthrite rhumatoïde, ainsi qu'en cas d'hyperparathyroïdie.<sup>47</sup>

A noter également l'importance de l'intervention de facteurs de croissance comme les BMPs (bonemorphogeneticproteins), le TGFβ, les IGF I et II (insulinlikegrowthfactors) et le FGF (fibroblastgrowth factor).

**Tableau 2 : Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la résorption osseuse par contrôle du Ratio RANKL/OPG (+ = stimulation,- = inhibition)<sup>48</sup>**

	Facteur	RANKL	OPG
Hormonal	Calcitriol	+	
	Parathormone	+	-
	PTHrp	+	
	17 $\beta$ -estradiol	-	+
Local	TNF $\alpha$	+	
	IL 1	+	
	IL 6	+	
	Prostaglandines	+	

## LES LESIONS OSSEUSES KYSTIQUES

### I. Généralité et définition

Divers troubles osseux se manifestent sous forme de lésions kystiques : lésions apparaissant sous forme de cavités à composante liquide, semi liquide ou solide variable ; le diagnostic doit inclure les tumeurs bénignes et malignes ainsi que les lésions non tumorales, comme l'ostéomyélite. Ils peuvent se développer en masses uniques ou multiples.

Les lésions kystiques sont généralement des lésions bénignes qui peuvent se développer dans n'importe quel os, quel que soit l'âge. Ils sont souvent asymptomatiques mais peuvent se manifester par la douleur, tuméfaction, des fractures et des récives locales et peuvent être confondus avec d'autres lésions osseuses.

Les kystes se développent lorsqu'un ou plusieurs des facteurs protéiques intervenant dans le remodelage osseux provoquent un taux de résorption focalement accru par rapport à la formation. De nombreuses influences peuvent produire cet effet : forces mécaniques reflétant la loi de Wolf (les tumeurs)<sup>49</sup>, influences hormonales telles que la résorption ostéoclastique liée à la parathormone, les troubles vasculaires (comme le cas du kyste anévrysmal), les effets enzymatiques intra osseux (comme on le suggère dans les kystes osseux solitaires), les changements secondaires découlant des facteurs externes tels que le traumatismes ou de maladies musculosquelettiques comme les maladies articulaires dégénératives. Les kystes osseux bien décrits peuvent être classés comme ceux qui surviennent de novo (kyste osseux simple, ABC, kyste ganglionnaire). et ceux qui sont secondaires à des événements cliniques plus précis (kystes traumatiques) ou à une maladie (kystes associés à l'arthrite ou à une maladie métabolique des os, comme chez les hémodialysés chroniques)<sup>50</sup>

## II. Etiopathogénie

Plusieurs théories étiologiques sont invoquées pour expliquer l'origine des kystes osseux : l'une d'origine synoviale, soutenue par les similitudes entre le liquide kystique et le liquide synovial et la présence de cartilage articulaire anormal près des kystes, et une seconde théorie suggérant l'origine du kyste dans le remodelage anormal et la perte de l'os sous-chondral qui se produit dans le processus ostéo arthrosique.<sup>51</sup>

Trouble du drainage veineux osseux est aussi décrit comme facteur intervenant dans la genèse des lésions kystiques<sup>52-53-54</sup>.

Pouvoir lytique du liquide kystique qui contient des enzymes lysosomiales<sup>55</sup>.

Naissance à partir d'une lésion osseuse préexistante : KOE secondaire à une dysplasie fibreuse, à une ostéomyélite.<sup>56-57</sup>

Secondaire à un traumatisme<sup>58</sup>

Un cas de kyste osseux essentiel (KOE) de l'humérus atteignant une paire de jumeaux monozygotiques a été rapporté laissant suggérer l'influence de facteurs génétiques.<sup>59</sup>

### III. Classification

#### 1. Lésions kystiques bénignes :

##### a. Primaires :

- **Kyste osseux simple**

- **Epidémiologie :**

Le KOE est très fréquent. Il occupe le troisième rang en fréquence parmi les lésions osseuses après les fibromes non ossifiant et les exostoses<sup>60</sup>.

La majorité des KOE sont découverts entre 5 et 15 ans. Les garçons sont concernés environ deux fois plus que les filles.<sup>61</sup> Les rares kystes découverts chez l'adulte sont asymptomatiques et donc de découverte fortuite.

Le KOE est en général une lésion unique, bien que de très rares cas de localisations multiples aient été décrits<sup>62-63</sup>. L'humérus proximal à lui seul représente un peu plus de la moitié des cas (52,4 %). Vient ensuite le fémur proximal avec près du tiers des cas (27,1 %) <sup>64</sup>.

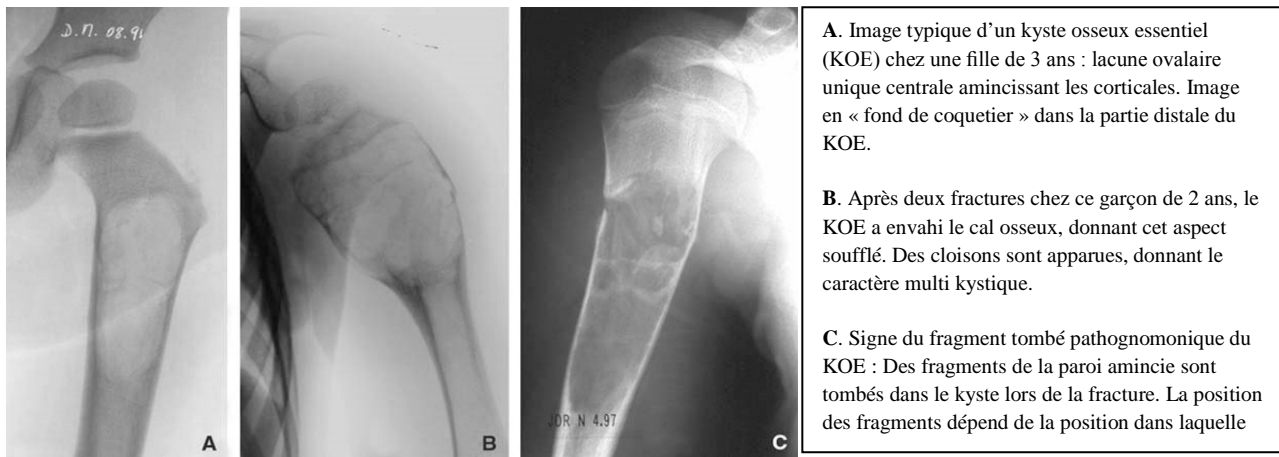
- **Clinique :**

Le KOE est une lésion qui évolue sans bruit. Le patient reste totalement asymptomatique jusqu'à la « fracture inaugurale » ou jusqu'à l'apparition de micro fractures qui génèrent des douleurs.<sup>65-66</sup>

- **Para clinique :**

- **La radiographie standard:**

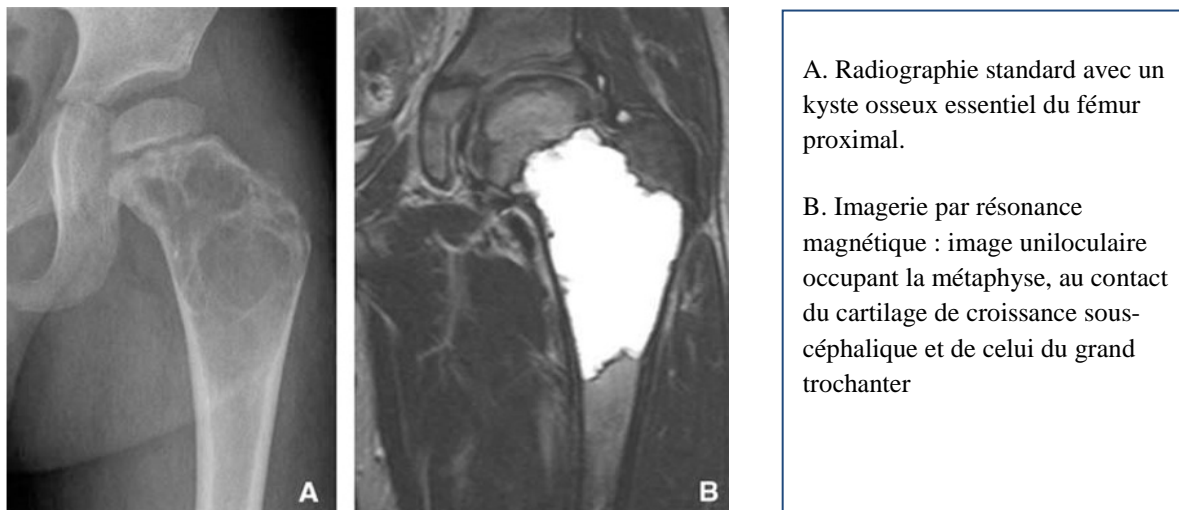
Souvent suffisante pour porter le diagnostic d'un KOE. Il s'agit, dans sa forme typique, d'une lacune métaphysaire centrale sans cloisons, située sur l'humérus proximal ou le fémur proximal. De forme ovoïde, la cavité forme l'image typique en « fond de coquetier ». Si des fractures surviennent, des cloisons peuvent apparaître et la cavité peut être divisée en plusieurs logettes. Un caractère « soufflant » est alors possible par envahissement du cal osseux par le KOE.



**Figure 11 : Radiographie standard du KOE<sup>67</sup>**

– L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Peut être utile en cas de doute diagnostic. Le plus souvent, l'IRM montre une lacune unique sans cloisons avec un hyposignal T1 et un hypersignal T2.



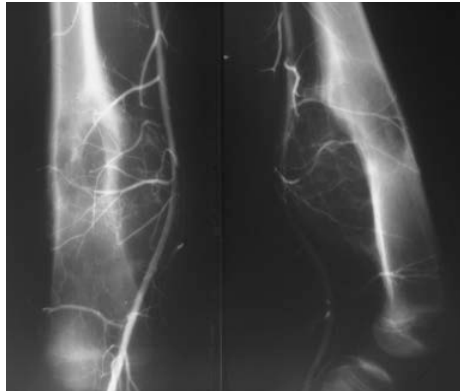
**Figure 12 : IRM d'un KOE<sup>68</sup>**

- **Kystographie :**

Permet d'observer si le drainage veineux est important ou pas (les KOE avec gros drainage veineux sont en phase active)<sup>69</sup>. Elle permet aussi de visualiser la présence d'une ou de plusieurs cavités<sup>70</sup>.

- **Artériographie :**

Elle montre les pédicules artériels et permet une embolisation.



**Figure 13 : Artériographie d'un KOE<sup>71</sup>**

- o **Histologie :**

- **Aspect macroscopique**

Le périoste est toujours intact et n'est jamais envahi par la tumeur. La corticale peut être amincie, ce qui explique le risque de fracture. Le liquide kystique est citrin. La paroi est tapissée d'une fine couche de tissu conjonctif. (Figure 14.A)

- **Aspect microscopique**

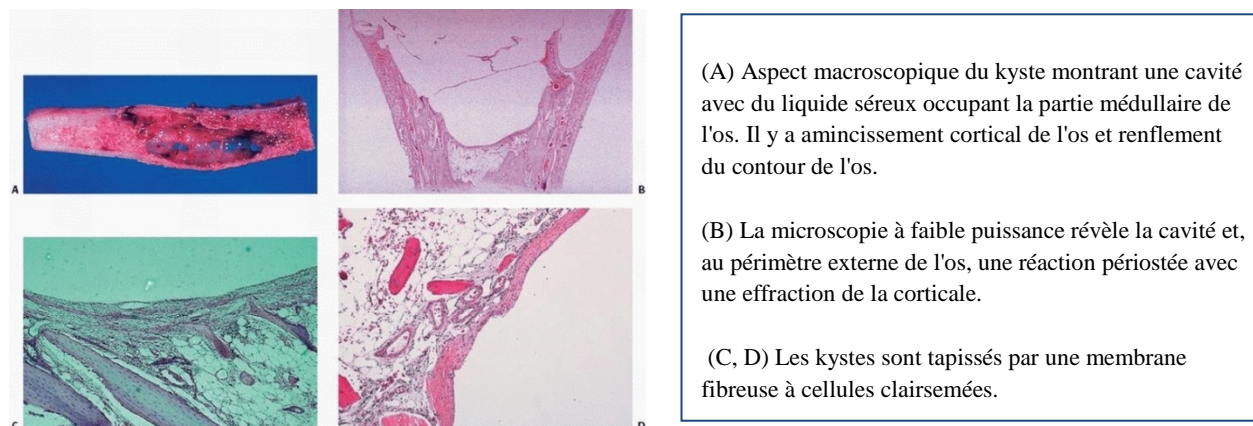
La membrane qui tapisse la paroi du kyste est constituée de tissu conjonctif lâche. Il peut y avoir des cellules géantes multinucléées dans la paroi. Le liquide ressemble à du plasma<sup>72</sup>. Neer et al. ont montré la présence de phosphatases alcalines et d'acide lactique déshydrogénase en concentration beaucoup plus élevée dans le liquide kystique<sup>73</sup> par rapport au sang veineux. Le taux de phosphatases alcalines pourrait être un reflet de l'activité du KOE<sup>74</sup> et le taux d'acide lactique



déshydrogénase un reflet du dommage tissulaire lié aux microfractures<sup>75</sup>.  
(Figure 14.B)

La présence d'enzymes lysosomiales est également augmentée dans le liquide kystique comparativement à la concentration sanguine<sup>76</sup>.

Le liquide kystique lui-même a donc un pouvoir ostéolytique.



**Figure 14 : Kyste osseux simple.**<sup>77</sup>

- **Kyste anévrysmal ou anévrysmatique**

- **Epidémiologie :**

Le Kyste osseux anévrysmal (KOA) plus rare que le KOE ; il se trouve chez 0.14 individus pour 100000 par an<sup>78</sup> avec une légère prédominance féminine.

Les KOA peuvent se rencontrer à tout âge, dans la plupart des cas dans leur deuxième décennie et dans 75 à 90% avant 20 ans.

Ils sont habituellement uniques<sup>79</sup>.

Ces kystes peuvent toucher tout le squelette mais atteignent préférentiellement les os longs dans 67% des cas (Fémur distal, tibia, humérus et fibula), puis le rachis (15%) et le pelvis (9%)<sup>80</sup>. La lésion atteint surtout la métaphyse.

- **Clinique :**

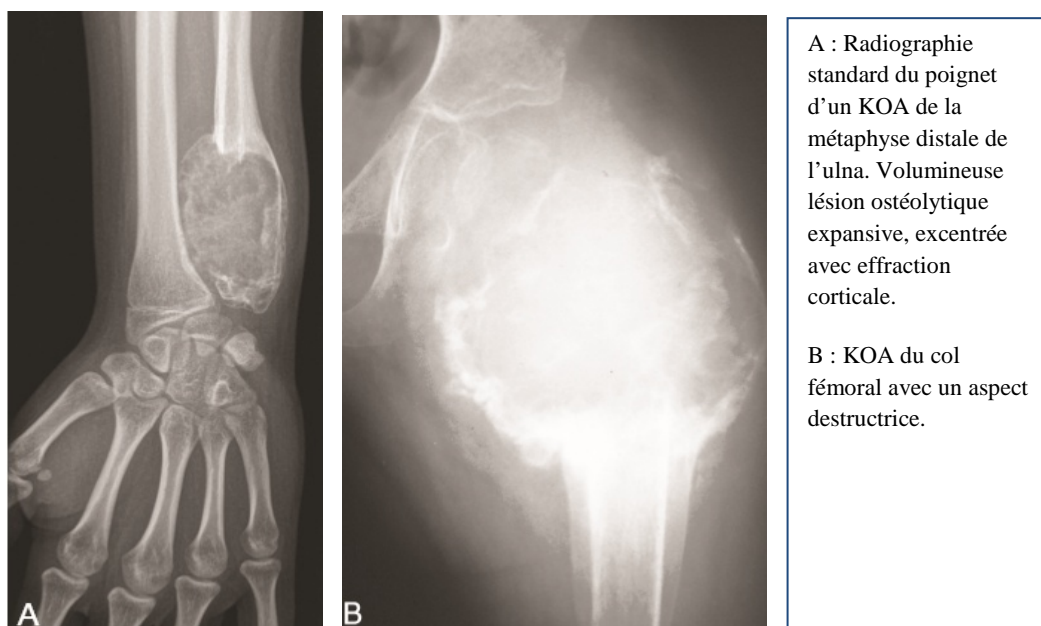
Les KOA sont souvent révélés par des douleurs, parfois par une tuméfaction, et plus rarement par une fracture<sup>81–82–83</sup>. Les symptômes peuvent se manifester ou s'aggraver pendant la grossesse<sup>84</sup>.

Les atteintes rachidiennes peuvent se révéler par des douleurs, un torticolis, une scoliose raide et douloureuse, plus rarement par une masse, fracture ou des signes neurologiques<sup>85</sup>.

- **Para clinique :**

- **Radiographie standard :**

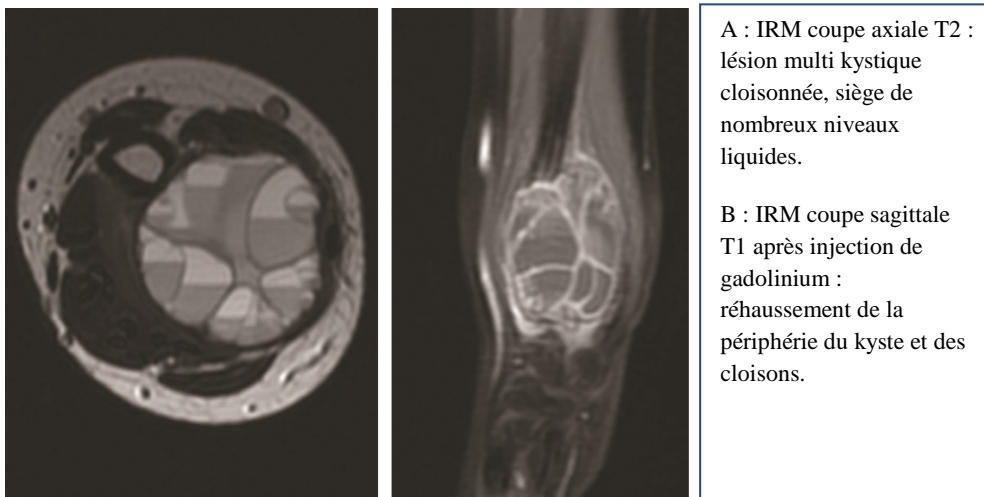
Lésion excentrée, ostéolytique, expansive parfois trabéculée, contenant des cavités kystiques à cloisons fines (figure 15.A). Les limites internes sont bien définies, avec ou sans anneau de sclérose osseuse, et la corticale est soufflée ou ballonnée. La perte des contours corticaux ou une extension dans les parties molles peut simuler une lésion maligne et indique une forme agressive (figure 15.B).



**Figure 15 : Radiographie d'un Kyste anévrysmal<sup>86</sup>**

- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM est l'examen de choix en complément des radiographies. L'aspect typique est celui d'une lésion expansive, lobulée avec des septums. Des niveaux liquides peuvent être détectés sur les séquences axiales pondérées T2, après mise au repos du patient (figure 16.A)<sup>87</sup>. Les parois des kystes et des septums internes se rehaussent après injection de gadolinium. (Figure 16.B)



**Figure 16 : IRM d'un kyste anévrysmal<sup>88</sup>**

- **Kystographie :**

L'injection de produit de contraste peut montrer des parois intra kystiques, un éventuel contingent tissulaire à biopsier et l'importance du drainage veineux.

o **Histologie :**

La biopsie est indispensable au diagnostic du KOA, peut être réalisée au trocart ou de préférence chirurgicalement, voir un curetage biopsique.

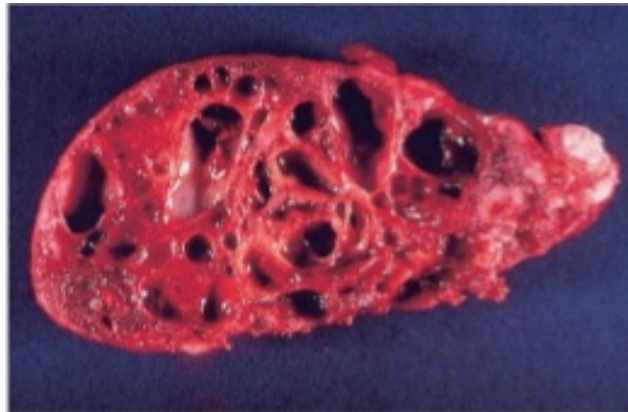
- **Aspect macroscopique :**

Le KOA est constitué de multiples cavités anastomotiques contenant du sang non coagulé et, dans des lésions anciennes, un liquide séreux ou séro-sangant. ces cavités sont délimitées par des septa tissulaires qui s'ossifient progressivement dans les lésions anciennes. En périphérie la corticale est amincie ou détruite et remplacée alors par une fine coque d'ostéogenèse périostée en coquille d'œuf. (Figure17)

- **Aspect microscopique :**

Les cavités sont dépourvues de revêtement endothélial et sont remplies de sang. Elles sont délimitées par des septa fibreux, renfermant des fibroblastes, éléments lympho-histiocytaires, des sidérophages et cellules géantes de types ostéoclastiques. Aucune fibre musculaire lisse, ni élastique n'est retrouvée. Une ostéogénèse réactionnelle apparaît au sein des septa immature. (Figure 18)

Dans la variante dite solide du KOA, les cavités sanguines sont limitées. La composante cellulaire est en revanche identique à celle observée au sein du KAO classique.



**Figure 17 : Aspect macroscopique d'un kyste anévrysmal.**<sup>89</sup>

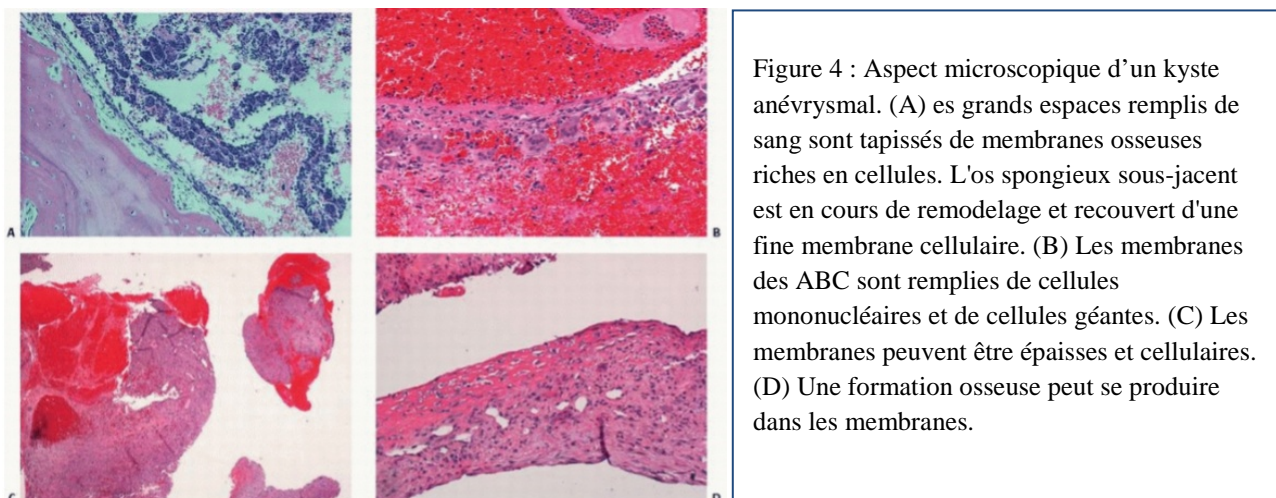


Figure 4 : Aspect microscopique d'un kyste anévrysmal. (A) es grands espaces remplis de sang sont tapissés de membranes osseuses riches en cellules. L'os spongieux sous-jacent est en cours de remodelage et recouvert d'une fine membrane cellulaire. (B) Les membranes des ABC sont remplies de cellules mononucléaires et de cellules géantes. (C) Les membranes peuvent être épaisses et cellulaires. (D) Une formation osseuse peut se produire dans les membranes.

**Figure 18 : aspect microscopique du kyste anévrysmal**<sup>90</sup>

- **Kyste osseux ganglionnaire ou kyste mucoïde :**

- **Définition :**

Un kyste muqueux (ganglion) provenant principalement de l'os ou du périoste, mais par ailleurs identique aux ganglions des tissus mous (souvent présents dans les capsules articulaires, les gaines tendineuses, les tendons, le ménisque latéral).<sup>91</sup> Nous excluons de cette définition les kystes provenant des tissus mous et s'érodant secondairement dans l'os adjacent.

- **Epidémiologie :**

Le ganglion intra osseux est rare, préfère le sexe masculin et l'âge adulte. Le kyste se localise à proximité d'une surface articulaire : la malléole interne est un site typique et commun ; les autres localisations sont autour de la hanche, du genou, de l'épaule, du coude, du poignet et dans un os du carpe ou tarsien. Exceptionnellement, le kyste est bilatéral et symétrique.<sup>92</sup>

Le ganglion périostal est très rare et se produit habituellement dans le tiers proximal du tibia.

- **Clinique :**

Le kyste peut être asymptomatique ou causer un inconfort et une douleur modérée. Une tuméfaction peut se produire dans de rares cas, lorsque le cortex est expansé et dans les zones périostées.

- **Para clinique :**

- **Radiographie standard :**

Les radiographies montrent une lésion arrondie claire de taille moyenne, situé excentriquement. Le kyste est délimité par un liseré de sclérose osseuse, parfois lobulée ou légèrement cloisonnée. Le kyste est habituellement séparé de la surface articulaire par une couche osseuse saine, et les surfaces articulaires semblent normales. La corticale est habituellement aminci et peut être légèrement érodée. Une légère réaction périostée peut entourer le kyste.



Lésion claire sous-chondrale bien définie dans le tibia proximal.

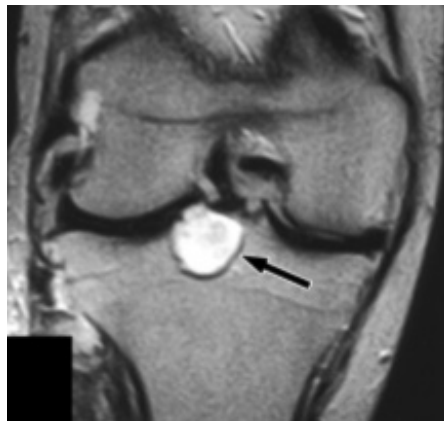
Les septums sont présents dans la lésion. Un fin liseré de sclérose entoure la lésion.

Remarquez l'absence de réaction dégénérative dans l'articulation du genou adjacente.

**Figure 19 : Ganglion intraosseux à la radiographie standard. Grande 93**

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

La lésion se présente en Hypo signal T1 et Hyper signal T2.



**Figure 20 : IRM montrant un kyste ganglionnaire en hyper signal T2. 94**

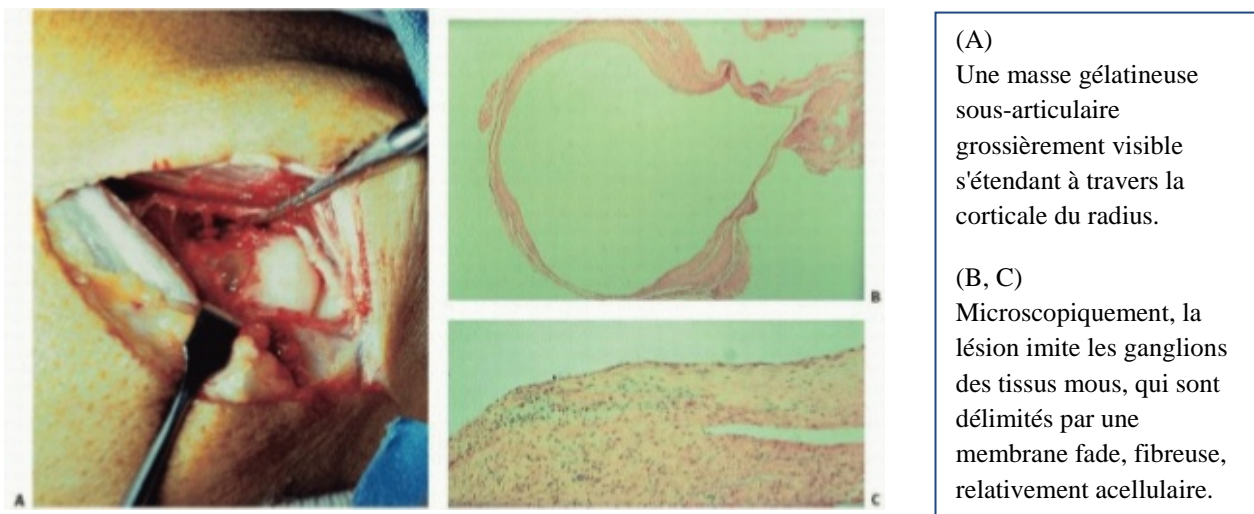
o **Histologie :**

- **Aspect macroscopique :**

L'apparence macroscopique du kyste est semblable à celle du ganglion. Le périoste est normal avec corticale amincie d'allure normale. La cavité unicamérale ou multiloculaire contient un liquide gélatineux de couleur claire et est recouverte d'une membrane fibreuse dense qui se détache facilement du lit squelettique. Il n'y a généralement pas de communication avec l'espace articulaire.

- **Aspect microscopique :**

L'histologie est également identique à celle des ganglions des tissus mous. La paroi et les septums du kyste sont constitués de collagène dense en gros faisceaux parallèles. Les fibrocytes en surface peuvent sembler vaguement endothéliomorphes sans reproduire une membrane synoviale. La partie la plus externe du mur peut contenir des touffes de petits vaisseaux. De petits foyers d'hyperplasie et de transformation mucoïde des fibroblastes sont souvent observés.



**Figure 21 : kyste ganglionnaire.** <sup>95</sup>

- **Kyste épidermoïde**

- **Epidémiologie :**

Les kystes d'inclusion épidermoïdes sont formés d'une paroi d'épithélium pavimenteux stratifié tapissée de débris kératiniques, peuvent se présenter sous forme de lésions lytiques intra osseuses aux contours nets, le plus souvent dans les phalanges distales, le calvarium et la mandibule<sup>96</sup>. Plus de 95 % des phalanges concernent la touffe terminale.

Prédominance masculine.

Généralement en 2ème, 3ème et 4ème décennie.

- **Clinique :**

Cliniquement ces kystes se manifestent par une tuméfaction ou douleur en regard de la lésion.

- **Para clinique :**

- **Radiographie standard :**

Les lésions sont nettement délimitées avec un bord sclérotique.



La lésion est bien circonscrite et en continuité avec le tissu mou.

**Figure 22 : Lésion lucide de la touffe terminale** <sup>97</sup>

- **Imagerie par résonance magnétique :**

Aucun intérêt pour le Diagnostic positif.

- **Histologie :**

Ressemblance histologique avec les kystes épidermoïdes de la peau.

La cavité du kyste est tapissée de couches de kératine et d'épithélium pavimenteux stratifié. La rupture peut causer de l'inflammation et des réactions des cellules géantes.

**b. Secondaires :**

- **Kyste anévrysmal secondaire :**

Ils peuvent apparaître à la suite de traumatismes ou de fractures ou se surajouter à des lésions préexistantes (kyste osseux essentiel, dysplasie fibreuse, tumeur brune d'une hyperparathyroïdie primitive), à des tumeurs osseuses bénignes (tumeur à cellules géantes, chondroblastome, ostéoblastome, fibrome histiocytaire



géant) ou, enfin, à des tumeurs malignes (hémangio-endothéliome, ostéosarcome télangiectasique). Le KA serait la conséquence de modifications hémodynamiques de type fistule artério-veineuse. Campanacci [8] <sup>98</sup>estimait que cette terminologie était incorrecte et que le diagnostic de kyste anévrysmal ne devait être posé que lorsque toute autre pathologie concomitante ou préexistante pouvait être exclue. En outre, il conseillait de ne plus utiliser les termes de "kyste anévrysmal secondaire à un ostéoblastome (chondroblastome, etc.)" et de les remplacer par "ostéoblastome avec aspects kystiques et hémorragiques".

- **Kyste secondaire à l'atteinte articulaire :**
  - **Atteinte arthrosique**

Les kystes associés à la dégénérescence articulaire ou à la polyarthrite rhumatoïde peuvent résulter d'un remodelage osseux sous-chondral ou d'une atteinte synoviale s'étendant jusqu'à l'os. Les kystes sous-chondraux dans les maladies dégénératives articulaires sont habituellement multiples, de taille et de forme variables, et peuvent être assez volumineux (Fig.23). Le terme géode a été utilisé par les radiologues pour les kystes sphériques adjacents aux surfaces articulaires dans les atteintes arthrosiques<sup>99</sup>. Les kystes ostéoarthrotiques se produisent dans les os de part et d'autre de l'articulation, sont habituellement situés au centre et se produisent souvent dans les os surchargés. Ils sont généralement de forme pyriforme et multiloculaires. Bien qu'elles puissent être contiguës à l'articulation, une fine plaque osseuse sous-chondrale mince et fine les sépare généralement l'espace articulaire. L'extrémité de l'os montre les changements typiques lors de la maladie dégénérative articulaire : Cartilage articulaire dénudé et surfaces osseuses sous-chondrales épaissies, le rétrécissement de l'espace articulaire et la formation des ostéophytes (fig.24).

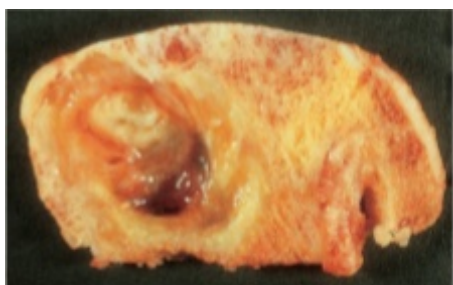
De gros kystes osseux sous-chondraux peuvent mimer des tumeurs radiologiquement<sup>100</sup>. Malgré le fait que les kystes sous-chondraux sont une découverte courante dans l'arthrose, leur étiologie demeure obscure.



Maladie dégénérative articulaire de l'épaule avec un gros kyste de l'extrémité supérieure de l'humérus, lytique et multiloculaire.

La maladie dégénérative se manifeste par un rétrécissement de l'espace articulaire et un contour irrégulier à la surface (ostéophytes).

**Figure 23 : Géode ou kyste ostéoarthrotique (radiographie standard).<sup>101</sup>**



Dans le cas d'une maladie articulaire dégénérative grave, un gros kyste a remplacé la majeure partie de la tête fémorale.

Destruction osseuse à la surface et rajoutée à la périphérie (ostéophyte, à droite).

**Figure 24 : Aspect macroscopique d'un kyste ostéoarthrotique.<sup>102</sup>**

#### o Autres :

Les kystes peuvent également se produire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et atteindre une taille considérable<sup>103</sup>. Les kystes des tissus mous, y compris les kystes poplités et synoviaux, sont une caractéristique de la polyarthrite rhumatoïde<sup>104</sup>. Les kystes sont également associés à l'hémophilie, à l'ostéonécrose et à la synovite villonodulaire pigmentée et sont également caractéristiques de ces lésions.

#### • Kyste post traumatique :

En 1981, Pfister-Goedeke et Braune<sup>105</sup> ont décrit des lésions kystiques du radius distal chez l'enfant à la suite d'une fracture, et ont expliqué l'origine de ces lésions par une hémorragie sous-périostée érodant la corticale de l'os. Des études ultérieures ont documenté l'implication physiopathologique des fractures dans

l'apparition de lésions kystiques et au cours desquelles l'étendue antérieure des fractures augmente<sup>106–107</sup>. Moore et al<sup>108</sup> ont classé les kystes post-traumatiques en deux types : (a) anomalies corticales transitoires rapportées par Pfister-Goedeke et Braune et trouvées seulement chez les enfants, et (b) lésions radio transparentes avec une expansion centrale trouvées chez les adultes et les enfants, qui ressemblent aux KOA à la biopsie. Les kystes corticaux transitoires, qui ont peu d'importance clinique et sont donc souvent sous-déclarés, doivent être reconnus pour éviter une sur investigation<sup>109</sup>. Les théories sur la pathogenèse comprennent la résorption osseuse par une réaction périostée excessive, l'hémorragie intra osseuse et sa résorption subséquente, ou le délogement de la graisse intra médullaire avec des hématomes sous-périostés. Le radius distal est un site commun<sup>110</sup>. Avec une simple observation, la plupart se résolvent dans un délai de 1 à 3 ans<sup>111</sup>.

- **Kyste chez l'hémodialysé :**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chronique bénéficiant d'une hémodialyse chronique (de plus de 10 ans), le tissu osseux est une des principales cibles des troubles minéraux et de l'hyperparathyroïdie secondaire observés au cours de la maladie rénale chronique.<sup>112</sup> Si la réaction parathyroïdienne consécutive à la diminution du débit de filtration glomérulaire peut être considérée comme une situation d'adaptation de l'organisme au maintien de l'homéostasie phosphocalcique, il est clair que celle-ci s'effectue aux dépens du tissu osseux qui constitue la principale réserve en calcium et phosphate de l'organisme.

La dérégulation des éléments impliqués dans le métabolisme phosphocalcique dont la PTH et la vitamine D est responsable de l'apparition d'un ensemble de manifestations cliniques complexes liées principalement à des modifications structurelles osseuses portant à la fois sur le niveau de remodelage osseux (turnover), la minéralisation et la masse osseuse<sup>113</sup>. L'ensemble de ces modifications

osseuses se développant au cours de l'évolution de la MRC et a été regroupé sous le terme d'ostéodystrophie rénale.

Parmi les atteintes osseuses, on distingue les atteintes liées à une accélération du remodelage osseux (ostéite fibreuse, ostéodystrophie mixte, ostéoporose), les atteintes liées à un ralentissement du remodelage osseux (os adynamique) et les atteintes liées à un trouble pur de la minéralisation (ostéomalacie).

Ces atteintes osseuses peuvent se manifester sur des clichés radiologiques par des lésions kystiques sous-chondrales et peuvent se trouver dans être trouvés dans le poignet, la tête humérale, la hanche, et la rotule<sup>114</sup>. Ces lésions kystiques radiologiques contiennent souvent  $\beta$ 2-microglobuline amyloïde<sup>115</sup>.

## **2. Lésions à composante kystique bénignes :**

### **a. Tumeur brune**

#### **• Définition et épidémiologie :**

Les tumeurs brunes sont des lésions lytiques du squelette hautement vasculaires observées dans l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire (164). Elles résultent de micro fractures et d'hémorragies qui entraînent l'accumulation d'un tissu fibrovasculaire abondant et de cellules géantes de type ostéoclaste. Le modèle architectural des tumeurs brunes est habituellement distinct ; les cellules géantes se regroupent autour des zones d'hémorragie, imitant le granulome central à cellules géantes du squelette sans l'apparition d'hyperparathyroïdie (figure 25). Le terme tumeur brune fait référence au tissu brun rougeâtre macroscopiquement visible et qui résulte de l'accumulation d'hémosidérine (figure 26<sup>116</sup>).

Bien que les tumeurs brunes aient été historiquement décrites dans l'hyperparathyroïdie primaire (3%), elles sont plus fréquemment observées aujourd'hui en association avec l'hyperparathyroïdie secondaire des maladies rénales. Avec l'avènement du dépistage, la maladie para thyroïdienne primaire est normalement détectée à un stade plus précoce, ce qui a entraîné une diminution de l'incidence des tumeurs brunes dans ce contexte. Cependant, elles peuvent encore

compliquer les cas d'hyperparathyroïdie primaire et secondaire et entraîner plusieurs manifestations cliniques.

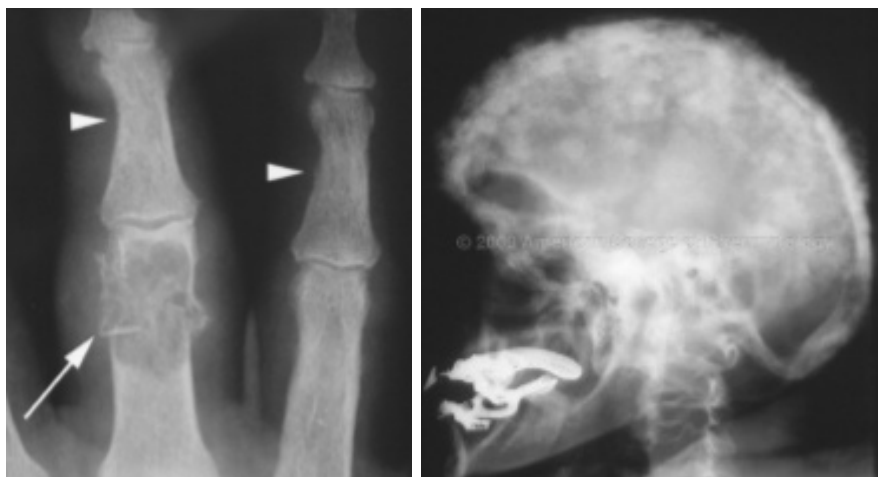
Les tumeurs brunes peuvent s'observer de la petite enfance à l'âge adulte, et les symptômes cliniques peuvent être masqués par les manifestations systémiques de l'hyperparathyroïdie. Toutes les parties du squelette peuvent être touchées : la localisation au niveau du maxillaire supérieur, du palais dur, de la colonne vertébrale, de l'orbite et d'autres zones a été décrite.

- **Diagnostic para clinique :**

- **Radiologie :**

Sur le plan radiographique, les tumeurs brunes sont généralement des lésions lytiques expansibles et bien définies avec une corticale amincie (figure 25).

Des lésions plus infiltrantes, imitant une tumeur maligne, peuvent être observées. Les lésions peuvent être solides, kystiques ou mixtes. Dans les lésions kystiques, on peut observer des niveaux liquidiens à l'IRM.

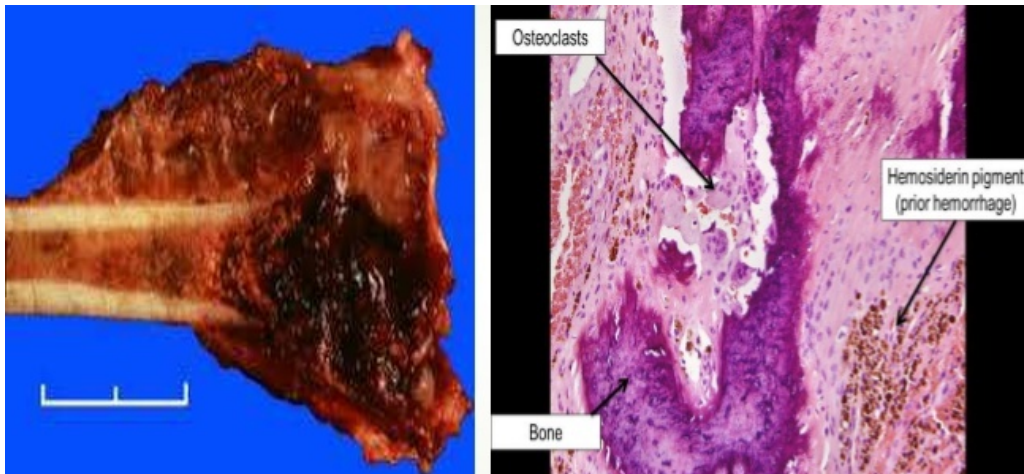


**Figure 25 : Radiographie standard des tumeurs brunes<sup>117</sup>**

○ **Biologie :**

- élévation de la Parathormone (PTH).
- Hypercalcémie
- Hyperphosphatémie
- Hyper uricémie

○ **Histologie :**



**Figure 26 : Tumeur brune : (A) aspect macroscopique (B) Aspect microscopique<sup>118</sup>.**

**b. Dysplasie fibreuse**

• **Définition et épidémiologie :**

Décrite pour la première fois par Albright en 1937 chez un enfant présentant une puberté précoce et des taches de café au lait, la dysplasie fibreuse est une anomalie du développement fréquemment observée du squelette, qui présente plusieurs variantes cliniques<sup>119</sup>. La dysplasie fibreuse se caractérise par le remplacement de l'os normal et de la moelle osseuse par un tissu fibreux.

La prévalence reste inconnue, on peut considérer qu'elle est de 1/30000<sup>120</sup>. Elle représente 2,5% des maladies osseuses et 7% des tumeurs osseuses<sup>121</sup>. Sans prédominance de sexe : le sexe ratio est de 1. L'âge au diagnostic est le plus souvent compris entre 5 et 30 ans.<sup>122</sup>

Tous les os peuvent être touchés. L'atteinte peut être soit monostotique ou polyostotique. Dans la forme monostotique qui représente 70 à 80% des cas, les atteintes les plus fréquentes sont les côtes (45%), l'extrémité céphalique et le col du fémur, l'os maxillaire, la voûte du crâne<sup>123</sup>. Aux os longs, l'atteinte est typiquement métaphyso diaphysaire. Dans la forme polyostotique, il s'agit souvent d'une atteinte unilatérale ou à prédominance unilatérale<sup>124</sup>, elle peut être associée à des manifestations cutanées et endocriniennes entrant dans le cadre du syndrome de Mac Cune–Albright.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

La dysplasie fibreuse des os est souvent asymptomatique. Elle peut être révélée par une douleur osseuse ou articulaire, lorsqu'une arthrose secondaire est présente. La douleur résulte souvent d'une fissure, ou d'une fracture pathologique ou d'une déformation osseuse avec handicap fonctionnel. Les déformations observées sont de type de crosse de berger du tibia, du fémur ou de l'humérus, un genu varum ou un genu valgum, et une inégalité de longueur des membres inférieurs<sup>125</sup>. L'atteinte de la base du crane peut se manifester par une asymétrie faciale, une exophtalmie, des anomalies du développement de l'articulé dentaire.

- **Para clinique :**

- **Biologie :**

Les marqueurs classiques de la DF sont la PAL qui est élevée chez environ 75 % des patients, mais surtout la PAL osseuse et l'hydroxyprolinurie dont le taux est corrélé à l'extension et à la sévérité de la maladie<sup>126</sup>.

- **Radiologie :**

Le diagnostic est confirmé le plus souvent par la radiologie. Celle-ci va mettre en évidence une lésion ostéolytique, souvent hétérogène, principalement radiotransparente, avec une corticale amincie, parfois une hypertrophie osseuse,

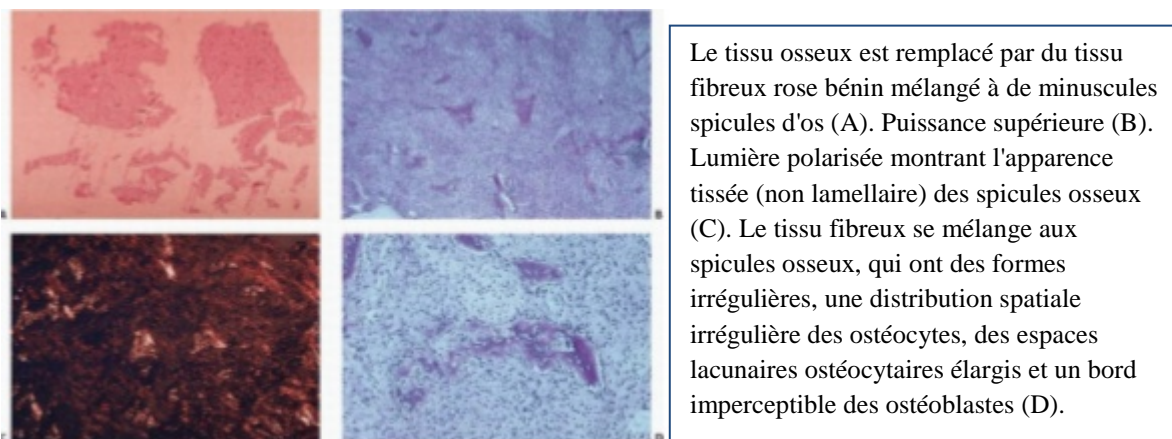
avec souvent un liseré d'ostéocondensation périphérique à la lésion (Fig27), mais avec à certains endroits une condensation osseuse dite « en verre dépoli » très évocatrice du diagnostic.



**Figure 27 : Dysplasie fibreuse bilatérale de l'extrémité supérieure du fémur<sup>127</sup>**

– **Histologie :**

L'étude anatomopathologique, quand elle est nécessaire, met en évidence une prolifération focale fibreuse au sein du tissu osseux, faite de cellules préostéoblastiques produisant de façon anarchique une matrice osseuse immature. La biopsie peut s'avérer très utile dans toutes les situations où le contexte clinique et les examens d'imagerie n'ont pas permis d'établir le diagnostic .



**Figure 28 : Dysplasie fibreuse (microscopique).<sup>128</sup>**



### c. Fibrome chondromyxoïde

- **Définition et épidémiologie :**

Le fibrome chondromyxoïde (FCM) est une tumeur bénigne rare. Son nom est dérivé de son aspect microscopique polymorphe, qui comprend le tissu myxoïde, le tissu conjonctif de type fibreux et des éléments similaires aux composants du cartilage (80). Bien que l'histogénèse du FCM reste toujours méconnue, des études comparant le cartilage fœtal et les tissus du FCM suggèrent une origine au niveau du cartilage immature.

La plupart des patients sont vus au cours des deuxième et troisième décennies de vie, 80 % avant l'âge de 40 ans<sup>129</sup>. Les hommes sont plus nombreux que les femmes. Les os près du genou sont le plus souvent touchés (fémur distal 3 % ; tibia proximal 32 % ; péroné proximal 7 %)<sup>130</sup>.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

La douleur est le symptôme le plus courant. Le gonflement local des petits os est fréquent.

- **Para clinique :**

- **Radiologie :**

Radiologiquement, le FCM est une lésion lytique, lobulée et bien circonscrite qui touche l'os cortical ; il est généralement situé de façon excentrique dans la région métaphysaire et diaphysaire proximale d'un os long (figure 29). L'atteinte épiphysaire est rare. La taille des lésions varie généralement de 2 à 10 cm. Il peut être limité par un fin liseré sclérotique. La corticale est souvent touchée et peut être érodée.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un composant visible, une légère minéralisation peut être observée à l'intérieur de la lésion sous forme de trabéculations. Les aspects à l'IRM varient, selon les composantes solides, kystiques ou myxoïdes de la tumeur, mais montre habituellement une lésion bien individualisée de l'os hôte. Un modèle typique d'IRM est un signal de hypointense sur T1 et hyperintense sur T2.

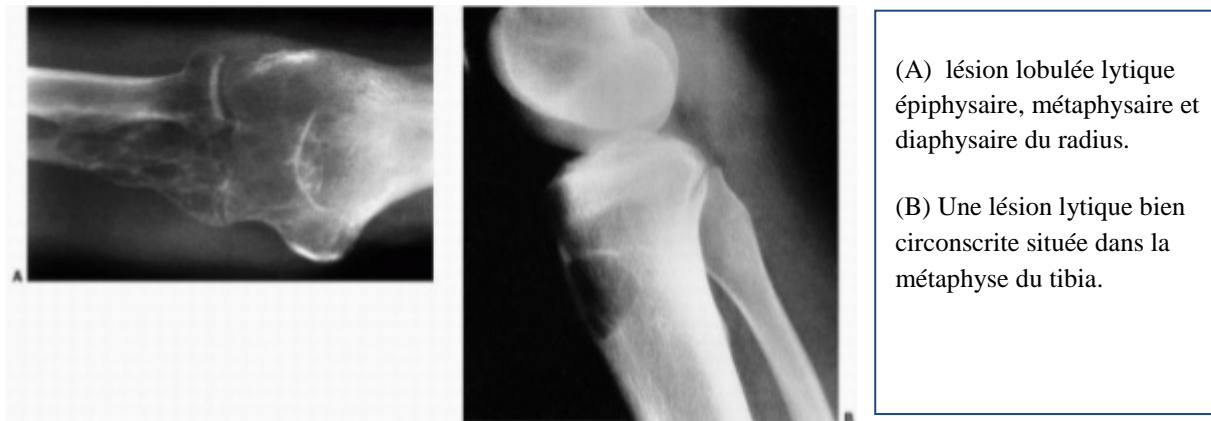


Figure 29 : Caractéristiques radiologiques du fibrome chondromyxoïde<sup>131</sup>

- **Histologie :**

Macroscopiquement, le FCM varie du blanc au blanc grisâtre ou de la couleur chair, avec une croissance lobulaire observé dans presque toutes les tumeurs cartilagineuses (Fig 30.). Localement, il a une texture douce, correspondant au tissu conjonctif lâche, microscopiquement myxoïde. Le bord peut présenter une faible formation osseuse. Les zones kystiques, en particulier les zones kystiques hémorragiques, peuvent imiter celles observées dans le kyste osseux anévrysmal.

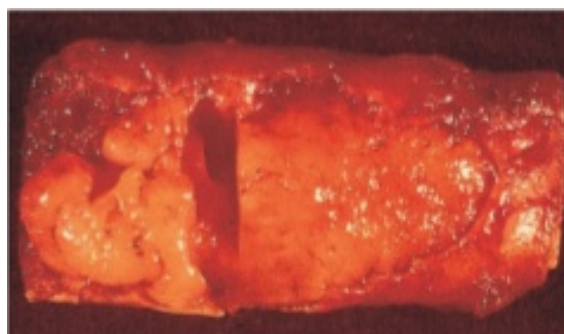
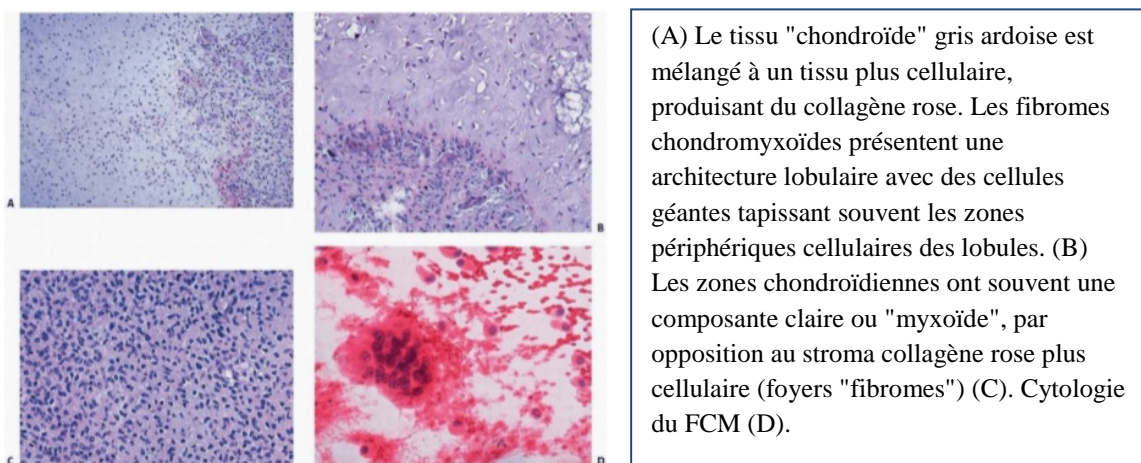


Figure 30 : Fibrome chondromyxoïde. Une masse charnue bien circonscrite a remplacé l'os.<sup>132</sup>

Au microscope, l'apparence est très variable. En général, on note une croissance nodulaire, avec un haut degré de cellularité à la périphérie des nodules. La production de matrice chondroïdienne ou fibrocartilagineuse peut être observée (Fig.31). Les foyers cellulaires se composent soit de cellules en forme de fuseau, semblables à des fibroblastes, soit de cellules stellaires plus myxoïdes. Souvent, on peut détecter des septa fibreux séparant les nodules chondroïdiens. Les cellules géantes sont fréquentes, la nécrose et la calcification sont apparentes. Le degré de cellularité et d'atypies nucléaires pouvant prêter à confusion avec un chondrosarcome.



**Figure 31 : Caractéristiques microscopiques du fibrome chondromyxoïde.** <sup>133</sup>

#### d. Chondroblastome

- **Définition et épidémiologie :**

Le chondroblastome est une tumeur bénigne d'origine cartilagineuse provenant de la région épiphysaire ou apophysaire sur un os immature<sup>134</sup>. D'abord décrite comme une "tumeur à cellules géantes calcifiées" par Ewing en 1928, puis comme une tumeur à cellules géantes chondromateuses épiphysaires par Codman (tumeur de Codman), elle a été appelée chondroblastome en 1942 par Jaffe et Lichtenstein. Il s'agit d'une entité clinicopathologique distincte radiologiquement et histopathologiquement. Les chondroblastomes surviennent excentriquement dans

l'épiphyse de l'os, peuvent s'étendre jusqu'à la métaphyse, mais sont rarement (sinon jamais) isolés dans la métaphysique ou la diaphyse<sup>135</sup>. Elles sont généralement unifocales et peuvent survenir dans n'importe quel os formé par ossification endochondrale. Cependant, la lésion montre une prédilection pour les membres inférieurs et l'humérus. Près des trois quarts se situent aux extrémités inférieures.

Près des trois quarts des patients sont vus au cours de la deuxième décennie (avant la maturation du squelette), l'âge moyen étant d'environ 18 ans. Ils ont environ 10 ans de moins que les patients atteints d'une tumeur à cellules géantes. Le rapport hommes/femmes est de 2,5:1<sup>136</sup>.

- **Diagnostic positif :**

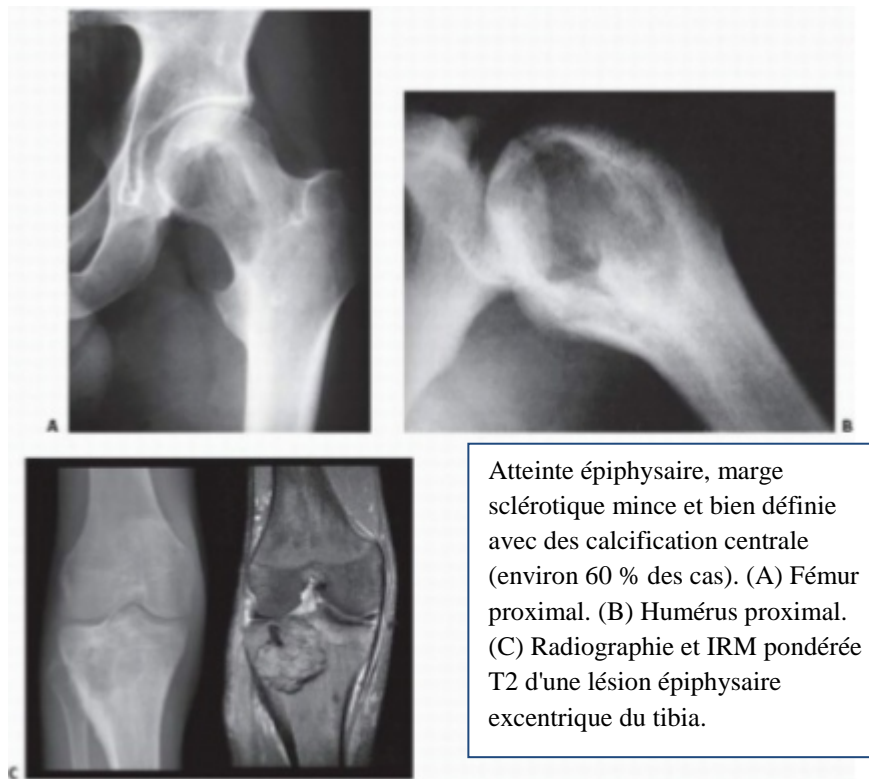
- **Clinique :**

Sur le plan clinique, les patients éprouvent habituellement de la douleur, souvent localisée à l'articulation adjacente, qui, à l'examen, révèle une sensibilité<sup>137</sup>. Les symptômes courants du genou comprennent une altération de la fonction, une boiterie et une amyotrophie musculaire à proximité d'une articulation. Des épanchements et des signes similaires à ceux d'une synovite inflammatoire peuvent être observés au niveau du genou, un tableau similaire à celui de l'ostéochondrite disséquante. Les fractures pathologiques sont extrêmement rares.

- **Radiologie :**

Sur le plan radiographique, le chondroblastome classique est une lésion lytique ovoïde bien circonscrite avec des limites partiellement sclérotique (fig.32). La région lytique peut présenter une lobulation et contenir des opacités centrales, reflétant la calcification de la matrice chondroïdienne dans la lésion<sup>138</sup>. Les limites sclérotiques sont généralement peu perceptibles, mais peuvent être plus apparentes. Environ 60 pour cent présentent des calcifications (minéralisation). Bien que les réactions périostées varient, allant de l'absence totale à des réactions manifestes, elles sont peu observées par rapport aux lésions osseuses malignes.

L'IRM révèle une diminution du signal de la moelle osseuse sur T1, une densité hétérogène et un signal accru ou mixte de la moelle osseuse (œdème possible) sur T2.



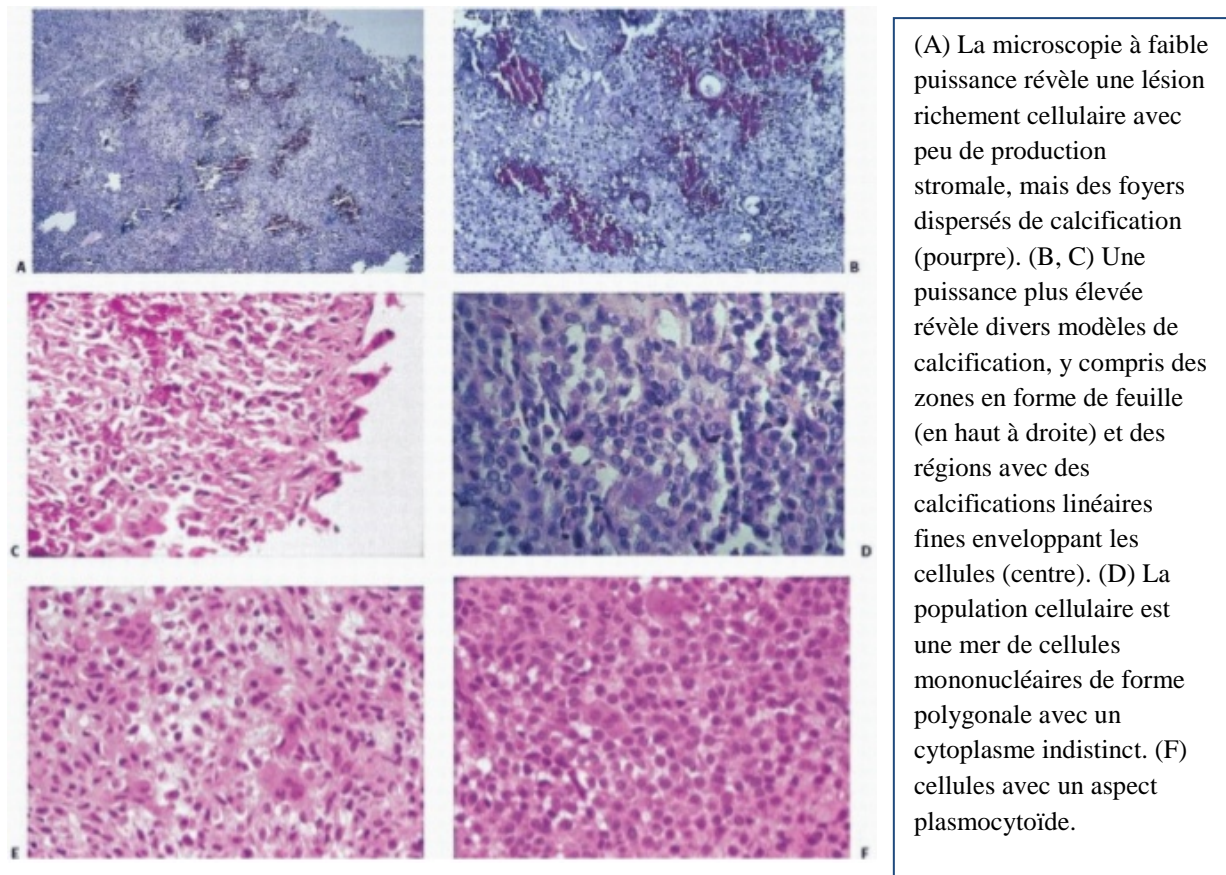
**Figure 32 : Caractéristiques Radiologiques du chondroblastome.** <sup>139</sup>

○ **Histologie :**

À l'examen macroscopique, le tissu est gris rosâtre (plutôt que d'avoir l'aspect gris bleuté et lobulé de la plupart des tumeurs cartilagineuses). Des foyers calcifiés et des zones kystiques présentant les caractéristiques hémorragiques des kystes osseux anévrysmaux peuvent être observés. Les lésions dans leur totalité mesurent habituellement de 1 à 4 cm, mais des lésions de plus de 10 cm ont été observées.

Au microscope, le chondroblastome est une lésion richement cellulaire (figure 33). Composé de cellules mononucléaires en forme de polygone avec un cytoplasme rose identifiable mélangé à des cellules géantes et un stroma chondroïde. Les cellules polygonales sont histogénétiquement compatibles avec les chondroblastes, ce qui explique la prédilection épiphysaire de la tumeur. Bien que

des nucléoles puissent être présents, les noyaux des cellules peuvent contenir des sillons similaires à ceux des cellules de Langerhans des granulomes éosinophiles. Les cellules géantes de type ostéoclaste, dont l'histogenèse est plus incertaine, sont morphologiquement similaires aux cellules géantes observées dans d'autres lésions osseuses. Les cellules géantes se regroupent souvent autour des zones chondroïdes.



**Figure 33 : Histologie du chondroblastome. 140**

**e. Fibrome non ossifiant****• Définition et épidémiologie :**

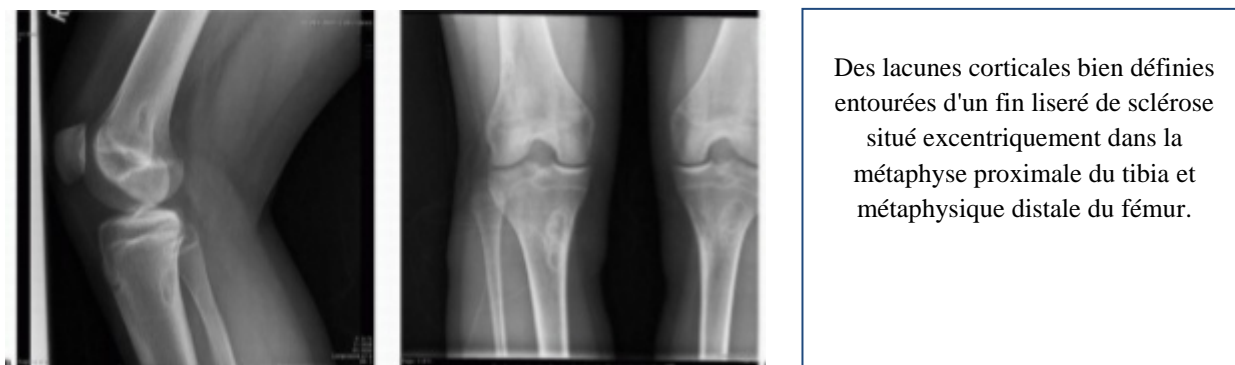
Le fibrome non ossifiant (NOF) est considéré comme la lésion bénigne la plus fréquente du système squelettique. Bien que l'aspect radiographique du FNO classique soit pathognomonique, la population proliférative de cellules fusiformes et de cellules géantes multi nucléées bénignes, peut mimer des lésions néoplasiques. Il existe maintenant des éléments cliniques et anatomiques bien établis associés à cette lésion. En 1955, John Caffey<sup>141</sup>, en étudiant la prévalence, l'évolution naturelle et le diagnostic de cette lésion, a conclu qu'elles étaient extrêmement courantes chez l'enfant en croissance. En effet, les radiographies de plus de 200 garçons et filles normaux ont révélés que 33 % d'entre eux présentaient une ou plusieurs anomalies corticales fibreuses. Généralement dans la tranche d'âge de 4 à 8 ans, aucune n'a été observée avant l'âge de 2 ans, et elles ont été observées par la suite avec une fréquence décroissante au cours des dernières années de l'adolescence. Ces lésions sont localisées au niveau de la région métaphysaire des os longs des membres inférieurs, en particulier l'extrémité distale du fémur. Elles se produisent en particulier aux sites anatomiques correspondant à l'insertion d'un tendon ou d'un ligament dans le périchondre de la plaque épiphysaire de croissance. Avec la maturation du squelette, ils se déplacent dans la diaphyse, ce qui appuie les théories impliquant la traction musculaire ou les réactions périostées comme facteurs importants dans Leur développement.

**• Diagnostic positif :**

Les fibromes non ossifiants sont des lésions asymptomatiques, qui régressent spontanément vers l'âge adulte, en cas de lésions persistantes, celles-ci peuvent se manifester par des fractures pathologiques.

- **Radiologie :**

Le grand axe de la lésion radiologique est souvent parallèle à l'axe de l'os. Avec la maturation, les lésions persistantes sur de longues périodes deviennent habituellement sclérotiques et semblent s'éloigner de l'extrémité. Plus de 50 % des lésions sont multiples<sup>142-143</sup>, et leur aspect radiologique est caractéristique : Ces lésions sont généralement excentrées dans l'os. L'atteinte corticale est souvent associée à un amincissement avec les bords internes délimités par la sclérose. Souvent d'aspect ovoïde et multiloculaire, leur taille varie considérablement (Figure 34). Comme mentionné, la plupart des lésions sont limitées, avec une régression spontanée en plusieurs années. Les grandes lésions peuvent mener à une fracture pathologique. Le traitement chirurgical devrait être minimal dans le cas échéant.



**Figure 34 : Fibrome non ossifiant. Caractéristiques radiologiques.** [144](#)

- **Histologie :**

- **Macroscopiquement :**

Macroscopiquement, les fibromes non ossifiants sont des lésions bien circonscrites et peuvent être blanches, fauves ou jaunes selon la quantité de tissu fibreux, d'hémosidérine et de lipides, respectivement. (Figure 35)



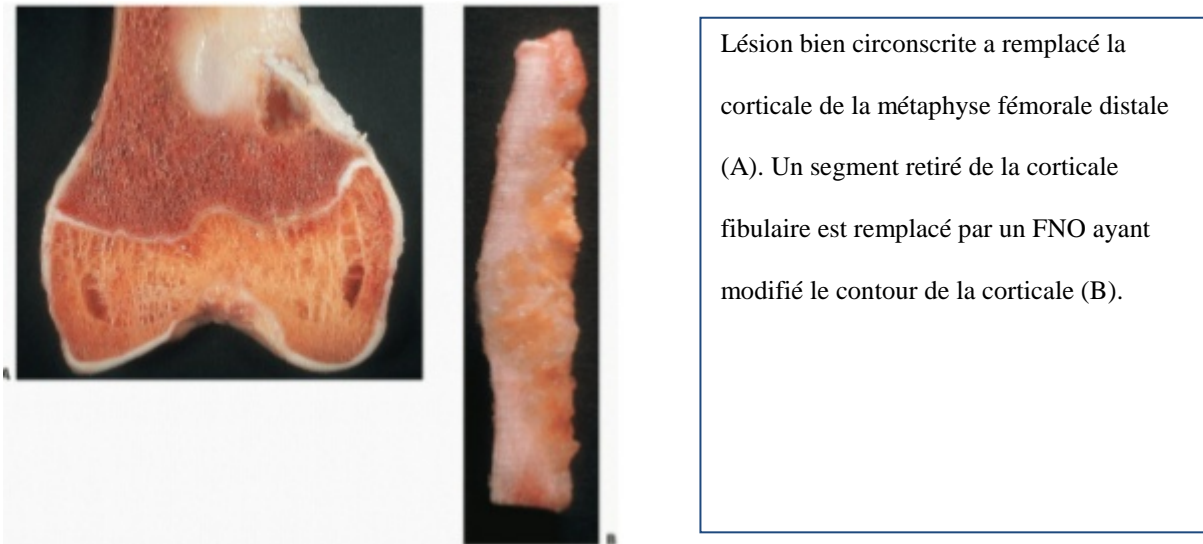
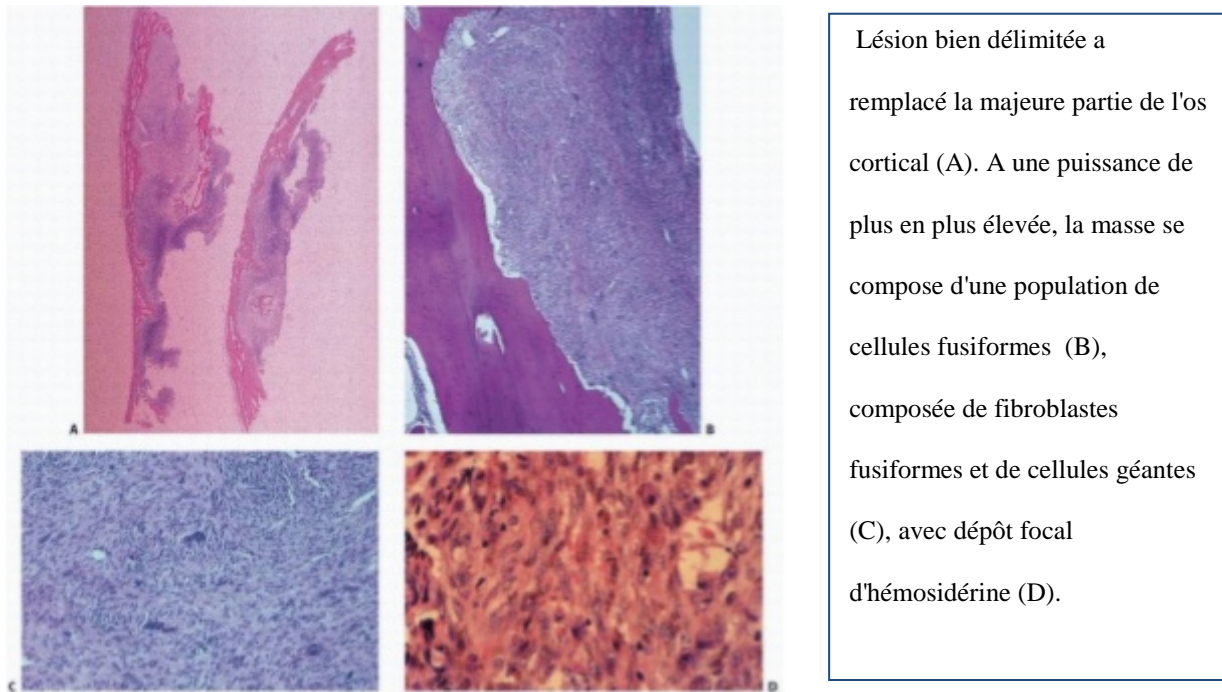


Figure 35: fibrome non ossifiant (macroscopie). 145

- **Microscopiquement :**

Les fibromes non ossifiants se composent d'une population proliférative de cellules fusiformes, souvent associées à d'autres cellules : spumeuses, et de cellules géantes bénignes et multi nucléées (figure36). La production de collagène est rarement importante. L'hémosidérine est observée à un degré variable. Dans certains cas, la prolifération des cellules fusiformes peut conduire à une errance diagnostic. Ici, l'aspect radiologique classique est extrêmement utile au pathologiste pour l'établissement du diagnostic. En raison de leur aspect radiologique caractéristique, ces lésions sont reconnues facilement et ne sont généralement pas biopsiées.



**Figure 36 : Figure : fibrome non ossifiant Microscopique<sup>146</sup>**

f. Kyste hydatique osseux

• **Définition et épidémiologie :**

Le kyste hydatique est dû à *Echinococcus granulosus* ou ténia échinococcique qui vit à l'état adulte dans l'intestin du chien, se localise au niveau pulmonaire (20 à 30%), et hépatique (60 à 70%)<sup>147-148</sup>. L'échinococcose osseuse est rare: sa fréquence varie de 1 à 2%.

La contamination osseuse se fait essentiellement par voie hématogène<sup>149</sup>. Une contamination secondaire à partir d'un foyer d'une atteinte des parties molles peut également être observée.

Elle sévit à l'état endémique particulièrement en Amérique du Sud, en Australie mais également dans le pourtour du bassin méditerranéen et en Europe Centrale<sup>150</sup>

- **Diagnostic positif**

- **Clinique :**

Les signes cliniques révélateurs de l'affection ne sont pas spécifiques et dépendent de la localisation. Ils sont dominés par la douleur et la tuméfaction.

L'examen clinique est pauvre, il est marqué par la conservation de l'état général et l'apyrexie du patient. Une discrète boiterie à la marche est observée lorsque la parasitose siège aux membres inférieurs ou au bassin. La pression de la région concernée peut déclencher une douleur. L'examen neurologique peut mettre en évidence des signes d'irritation.

- **Para clinique :**

La radiographie standard reste l'examen de référence pour le diagnostic. Elle objective le plus souvent des images lytiques aréolaires mal limitées, réalisant l'aspect classique en « nid d'abeille » sans réaction périostée ni décalcification<sup>151</sup>. L'intérêt de l'échographie est essentiellement pour explorer les parties molles à la recherche de l'abcès ossifluent. Elle contribue, de même que la radiographie du thorax, au bilan de la maladie hydatique, à la recherche de localisations viscérales associées pouvant orienter le diagnostic<sup>152</sup>. (Figure 37)



Images lytiques aréolaires mal limitées, réalisant l'aspect classique en « nid d'abeille ». Il n'existe ni réaction périostée ni décalcification régionale

**Figure 37: Radiographie standard du bassin de face<sup>153</sup>**

La TDM et l'IRM précisent l'atteinte osseuse, apprécient l'étendue locorégionale et constituent un excellent moyen de surveillance de l'évolution de la maladie<sup>154</sup>.

**g. L'histiocytose à cellules de Langerhans :**

• **Définition et épidémiologie :**

Au début des années 1950, Lichtenstein a regroupé sous le terme d'histiocytose X un ensemble d'affections d'étiologie inconnue et qui avaient en commun, sur le plan histologique, l'infiltration des tissus concernés par des histiocytes atypiques, souvent organisés en granulomes<sup>155</sup>. Ultérieurement, il a été montré que ces histiocytes étaient similaires aux cellules de Langerhans, présentes à l'état normal dans l'épiderme et dans les muqueuses d'autres épithéliums, ce qui est à l'origine de la dénomination actuelle d'histiocytose langerhansienne<sup>156</sup>.

Les proliférations tissulaires impliquant des cellules de Langerhans s'expriment par des manifestations cliniques variables allant des lésions osseuses bénignes et solitaires (granulome éosinophile uni focal) aux troubles lymphoprolifératifs multi systémiques en jeu le pronostic vital (syndrome de Letterer-Siwe).<sup>157</sup>

Le tissu squelettique est de loin le plus souvent impliqué. Sa prévalence a été estimée à 1 sur 1,5 million de personnes, dont 80 % sont de type solitaire.<sup>158</sup>

L'histiocytose langerhansienne squelettique se présente généralement au cours des deux premières décennies de la vie comme une lésion lytique uni focale, et moins souvent multifocale<sup>159</sup>. Bien que n'importe quel os puisse être touché, les sites les plus communs sont le crâne, le bassin, la colonne vertébrale et les os longs, particulièrement le fémur. La maladie semble toucher principalement les sites hématopoïétiques actifs de la moelle osseuse et montre donc une prédilection pour le crâne et le fémur chez les enfants et le bassin, les côtes et le crâne chez les adultes. Les lésions sont généralement bien limitées, mais peuvent avoir de fins limites sclérotiques. L'atteinte des petits os de la main et des pieds est rare. L'atteinte épiphysaire et métaphysaire est plus fréquente chez les enfants (<21 ans) contre une prédilection diaphysaire chez les adultes<sup>160</sup>.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

Sur le plan clinique, la douleur est fréquente, mais il peut aussi y avoir une tuméfaction, une masse palpable, de la fièvre et une limitation des amplitudes articulaires. Dans une grande série, la plainte la plus fréquente était la douleur, souvent nocturne<sup>161</sup>. Les lésions cutanées sont souvent observées.

- **Biologie :**

Une hyperleucocytose avec élévation de la Vitesse de sédimentation peuvent être observée dans un granulome éosinophile solitaire, évoquant une infection. Malgré l'éosinophilie tissulaire, l'hyper éosinophilie du sang périphérique est inhabituelle.

- **Radiologie :**

Sur le plan radiologique, la présentation typique est une lésion lytique bien limitée dans la partie médullaire diaphysaire de l'os. Cependant, les résultats de l'imagerie varient, en particulier dans la lésion unifocale bénigne, qui évolue avec le temps vers une phase de guérison. Dans une étude, la lyse était la plus fréquente avec des marges ou des septums souvent sclérosés (88 %) suivis d'un aspect trou-dans-un-trou (71 %), suivi d'un festonnage endo-osseux (38 %) et enfin de réactions périostées (21 %)<sup>162</sup>. Les radiographies du rachis peuvent objectiver des fractures de compression classique ou une vertèbre plane (Fig38 .A, B) avec a un effondrement uniforme du corps.

Dans les os longs, le LCG est le plus souvent vu comme des lésions claires dans les diaphyses, entourées de sclérose. Une réaction périostée observée chez les jeunes peut prêter confusion avec l'ostéomyélite et les tumeurs malignes (sarcome d'Ewing). La lyse peut être limitée par une légère sclérose. Des opacités centrales dans la région lytique (séquestre "bouton") peuvent être observées (fig38 C, D<sup>163</sup>). La tomographie et l'IRM permettent la mise en évidence du granulome éosinophile, la tomographie étant la meilleure pour détecter les petites érosions corticales, alors que l'IRM permet d'étudier l'étendu de la lésion dans l'os et les parties molles.



(A) Vertèbre plana . Il y a un effondrement complet du corps de T-6. Notez les espaces entre les corps adjacents normaux et l'absence d'une masse anormale des tissus mous para vertébraux. (B) Cicatrisation spontanée d'une vertèbre plane (C) clarté bien définie, sans sclérose , dans l'ischium gauche (D). Lésion radiotransparente géographique avec aspect festonné et " trou dans le trou " .

**Figure 38: Histiocytose à cellules de Langerhans (granulome éosinophile).<sup>164</sup>**

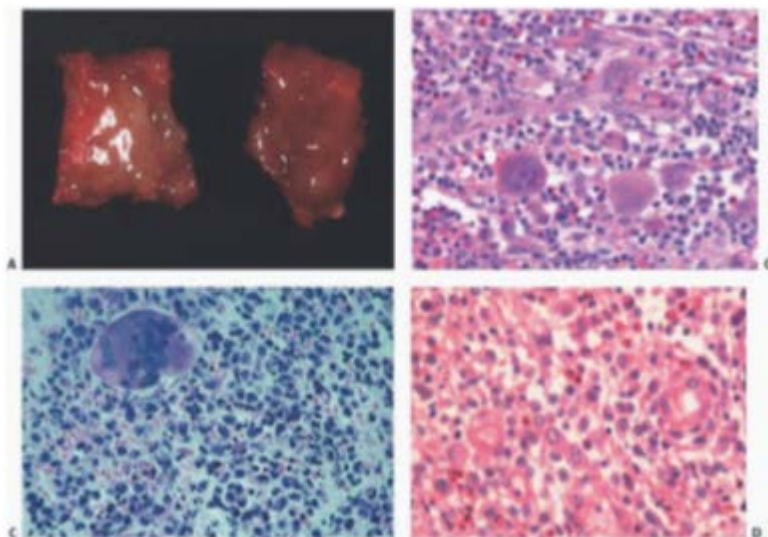
o **Histologie :**

- **Macroscopie :**

Macroscopiquement, la lésion est molle et de couleur variable, allant du pâle vers un aspect rougeâtre. La lésion peut être verte par l'accumulation de cellules leucémiques myéloïdes dans les tissus mous. (fig39.A)

- **Microscopie :**

Au microscope, il existe un mélange hétérogène de cellules qui comprend des éosinophiles, des leucocytes polymorphonucléaires, des cellules géantes et des cellules mononucléaires de différentes tailles et formes, y compris des plasmocytes, des lymphocytes et des monocytes. Beaucoup de cellules mononucléaires sont des cellules de Langerhans, disposées en grappes. (Fig39 B, C, D).



Macroscopiquement, les lésions sont généralement de couleur pâle ou rougeâtre (A). Au microscope, il existe une population cellulaire hétérogène. Les éosinophiles peuvent être évidents (B). Le diagnostic se fait par la mise en évidence d'une cellule mononucléaire avec un cytoplasme abondant. Ces cellules prédominent et sont beaucoup plus petites que la cellule géante vue en (C), mais légèrement plus grandes que les éosinophiles. Les noyaux des cellules mononucléaires ont souvent une apparence de grains de café (D).

**Figure 39: Histiocytose à cellules de Langerhans (granulome éosinophile).** <sup>165</sup>

**h. Ostéomyélite :**

L'ostéomyélite est la grande simulatrice des tumeurs osseuses. Elle présente un large éventail de caractéristiques radiographiques et se produit à tout âge et n'a pas d'emplacement typique. Au stade chronique, il peut imiter une tumeur osseuse bénigne (abcès de Brodie). Au stade aigu, elle peut mimer une tumeur osseuse maligne avec des marges mal définies, une destruction corticale et une périostite agressive.

Ce n'est que lorsqu'il y a une réaction périostée solide et épaisse que nous pouvons reconnaître le processus sous-jacent non malin.

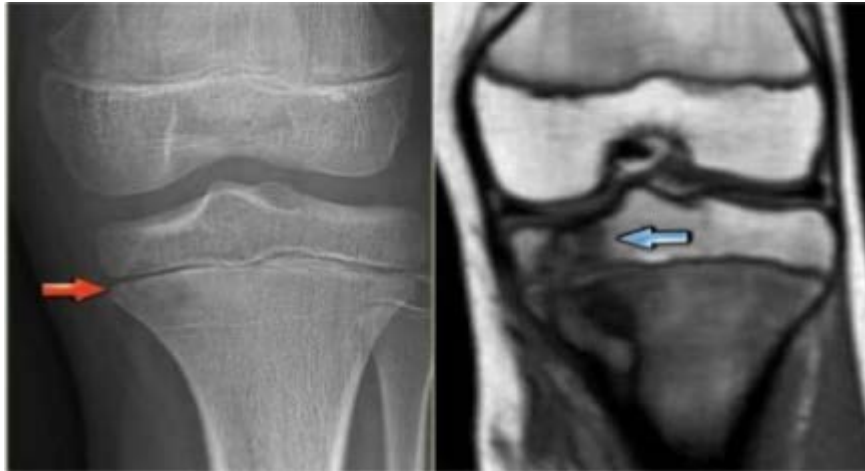


Figure 40: Ostéomyélite : aspect radiologique

i. Les tumeurs à cellules géantes :

• Définition et épidémiologie :

Tumeur bénigne à caractère agressif. La tumeur à cellules géantes (TCG) représente 4 à 10 % des tumeurs osseuses primitives et 18 à 23 % des tumeurs osseuses bénignes<sup>166</sup>, et touche environ une personne par million par an dans le monde.

La TCG se localise le plus fréquemment à l'extrémité inférieure du fémur, l'extrémité supérieure du tibia et l'extrémité distale du radius.

Le plus souvent il s'agit d'une lésion unique, rarement multiple (coexistence de deux lésions connues) représentant 1% de toutes les TCG.

Les formes malignes représentent 5 à 10%. Ce sont des complications à long terme à la suite d'une irradiation de la lésion initiale.

La tumeur se voit chez l'adulte jeune avec un pic entre 20 et 40 ans avec une légère prédominance féminine.



La TCG est une lésion qui touche les os longs au niveau de la région épiphysométaphysaire. L'atteinte des os plats, pelvis et du rachis sont plus rares.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

La symptomatologie clinique est non spécifique et on décrit selon un ordre décroissant : la douleur osseuse, tuméfaction locale, limitation des amplitudes articulaires<sup>167</sup>. La découverte au décours d'une fracture pathologique.

Les localisations rachidiennes peuvent s'accompagner de manifestations neurologiques irritatives à type de radiculalgie ou névralgies.

- **Para clinique :**

- **Radiologie :**

- **Radiographie standard :**

Dans la plupart des cas, l'aspect en imagerie des TCG est caractéristique. Il s'agit d'une lésion lytique de type géographique, à limites nettes, excentrée et siégeant au niveau épiphysométaphysaire ou épiphysaire.

La TCG est le plus souvent confinée à l'os avec une extension vers l'os sous-chondral et le cartilage. On peut retrouver une rupture de la corticale avec parfois une extension vers les parties molles. Il n'existe pas de calcifications intra tumorales ni de réactions périostée sauf dans le cas d'une fracture pathologique associée. Des pseudo-cloisons peuvent apparaître au sein de la tumeur donnant un aspect multiloculé à la tumeur.

La radiographie standard permet de classer la lésion en trois stades de sévérité selon CAMPANACCI.

- **La Tomodensitométrie :**

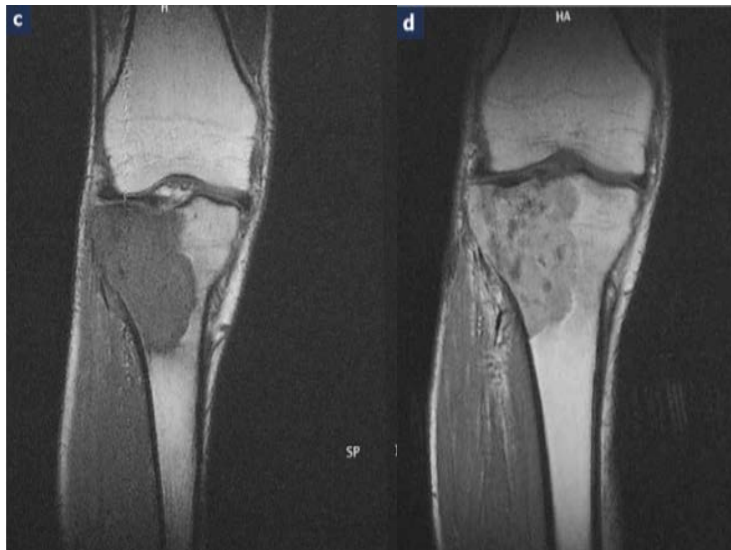
Elle n'ajoute rien aux données de la radiographie standard en matière de diagnostic, elle est demandée surtout pour l'analyse de la corticale et affirmer si elle est soufflée ou rompue quand ceci n'apparaît pas clairement sur les clichés standards, elle permet aussi de préciser de façon exacte les limites de la tumeur et révéler son extension.

- **L'IRM :**

L'IRM visualise la lésion qui se définit par la présence d'anomalie morphologique et de signal, qui apparaissent en séquence pondérée T1 en signal hypo intense et en séquence pondérée T2 en signal hyper intense. L'IRM peut mettre en évidence des zones de nécrose et d'hémorragie au sein de la tumeur, et des niveaux liquides non spécifiques. Après l'injection du produit de contraste, on note un rehaussement intense et inhomogène. Bien que les TCG n'aient pas d'aspect spécifique en IRM, cette dernière n'est indiquée que dans les tumeurs apparaissant agressives sur les clichés standards; car elle a prouvé son avantage dans l'étude de l'extension intra osseuse, cartilagineuse et aux parties molles.



**Figure 41: radiographie standard**<sup>168</sup>



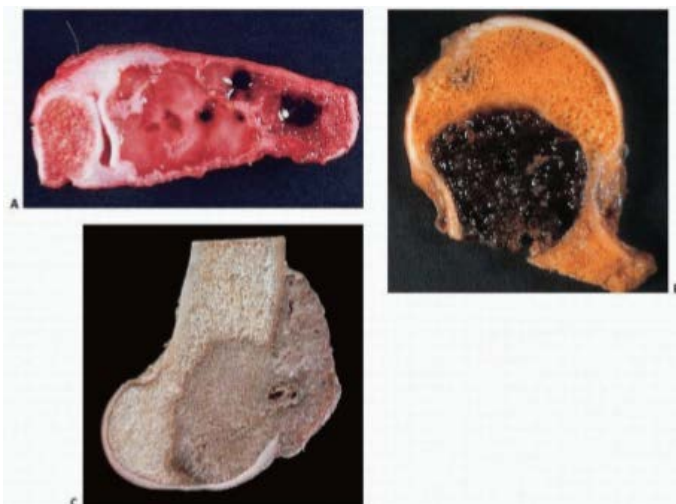
Séquence T1 en coupe coronale (c )  
montre un processus tibial  
épiphysométaphysaire supérieur en  
hypo signal homogène.  
  
Injection du gadolinium (d) :  
Rehaussement hétérogène.

**Figure 42: IRM du genou**<sup>169</sup>

○ **Histologie :**

- **Aspect macroscopique :**

Macroscopiquement, la TCG est solide, mais souvent molle et friable ; remplaçant les tissus osseux, lui donnant un aspect brun ou rougeâtre. Les zones kystiques focales, qui peuvent être composées de tissus similaire à celui des KOA macroscopiquement et histologiquement (Fig.43), de zones jaunes focales contenant des macrophages chargés de lipides (cellules spumeuses) et de zones focales d'hémorragie et, parfois, de nécrose, peuvent toutes être observées. La production d'os est rare.



**Couleur – brun grisâtre à rouge.**

**(A) La tumeur est bien circonscrite et s'étend jusqu'à l'os sous-chondral (phalange proximale). (B) Les zones kystiques hémorragiques peuvent ressembler**

Figure 43: Tumeur à cellules géantes (Macro.) <sup>170</sup>**- Microscopiquement :**

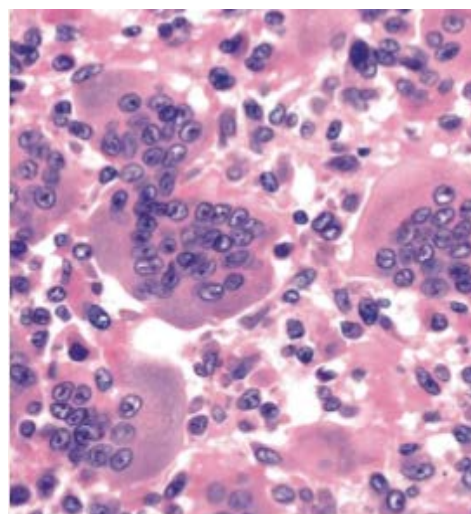
Le diagnostic d'une TCG repose sur l'association de cellules géantes et d'éléments mononuclées, ces derniers constituant le « stroma » (fig.44).

Les cellules géantes comprennent de multiples noyaux ronds ou ovales uniformes au nucléole proéminent. Le cytoplasme est abondant acidophile parfois microvacuolaire.<sup>171-172</sup>

On n'observe pas de mitoses dans les cellules géantes. En revanche des aspects d'englobement de noyaux de cellules mononuclées sont soulignés par tous les observateurs.<sup>173-174</sup>

Les cellules mononuclées sont ovalaires ou fusiformes, le cytoplasme est réduit, et les caractères nucléaires sont voisins des cellules géantes. Des mitoses en nombre variable sont constamment identifiables.<sup>175</sup>

En général, trois types de cellules ont été identifiés : les cellules géantes multinuclées exprimant le récepteur activateur du facteur nucléaire  $\kappa$ B (RANK), les cellules mononucléaires arrondies exprimant RANK et les cellules stromales mononucléaires ovoïdes exprimant fortement le récepteur activateur du ligand du facteur nucléaire  $\kappa$ B (RANKL)<sup>176</sup>.



Les cellules stromales sont mononucléaires, ressemblent à des macrophages. Les cellules géantes sont de grandes cellules multinuclées (10 à 50 noyaux) avec des noyaux similaires aux cellules stromales.

Figure 44 : Aspect microscopique des TCG. <sup>177</sup>

### **3. Lésions à composante kystique malignes :**

#### **a. Ostéosarcome :**

- **Définition et épidémiologie :**

L'ostéosarcome est l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes de l'adolescence, dépassée seulement par les leucémies, les tumeurs cérébrales et les lymphomes.<sup>178</sup>

Il s'agit d'une tumeur très maligne qui, par définition, produit un ostéoïde néoplasique. L'ostéoïde est formé par le collagène de type I qui, dans les situations normales, avec les protéines de la matrice osseuse, va former l'os. L'ostéosarcome se développe de façon particulière dans la métaphyse des os longs, sites de croissance rapide avec une importante vascularisation : le fémur distal, le tibia proximal et l'humus proximal. Il se propage circonférentiellement à travers la corticale vers les parties molles en soulevant le périoste. Il envahit rarement l'espace articulaire. 56 % de tous les sarcomes ostéogéniques surviennent au genou, ce qui en fait la tumeur osseuse primaire du genou la plus fréquente dans la littérature (32 %)<sup>179</sup>. Parmi les sarcomes ostéogéniques du genou, 64 % surviennent dans le fémur distal, 32 % dans le tibia proximal, 4 % dans le péroné proximal et moins de 1 % dans la rotule<sup>180</sup>. Étant donné la prédilection de l'ostéosarcome autour du genou, le diagnostic initial erroné par les lésions suite aux accidents sportifs, comme une lésion méniscale, a été établi dans plusieurs études.<sup>181</sup>

L'ostéosarcome se manifeste de façon caractéristique lors de la poussée de croissance de l'adolescent, l'âge de survenue maximale se situant entre 10 et 20 ans<sup>182</sup> ; 75 % des cas surviennent entre 10 et 30 ans<sup>183</sup>. La prédominance masculine est de 1,5:1.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

L'ostéosarcome se manifeste généralement par une douleur, souvent légère et intermittente au début, continue et exacerbée par une palpation profonde par la suite. La douleur est le maître symptôme chez environ 80 % des patients. Elle est habituellement exacerbée par l'activité, moins d'un quart des patients présentent des douleurs la nuit. Une masse ou une tuméfaction peuvent être observées. Le patient peut présenter une fracture pathologique. En général, les patients présentent des symptômes pendant plusieurs semaines avant la consultation. A l'examen, une masse palpable peut être ressentie. De grandes lésions peuvent entraîner un engorgement veineux sus-jacent ou un œdème.

- **Radiologie :**

La radiographie caractéristique révèle une lésion radio opaque ou une lésion radio transparente ou mixte sur la métaphyse mal limitée et une élévation périostée (Fig.45). Le périoste surélevé crée un triangle (appelé triangle de Codman), dont les bords sont la corticale intacte, la tumeur et le périoste lui-même. La tomodynamométrie peut être utile pour objectiver l'extension vers les parties molles ou vers les articulations, l'IRM définissant l'étendue exacte de l'atteinte de l'os spongieux et médullaire et des tissus mous.



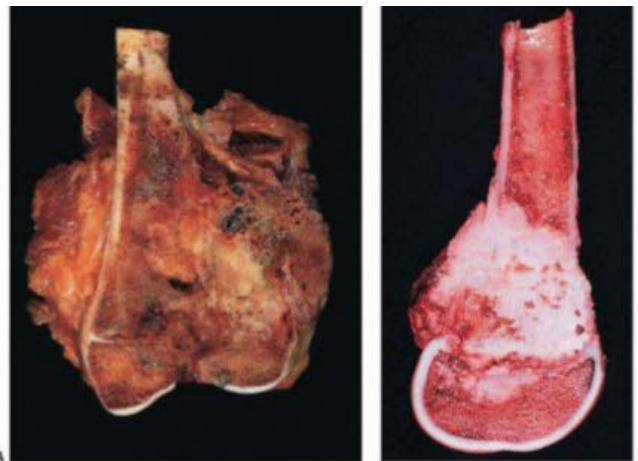
Lésion mixte ostéolytique et sclérotique dans l'humérus proximal avec destruction corticale irrégulière. Il y a une réaction périostée agressive.

**Figure 45 : Ostéosarcome. Aspect Radiologique. 184**

- **Histologie :**

- **Macroscopie :**

L'ostéosarcome est généralement une tumeur dure et compacte pénétrant la corticale, ayant soulevé le périoste et envahi les tissus mous. Il existe une pluripotentialité du tissu mésenchymateux en prolifération. Bien que principalement ostéoblastique et osseux, il peut y avoir des foyers fibreux ou cartilagineux. Les tissus peuvent être durs ou mous et granuleux, selon le degré de formation osseuse, de l'hémorragie et la nécrose. Le triangle du Codman peut être macroscopiquement apprécié (figure46). On observe fréquemment une "pseudo capsule" enveloppant le tissu mou à la périphérie de l'ostéosarcome.

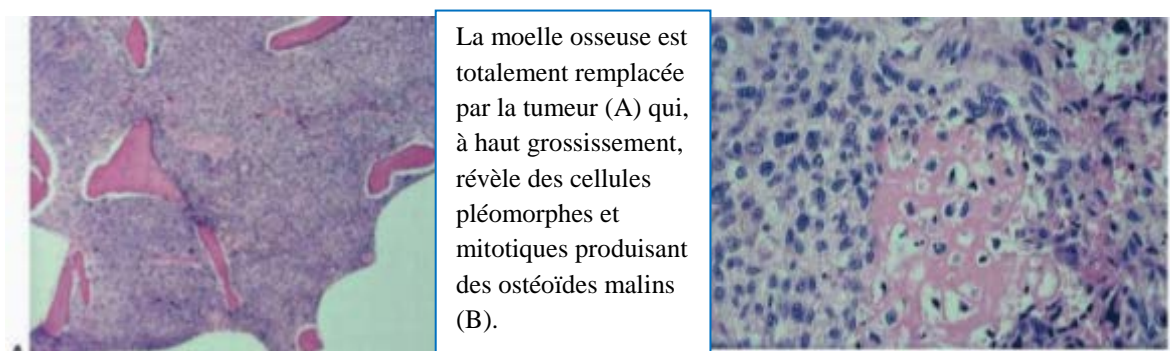


**Figure 46: Ostéosarcome (Macro.). Fémur distal<sup>185</sup>**

- **Microscopie :**

Histologiquement, l'ostéosarcome est caractérisé par la présence de cellules ostéoblastiques sarcomateuses produisant un aspect désorganisé de tissus calcifiés incluant ostéoïde et os (Fig.47). La lésion peut varier d'une lésion très cellulaire avec peu de production ostéoïde ou osseuse à une lésion peu cellulaire avec une matrice calcifiée abondante en cours de production. Les masses d'ostéoïdes qui ne sont pas accompagnées de groupes de cellules sont très suspectes d'ostéosarcome. Les

cellules tumorales étranges et indifférenciées sont courantes. Il peut y avoir des foyers exubérants de cartilage néoplasique ou de tissu fibreux néoplasique, et des modèles semblables à l'histiocytome fibreux malin sont bien décrits. En raison du polymorphisme de la tumeur, des diagnostics erronés de chondrosarcome et de fibrosarcome peuvent être faits si l'on utilise uniquement la microscopie mal échantillonnée. L'ostéoïde prédomine souvent dans les ostéosarcomes bien vascularisés et le cartilage malin dans les ostéosarcomes mal vascularisés.



**Figure 47: Ostéosarcome (histopathologie).<sup>186</sup>**

#### **b. Chondrosarcome :**

- **Définition et épidémiologie :**

Le chondrosarcome est une tumeur maligne du cartilage dont l'incidence est estimée à 1 sur 200 000 par an.<sup>187</sup>

Il est habituellement nommé et classé selon la localisation (intramédullaire ; périostés ; extrasquelettique). Les variantes histologiques connues sont les chondrosarcomes à cellules claires, mésenchymateux, myxoïdes et "dédifférenciés". Le chondrosarcome apparaît également comme une complication des lésions préexistantes, comme dans l'ostéochondromatose ou l'enchondromatose (maladie d'Ollier). Le cartilage malin peut être un composant visible de certains sarcomes



ostéogéniques, comme l'ostéosarcome périosté, mais en présence d'ostéoïde ou d'os malin, la classification comme sarcome ostéogénique est la règle.

La forme classique intra médullaire la plus courante apparaît au niveau de la médullaire et se répand lentement dans la corticale diaphysaire. Si non traitée, l'évolution se fait par dissémination métastatique (généralement dans les poumons) ou par les effets locaux de la masse tumorale, particulièrement observés dans l'atteinte vertébrale. Environ 10 à 20 % des tumeurs osseuses malignes primaires sont des chondrosarcomes, ce qui les rend deux fois moins fréquentes que les ostéosarcomes<sup>188</sup>.

Comme les ostéosarcomes, ils sont plus fréquents chez les hommes. Ils sont habituellement diagnostiqués chez les sujets âgés avec une atteinte axiale ; les trois quarts se trouvent dans le bassin (26 %), le fémur proximal, l'humérus proximal, la ceinture scapulaire et les côtes<sup>189</sup>.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

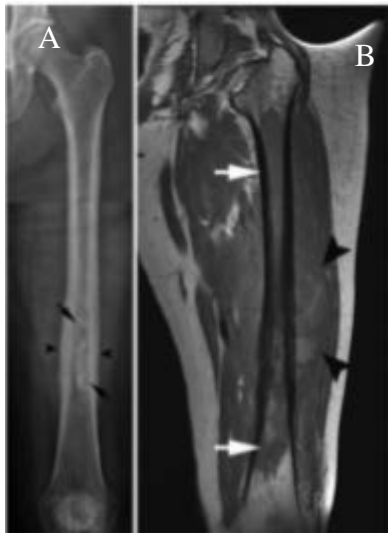
En général, une douleur régulière plutôt qu'intermittente, associée à une tumeur du cartilage (sauf dans les mains), devrait favoriser un diagnostic de chondrosarcome. Comme pour toutes les tumeurs du cartilage, l'évaluation de la malignité peut être difficile et il est préférable d'utiliser toutes les informations cliniques, radiographiques et histopathologiques disponibles.

- **Paraclinique :**

Les chondrosarcomes sont des lésions radiotransparentes associées à des radio opacités, ces dernières résultant de la tendance du cartilage à se calcifier (figure48). Le chondrosarcome classique apparaît comme une clarté centrale avec des calcifications ponctiformes ou en anneau. Habituellement, la modification dans la corticale peut être identifiée et reflète la perméation microscopique dans et à travers l'os cortical haversien. Il s'agit d'une érosion ou d'un festonnage endo-osseux (os cortical interne) et d'un épaissement ou d'un amincissement de la

corticale. L'infiltration de la corticale et la croissance chondrosarcomateuse, en général, sont lentes. Les réactions périostées sont moins fréquentes.

La tomodensitométrie visualise mieux que les radiographies l'étendue de l'érosion corticale. Les IRM du chondrosarcome montrent généralement l'étendue de la tumeur, avec des signaux T1 faibles à intermédiaires et T2 très élevés, reflétant la teneur en cartilage et en eau.



Radiographie standard (A) montre une tumeur contenant des calcifications (flèches) et un épaississement cortical (pointes de flèche) dans le fémur distal. L'image coronaire pondérée T1 (B) révèle que la tumeur (flèches) est beaucoup plus grande qu'elle ne paraît sur la radiographie, s'étendant sur toute la diaphyse fémorale et avec une masse extraosseuse (pointes de flèche).

**Figure 48: Caractéristiques radiologiques du chondrosarcome<sup>190</sup>**

○ **Histologie :**

Macroscopiquement, les tumeurs cartilagineuses se développent sous forme lobulaire, et le chondrosarcome ne fait pas exception, la lobularité se manifestant habituellement sous forme de nodules en expansion périphérique (fig.49). La tumeur est blanche ou grise bleutée. Les chondrosarcomes sont habituellement fermes, mais peuvent être molles, mucoïdes ou même gélatineuses.

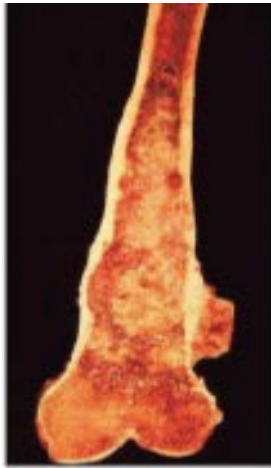
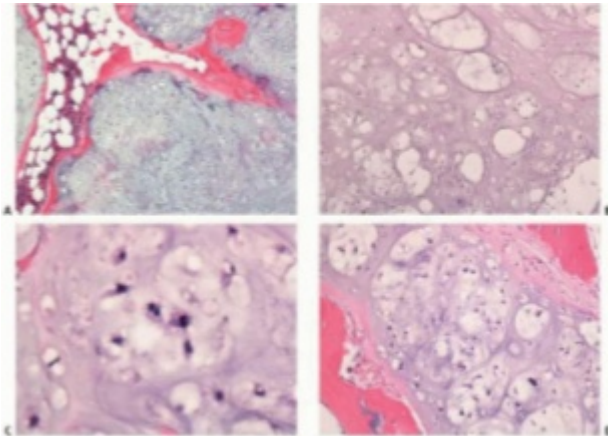


Figure : Des lobulations et des calcifications focales se produisent dans le fémur avec érosion du bord interne de l'os cortical et extension dans les tissus mous (en bas à droite). L'os cortical est à la fois érodé et épaissi, ce qui indique une malignité.

**Figure 49: Aspect macroscopique<sup>191</sup>**

Au microscope, les chondrosarcomes sont richement cellulaires. Cependant, on peut observer des variations dans la cellularité d'une section à l'autre, ou même dans les foyers d'une même section histologique. En général, l'utilisation de critères histologiques seuls pour différencier un enchondrome bénin d'un chondrosarcome de bas grade peut être extrêmement difficile.



(A) La tumeur pénètre dans l'os hôte. (B) Ballonnement des cellules (C) Cellules binucléées (D) Modifications kystiques.

**Figure 50: Histologie du chondrosarcome<sup>192</sup>**

### c. Sarcome d'Ewing :

- Définition et épidémiologie :

Le sarcome d'Ewing (SE) est une tumeur maligne primitive de l'os du sujet jeune dérivée du neuroectoderme et non pas du tissu mésenchymateux. Les

données histologiques et cytogénétiques ont montré qu'en réalité cette tumeur n'est qu'une forme indifférenciée de la famille des tumeurs neuroectodermiques et on parle actuellement de tumeur de la famille Ewing. De ce fait le terme de sarcome est actuellement peu approprié, il faudrait mieux le remplacer par tumeur d'Ewing<sup>193</sup>.

Le sarcome d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse maligne primaire la plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes : C'est une tumeur de l'enfance, la plupart des cas étant diagnostiqués avant l'âge de 20 ans et la majorité entre 5 et 15 ans<sup>194</sup>. Les retards dans le diagnostic initial peuvent être dus à des étiologies traumatiques erronées. L'ostéosarcome est le plus fréquent. Ewing représente environ 8% de toutes les tumeurs osseuses primaires. Une incidence annuelle de 2,93 cas/1 000 000 a été signalée entre 1973 et 2004, et l'incidence est demeurée stable<sup>195</sup>. Elle atteint son apogée au cours de la deuxième décennie de la vie, elle a une prédilection pour les régions diaphysaires et méta diaphysaires des os longs.

Les tumeurs Ewing/PNET à localisation osseuses sont plus fréquentes chez le sexe masculin contrairement aux tumeurs des parties molles qui atteignent de façon égale les deux sexes<sup>196</sup>.

- **Diagnostic positif :**

- **Clinique :**

La tumeur peut présenter une masse douloureuse. L'extension vers les tissus mous est courante, mais la fracture pathologique l'est beaucoup moins cliniquement

Les symptômes constitutionnels tels que la fièvre et l'anémie, la perte de poids et l'hyperleucocytose sont fréquents. Des symptômes comme la fièvre avec une vitesse de sédimentation élevée et la leucocytose peuvent entraîner un diagnostic erroné d'ostéomyélite et un retard potentiellement catastrophique du diagnostic et de prise en charge.

- **Para clinique :**

- **Radiologie :**

Le sarcome d'Ewing classique se présente sous la forme d'une lésion diaphysaire perméative, mal délimitée, avec une image lytique ou mixte lytico-sclérotique (figure51). Le nouvel os néoformé caractéristique est souvent stratifié et peut ressembler à de la peau d'oignon.



**Figure 51: Caractéristiques radiologique du sarcome d'Ewing<sup>197</sup>.**

La tomodensitométrie, l'IRM et PET scan permettent de mieux définir l'étendue de la tumeur, l'IRM étant particulièrement utile pour définir l'extension médullaire. L'IRM peut être utile pour surveiller la réponse à la chimiothérapie et pour les présentations radiologiques atypiques incluent des lésions kystiques.

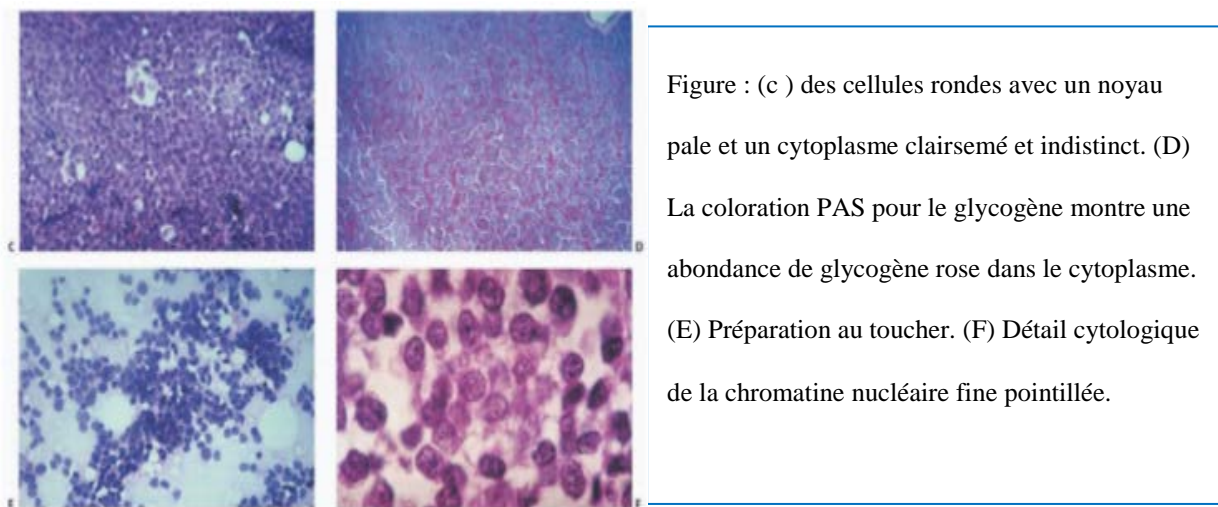
- **Histologie :**

- Aspect macroscopique :**

Le sarcome d'Ewing varie du grisâtre au blanc argenté, et il est souvent humide et de consistance liquide, ressemblant parfois à un abcès ou un kyste. Les hémorragies et les nécroses sont fréquentes.

**Aspect microscopique :**

Au microscope, le sarcome d'Ewing se caractérise par des cellules à noyau rond ou ovale uniformes, un cytoplasme indistinct et de petits nucléoles discrets (fig.52). La chromatine est finement dispersée. Il y a peu ou pas de stroma intercellulaire. Les foyers de nécrose sont fréquents. On peut voir des mitoses, mais elles ne sont pas fréquentes. Un modèle de croissance lobulaire peut être présent, et il y a souvent une vascularisation capillaire proéminente. Des cellules dégénératives individuelles peuvent être observées. Lors de la coloration par le PAS du glycogène (qui est digestible par la diastase), les cellules Ewing présentent une positivité périnucléaire globulaire rose abondante, une caractéristique qui facilite la distinction avec les autres tumeurs osseuses à petites cellules comme les lymphomes, les neuroblastomes, les rhabdomyosarcomes embryonnaires.



**Figure 52 : Aspect microscopique du sarcome d'Ewing<sup>198</sup>**

**d. Myelome multiple :**

- **Définition et épidémiologie :**

Le myélome multiple (MM) est une tumeur maligne des plasmocytes associée à une prolifération intraosseuse généralisée des plasmocytes, entraînant la destruction et la lyse de l'os, associées à un dysfonctionnement des organes. Elle représente

environ 1 % des néoplasies et 13 % des cancers hématologiques, avec une incidence dans les pays occidentaux de 5,6 cas pour 100 000 personnes<sup>199</sup>. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.

Le MM montre une prédilection pour certains os, y compris, en fréquence décroissante, les vertèbres, les côtes et le bassin. Rare avant l'âge de 40 ans, il touche les hommes et les femmes avec un ratio de 2:1<sup>200</sup>.

- **Le diagnostic positif :**

- **Clinique :**

Le MM est caractérisé cliniquement par des douleurs osseuses diffuses ; des lésions lytiques apparaissent dans tout le squelette, y compris les extrémités, et conduisent souvent à des fractures. Le patient éprouve de la douleur depuis plusieurs mois et présente de la fièvre, faiblesse et de perte de poids, habituellement en association avec un syndrome anémique.

Les patients peuvent ne présenter aucun signe significatif à l'examen physique, mais la sensibilité et les douleurs osseuses sont la règle. La douleur est la plainte la plus fréquente et est présente chez jusqu'à 90 % des patients<sup>201</sup>. Débutant souvent au niveau des côtes ou lombaire, elle est éventuellement aggravée par le moindre mouvement. Les fractures pathologiques sont fréquentes.

- **Biologie**

Le bilan biologique du myélome comprend : une numération de formule sanguine complète avec l'analyse du calcium sérique et de la créatinine, l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires, la quantification des protéines monoclonales sériques et urinaires, et la mesure des chaînes légères libres. La biopsie ou l'aspiration de la moelle osseuse est la procédure définitive. D'autres études comprennent l'analyse cytogénétique et FISH pour les anomalies chromosomiques.

Les anomalies biologiques habituelles sont : l'anémie, l'hyperprotéïnémie et l'hypercalcémie.

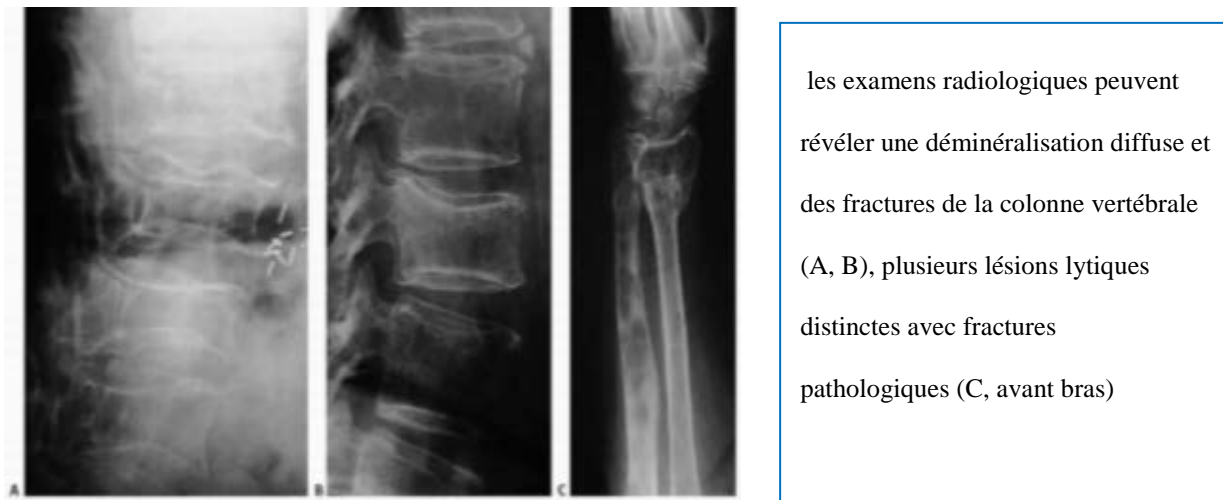
Les plasmocytes néoplasiques produisent une gammopathie monoclonale, c'est-à-dire une prolifération d'une chaîne légère ou d'une chaîne lourde, ou des deux, qui sont identifiées par immunoelectrophorèse sérique ou urinaire.



- **Radiologie :**

Les signes radiologiques les plus courants du myélome sont la déminéralisation et les lésions osseuses lytiques (fig.53), qui peuvent être évaluées par radiographie standard, tomodensitométrie et IRM, l'IRM étant les plus sensibles.

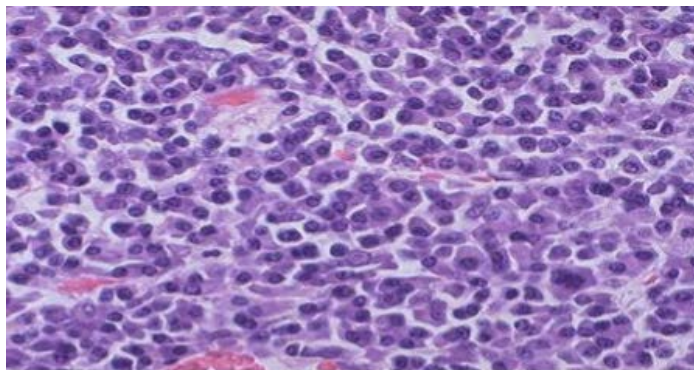
La tomodensitométrie et l'IRM sont les examens de choix en cas de compression médullaire suspectée.



**Figure 53: le myélome multiple : Radiologie<sup>202</sup>**

- **Histologie :**

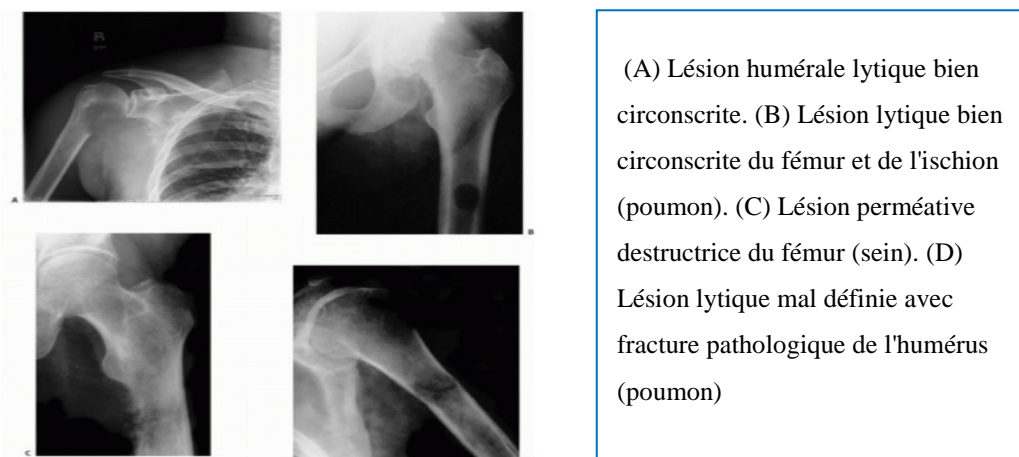
Au microscope, le myélome multiple se caractérise par une prolifération de plasmocytes qui remplacent les os et la moelle osseuse. (fig54)



**Figure 54: Aspect microscopique du myélome multiple<sup>203</sup>**

**e. Métastases osseuses :**

Les métastases osseuses sont les tumeurs malignes les plus fréquentes affectant les os, l'os étant le troisième site métastatique après le poumon et le foie, jusqu'à 85 % des patients cancéreux ayant subi une autopsie ont révélés une métastase osseuse<sup>204</sup>. La prévalence réelle des métastases osseuses est inconnue, mais on estime que 350 000 personnes meurent chaque année aux États-Unis de métastases osseuses<sup>205–206</sup>. Les sites tumoraux primaires les plus fréquents engendrant des métastases osseuses chez les patients mourant d'un cancer métastatique sont le sein, la prostate, le poumon, la thyroïde et les reins (" organes paires "), qui représentent 80 % des origines des métastases osseuse<sup>207</sup>. Alors qu'environ 70 % des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate développent des métastases osseuses, ce pourcentage est de 20 à 30 % chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un cancer du tube digestif<sup>208</sup>. Les localisations osseuses les plus fréquentes sont, par ordre décroissant de fréquence, le rachis dorso lombaire et le sacrum, le fémur proximal, le bassin, les côtes, le sternum, l'humérus proximal et le crane<sup>209</sup>. Doivent toujours être évoquées dans le diagnostic différentiel de toute lésion osseuse chez un patient de plus de 40 ans. Peut se présenter comme lésion ostéolytique bien défini, ostéolytique mal défini et aussi comme lésion osseuse sclérotique (fig.55).



**Figure 55: Cancer métastatique, caractéristiques radiologie<sup>210</sup>**

## TRAITEMENT:

### I. Traitement chirurgical :

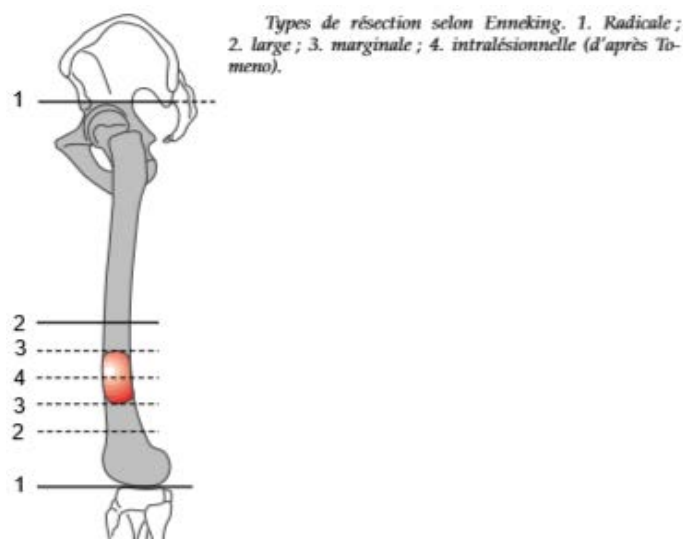
#### a. Principe d'Enneking :

Les principes du traitement chirurgical des tumeurs reposent à l'heure actuelle essentiellement sur la classification de Enneking qui utilise les notions de compartiment et de capsule<sup>211</sup> :

Un compartiment est limité par des structures anatomiques constitutionnelles et non néoformées : corticales, aponévroses, fascia...

- ✓ Une tumeur est dite « intracompartimentale » lorsqu'elle reste enclose entièrement dans son site d'origine sans en franchir les limites.
- ✓ Une tumeur est dite « extracompartimentale » quand elle a franchi les limites de son compartiment d'origine, ou qu'elle se développe dans une région sans limite individualisable telle que la région axillaire ou le creux poplité.

La capsule n'est qu'une production réactionnelle qui entoure la tumeur. Plus produite par les tissus de voisinage que par la tumeur. Elle est d'autant plus nette, intacte et épaisse que la tumeur est peu évolutive. Elle peut être soulevée, perforée, voire détruite, dans les cas les plus agressifs. Enneking déduit de ces deux notions différentes plusieurs types de résection selon l'endroit où passe le bistouri. (fig.56)



**Figure 56: Types de résection selon Enneking<sup>212</sup>**

### **b. Traitement conservateur :**

Le curetage-comblement est l'intervention princeps des tumeurs bénignes, c'est un geste exigeant et qui demande une minutie extrême<sup>213</sup>. Ce geste comporte deux temps, le premier visant l'exérèse des cellules tumorales : curetage, et le second vise à combler la cavité ainsi créée.

- **Curetage :**

Il s'agit d'une chirurgie intra lésionnelle. On pénètre délibérément dans la tumeur que l'on évide de l'intérieur. Le risque est bien sûr de réaliser une exérèse incomplète.

L'utilisation d'un garrot pneumatique, quand elle est possible, est recommandée ; un champ exsangué facilitant considérablement le geste opératoire.<sup>214</sup>

La zone tumorale osseuse est exposée assez largement. L'exérèse du tissu tumoral se fait à la curette, en utilisant des tailles de plus en plus petites pour pouvoir explorer le moindre recoin de la cavité. Les cloisons sont effondrées et les parois avivées au ciseau ou à la fraise. L'ensemble du matériel tumoral est envoyé en anatomie pathologique pour analyse. Il faut prendre garde à respecter les cartilages

articulaires ou de croissance adjacents, et protéger les tissus de voisinage pour éviter leur contamination par des débris de tumeur. L'utilisation d'un « jet pulsé » est souvent de routine. Dans certains cas, on peut être amené à réaliser une « cautérisation » pour éliminer les éventuelles cellules tumorales restantes : cautérisation chimique avec du sérum hypertonique ou de l'eau distillée, formolisation ou phénolisation, ou cautérisation thermique à l'azote liquide<sup>215-216</sup> ou au bistouri électrique.

- **Comblement :**

Le comblement permet essentiellement le renforcement de la solidité osseuse, et d'éviter des espaces résiduels vides, facteurs favorisant des récurrences. Le comblement consiste à un véritable « plombage » de la cavité, le matériau de remplissage devant s'insinuer dans la moindre anfractuosité. Différents produits peuvent être utilisés, principalement de l'os spongieux autogène ou allogène, plus rarement du ciment chirurgical. Il peut être nécessaire, dans certains cas, d'y associer une ostéosynthèse pour renforcer un os fragilisé.

- **Comblement par autogreffe spongieuse :**

Il s'adresse principalement à des cavités de petite taille. La greffe doit être tassée et impactée au marteau et au chasse-greffon. Les meilleurs sites de prélèvement sont les crêtes iliaques. On peut, pour de petites quantités, utiliser les épiphyses fémorales distales ou tibiales proximale.

- **Comblement par allogreffe :**

Indiqué essentiellement en cas de manque d'os autologue, par prélèvements antérieurs, ou la grande taille de la cavité à combler. Le meilleur matériau est la tête fémorale de banque cryoconservée ou autoclavée dont on utilise un gros fragment introduit en force dans la cavité, associé à de petits fragments morcelés, associés de préférence à de l'autogreffe, tassés tout autour.

- **Comblement par du ciment chirurgical :**

Le ciment est muni d'une grande résistance mécanique, immédiate et définitive. Il aurait aussi une certaine activité antitumorale du fait de l'élévation thermique pendant sa polymérisation<sup>217</sup>. Mais il n'établit jamais de liaison intime avec l'os et son utilisation nécessite une solidité corticale satisfaisante.

- **Comblement par des biomatériaux :**

Des biomatériaux, dont on espère la réhabilitation, éventuellement mélangés à des greffons autologues, sont utilisés par certaines équipes chirurgicales. Mais le recul reste encore insuffisant pour juger cette technique<sup>218</sup>.

- **Renforcement par une ostéosynthèse :**

Dans certains cas où le curetage entraîne une fragilisation importante de l'os, en emportant plus du tiers de la périphérie corticale sur une diaphyse, ou en laissant une cavité très étendue en zone épiphysaire, il peut être nécessaire de réaliser une ostéosynthèse pour éviter une fracture secondaire. Toutes les techniques d'ostéosynthèse peuvent être envisagées, du moment que la solidité du montage puisse permettre une reprise précoce de la mobilité.

**c. Traitement radical :**

Pratiquer l'exérèse en bloc de la tumeur sans y pénétrer. On distingue différents types de résection en fonction de la distance existant entre le bistouri et la lésion (figure 56).

- **Résection marginale :**

La tumeur est vue. On passe au ras de sa périphérie, le long de la capsule que l'on ne franchit jamais.

- **Résection large :**

On passe à distance de la tumeur, en laissant une épaisseur plus ou moins grande de tissus apparemment sains. Ni la tumeur, ni sa capsule ne sont vues à aucun moment. Cette résection reste une résection intra compartimentale.

- **Résection radicale :**

Il s'agit d'une résection extra compartimentale, où l'on passe encore plus à distance de la tumeur, en dehors du compartiment concerné par la lésion. Ce type de résection, très souvent excessive, doit être réservé à certaines indications exceptionnelles, pour des tumeurs de haute malignité histologique et d'extension locale importante. Le plus souvent, les résections larges suffisent, même dans des formes « à mauvais pronostic histologique »<sup>219</sup>.

- **Résections contaminées et par morcellement :**

Il s'agit en fait d'échecs d'excisions. Du fait de difficultés locales, le chirurgien peut, à un certain moment, pénétrer de façon accidentelle dans la tumeur (résection contaminée) ou être obligé de la fragmenter pour pouvoir l'extirper (résection par morcellement). L'intervention est alors dite « non carcinologique » avec un risque de récurrence nettement accru. Dans certains cas, ces résections incomplètes peuvent être délibérées (résections palliatives).

- **Amputation :**

L'amputation ou la désarticulation consiste à sacrifier le membre. Elle ne doit pas être opposée à la résection, car tout comme elle, elle peut être radicale, large, marginale ou même contaminée. Elle n'apporte pas, en elle-même, plus de sécurité carcinologique. Ses indications découlent en fait des contre-indications des résections : monstrueux envahissement des parties molles ; interventions multiples, infection, séquelles de radiothérapie.

## II. Thérapies adjuvantes :

### a. Chimiothérapie :

La chimiothérapie pourrait être réservée au cas où le pronostic est d'emblée péjoratif, en raison de sa cytotoxicité.<sup>220</sup>

### b. Radiothérapie :

Les sarcomes radio induits sont prévisibles (jusqu'à 27 %), à partir de 2 ans chez les patients traités avec plus de 40 Gy<sup>221</sup>. Le risque de développer un sarcome post-irradiation est permanent. Le risque relatif a été évalué comme étant 500 fois plus élevé 20 ans après la fin du traitement<sup>222-223</sup>. Dans des sites comme le bassin et le sacrum où l'excision complète peut être difficile ou indésirable, la radiothérapie, bien que controversée, a été utilisée. La radiothérapie, en particulier pour les grandes lésions sacrées, a été préconisée<sup>224</sup>, mais le risque de 10 % de sarcome radio-induit est significatif. Selon certains, l'utilisation d'une thérapie à haut voltage et cobalt-60 ou linéaires à des doses de 40 à 60 Gy (1,8 à 2,0 Gy/fraction, 3 à 5 fois par semaine) peut permettre un contrôle local à 85 à 90 % et minimiser la dose des cancers radio-induits<sup>225</sup>.

## III. Traitement médical :

### a. Les bisphosphonates :

- **Mécanisme d'action :**

Les bisphosphonates ont une structure similaire à celle du pyrophosphate naturel et sont divisés en deux groupes : les bisphosphonates azotés et non azotés. Les bisphosphonates azotés comprennent l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate, le pamidronate et l'acide zolédronique. Les bisphosphonates non azotés comprennent l'étidronate, le clodronate et le tiludronate. Tous les



bisphosphonates inhibent la résorption osseuse en se fixant aux sites de liaison de l'hydroxyapatite sur l'os, en particulier dans les zones à résorption active. Comme l'os est résorbé par les ostéoclastes, le bisphosphonate fixé dans l'os est libéré et réduit la capacité de l'ostéoclaste à poursuivre la résorption osseuse.<sup>226–227–228</sup>

Les bisphosphonates azotés sont des agents antirésorptifs beaucoup plus puissants que les bisphosphonates non azotés. De plus, ces derniers ont un potentiel élevé d'inhibition de la minéralisation osseuse et peuvent causer l'ostéomalacie. Pour cette raison, ils ne sont plus largement utilisés.<sup>229</sup>

- **Voie d'administration<sup>230</sup> :**

L'alendronate, le risédronate et l'ibandronate sont administrés par voie orale, le plus souvent chaque semaine (alendronate, risédronate) ou chaque mois (risédronate et ibandronate). L'acide zolédronique et le pamidronate sont administrés par voie intraveineuse, et il existe également une préparation intraveineuse d'ibandronate qui peut être utilisée. Les préparations intraveineuses sont bénéfiques chez les patients qui ne tolèrent pas les bisphosphonates oraux ou chez qui les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués, comme la présence ou les antécédents de sténose oesophagienne.

- **Indications :**

Les bisphosphonates définissent une classe de médicaments qui sont largement indiqués depuis les années 1990 pour traiter l'ostéoporose chez les hommes et les femmes. Leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose et d'autres affections est liée à leur capacité d'inhiber la résorption osseuse.<sup>231–232–233</sup>

Les indications approuvées par la FDA (Food and Drug Administration) pour les bisphosphonates comprennent le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, l'ostéoporose chez les hommes, l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, l'hypercalcémie, la maladie de Paget des os et les cancers avec métastase dans les os.

Les indications non approuvées par la FDA comprennent le traitement de l'ostéogénèse imparfaite chez les enfants et les adultes et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

Les bisphosphonates ont été également utilisés comme traitement adjuvant des tumeurs osseuses à cellules géantes pour diminuer le taux de récurrences locales.<sup>234</sup>

**b. Denosumab :**

• **Historique :**

○ **Au États-Unis :**

Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le denosumab pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose à haut risque de fracture le 1er juin 2010 après une étude intitulée Fracture Reduction of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)<sup>235</sup>. Il a également approuvé de nouvelles indications pour le denosumab dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients atteints de prostate ou de cancer du sein.

Il a également approuvé de nouvelles indications pour le denosumab pour le traitement de la déminéralisation osseuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ou du sein qui suivent un traitement hormonal le 19 septembre 2011, pour le traitement de la déminéralisation osseuse chez les hommes présentant une ostéoporose avec un risque de fracture élevé le 21 septembre 2012 et pour le traitement des adultes et adolescents à maturité osseuse présentant une tumeur à cellules géantes non résecable ou dont la résection chirurgicale entraînerait une grave morbidité le 13 juin 2013<sup>236–237</sup>. Les symptômes représentatifs des métastases osseuses sont appelés événements liés au squelette (SRE). Elles sont secondaires aux métastases osseuses dues aux irradiations osseuses, aux fractures pathologiques, à la chirurgie ou à la compression médullaire, produisant des douleurs intolérables, des handicaps physiques et émotionnelles bouleversants, des hospitalisations plus longues ou un taux de mortalité supérieur<sup>238–239</sup>. Les agents

ciblant les os, tels que les BP et le Denosumab, offrent à la fois une réduction de la douleur et des SRE dans les maladies osseuses métastatiques<sup>240</sup>.

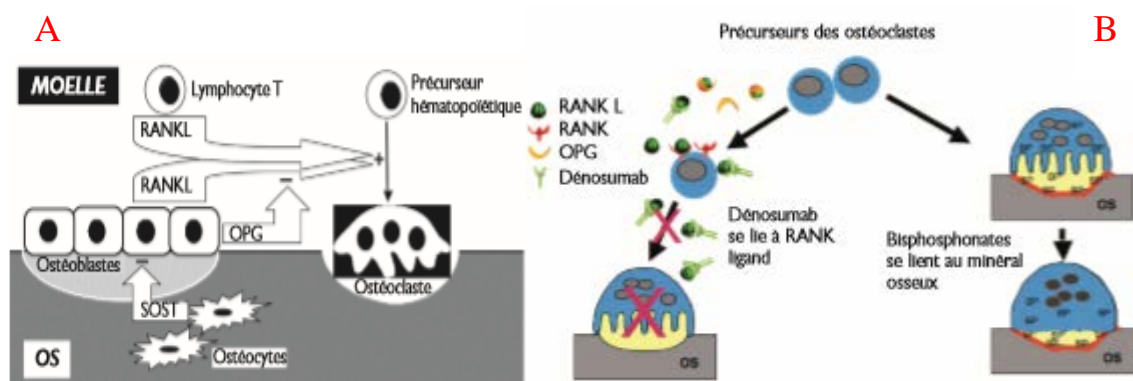
- **En France :**

Le Dénosumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Il s'agit du Prolia® ayant eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2010 et du Xgéva® dont l'AMM date de juillet 2011.<sup>241</sup>

- **Mécanisme d'action :**

Le dénosumab (Prolia® et Xgeva®) se lie au RANK-L des pré-ostéoblastes, ce dernier ne peut alors activer son récepteur RANK. Il agit comme l'OPG, en empêchant la liaison RANK/RANK-L, il va inhiber la formation ostéoclastique. Le dénosumab agit en leurre, il crée une saturation des récepteurs pré-ostéoclastiques. De cette manière la résorption osseuse est diminuée.

Son mécanisme d'action est similaire dans le cadre des tumeurs osseuses à cellules géantes. Néanmoins, ce ne sont pas seulement les ostéoclastes qui expriment RANK, mais également les cellules géantes. Pour se développer, les cellules tumorales ont besoin de se lier aux cellules ostéoblastiques qui expriment le RANK-L. Le dénosumab sature les récepteurs et joue le rôle de leurre. Il se lie aux ostéoblastes, le ligand occupé ne peut se lier aux récepteurs des cellules géantes. Ceci entraîne une diminution de l'ostéolyse et remplace le stroma prolifératif de la tumeur par du tissu osseux différencié et dense figure (Fig.57 A, B).



**Figure 57: Régulation du remodelage osseux (A). Mode d'action des Ac anti RANKL, Denosumab, et les bisphosphonates<sup>242</sup>**

- **Présentation et voie d'administration**

Le Dénosumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées au Maroc. Il s'agit du Prolia® et du Xgéva®. Le premier est théoriquement prescrit en deuxième intention, en relais des bisphosphonates dans le traitement des maladies osseuses<sup>243–244</sup>. Le second, dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, chirurgies osseuses ...) et les traitements des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides. Il aurait une efficacité supérieure à l'acide zolédronique (Zometa®) sur l'évolution des métastases liées à un cancer primitif du sein, de la prostate et du poumon 3. Il trouve également son indication chez les adultes et les adolescents ayant des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou dont l'exérèse aurait une morbidité sévère.

Le Prolia® et l'Xgeva® sont vendus en seringues pré-remplies. Le Prolia® (Figure 58) est administré à raison d'une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois.



*Prolia® (source : [www.prolia.eu](http://www.prolia.eu))*

### Figure 58 : Le Prolia

L'Xgeva® (Figure59) est injecté à la dose de 120 mg toutes les 4 semaines. Dans le cadre des tumeurs osseuses à cellules géantes, le fabricant recommande de réaliser des injections de 120 mg à J8 et J15 du premier mois de traitement puis de faire une injection de 120 mg toutes les 4 semaines<sup>245</sup>.



*Xgeva® (source : [www.xgeva-international.com](http://www.xgeva-international.com))*

### Figure 59: Xgéva 120mg

Le dénosumab quel que soit son nom commercial se présente sous la forme d'un liquide limpide, incolore à jaunâtre pouvant contenir des particules protéiniques translucides à blanches. En cas de changement de couleur du produit ou de présence de toutes autres particules, il ne faut pas l'utiliser.

- **Pharmacocinétique du Denosumab :**

Après l'administration en sous-cutanée de 60 mg de Prolia®, la concentration sérique maximale (6 µg/ml) est en moyenne atteinte en 10 jours. Sa demi-vie sérique est de 26 jours<sup>246</sup>. De ce fait, 6 mois après la dernière injection, pour 53% des patients traités par Prolia® on ne retrouve plus aucune trace du principe actif dans le sang. Aucune modification temps-dépendante ni accumulation sérique n'a été observée lors d'injection sous-cutanée de 60 mg de Prolia® tous les 6 mois. Enfin, ni l'âge, ni le sexe, ni l'origine ethnique ni la gravité de la maladie ostéoporotique du patient n'influencent l'absorption, la distribution et l'élimination du principe actif<sup>247</sup>.

Après l'injection sous-cutanée de Xgeva®, sa biodisponibilité est de 62%. Toutefois, dans le cadre de traitements oncologiques, la dose injectée de 120 mg toutes les 4 semaines, entraîne une accumulation sérique. Les concentrations sériques sont alors progressivement multipliées par 2, avant de se stabiliser au sixième mois, sauf pour les patients atteints par une tumeur osseuse à cellules géantes, où les doses supplémentaires du 8<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour, entraînent une concentration sérique multipliée par 2 dès le premier mois de traitement<sup>248-249</sup>. Sa demi-vie sérique moyenne est de 28 jours (1455 jours). Une étude des laboratoires Amgen a permis de démontrer que ni l'âge, ni l'origine ethnique, ni le sexe du patient n'influencent sa pharmacocinétique<sup>250</sup>.

Le dénosumab, contrairement aux bisphosphonates, ne présente pas de stockage osseux<sup>251</sup>. En effet, si la demi-vie sérique des bisphosphonates est courte, de quelques heures, mais sa demi-vie osseuse varie de 5 à 10 ans<sup>252-253</sup>. Cette différence de réversibilité confère au dénosumab un net avantage dans la gestion des effets secondaires osseux et dans la nécessité d'une intervention en cours de traitements. Six mois après l'arrêt du traitement par Xgeva® ou Prolia®, quasiment plus aucun effet ne sera visible sur le remodelage osseux, alors qu'il faudrait 5 à 10 ans pour obtenir le même effet avec les bisphosphonates<sup>254-255-256</sup>.

Le Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) étant composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, il est métabolisé et éliminé par les voies de clairance de l'immunoglobuline, après avoir été dégradé en petits peptides et en acides aminés individuels. Par conséquent les insuffisances rénales et hépatiques n'ont pas d'influence sur son élimination. Ces données ont été confirmées, par une étude clinique menée sur 55 personnes à différents stades d'insuffisances rénales<sup>257</sup>. Cependant aucune étude n'a été menée sur des insuffisants hépatiques.

- **Pharmacodynamique du Denosumab :**

Le CTx (télopeptide C-terminal) sérique est actuellement le marqueur le plus reproductible. Il s'agit de peptides réticulés qui sont produits par la dégradation, lors de l'ostéolyse, des extrémités C-terminales du collagène de type I. Le Ntx (télopeptide Nterminal) est lui issu du clivage des extrémités N-terminales du même collagène. Leurs productions coïncident témoigne de la résorption osseuse. Son taux sérique est alors augmenté entre autre, après la ménopause, après une fracture ou encore en présence d'une maladie de Paget. Son dosage permet d'objectiver l'efficacité d'un traitement anti résorptif. En effet la diminution du taux de résorption osseux s'accompagne d'une diminution de la concentration sérique de CTx et NTx.

- **Posologie dans le cadre des lésions osseuses kystiques : TCG**

Les TCG sont classiquement traitées par curetage-comblement en première intention. Toutefois ce traitement conduit dans 20 à 40 % des cas en moyenne, à des récurrences locales<sup>258</sup>. Un traitement par résection, qui conduit au remplacement de l'articulation par une prothèse, est parfois nécessaire lorsqu'un curetage-comblement n'est plus envisageable. Le taux de récurrences est moindre avec ce type de traitement mais ce dernier est beaucoup plus délabrant<sup>259-260</sup>.

En 2000, on a signalé que, chez les patients atteints de TCG, l'inhibition du RANKL par le Denosumab pouvait potentiellement inhiber le processus destructeur et éventuellement éliminer les cellules géantes<sup>261</sup>.

Les cellules géantes ou cellules « osteoclast-like » et leurs précurseurs expriment le RANK, et certaines cellules mononucléaires (cellules stromales) expriment le RANKL. Il est possible que le recrutement des cellules géantes soit lié à l'expression par les cellules stromales du RANKL et que les cellules géantes soient responsables de l'activité ostéolytique agressive de la tumeur<sup>262</sup>.

Comme il a été démontré que le Denosumab inhibe la fonction ostéoclastique, on estime qu'il inhibe l'activité des cellules géantes par la voie du RANK/RANKL.

Chez les patients dont les TCG ne sont pas résecables (en raison de la proximité de structures vitales) ou pour lesquelles le recours à la chirurgie de résection entraînerait une morbidité sévère, un traitement par Xgeva® est recommandé à raison : de deux doses d'attaques de 120 mg au 8<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour du premier mois de traitement, puis d'une dose de 120 mg à renouveler toutes les 4 semaines<sup>263-264-265-266</sup>. De récentes publications, dont les travaux de Gaston et al.<sup>267</sup> tendent à recommander la mise en place pendant et après chirurgie d'un traitement par denosumab, afin de réduire le risque de récurrence. Toutefois à ce jour aucune étude randomisée n'a pu prouver son efficacité dans ce cas.<sup>268</sup>



## **METHODE DE RECHERCHE**

### **I. Présentation de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective analytique d'une série de 04 cas de lésions osseuses kystiques traités par le Dénosumab sur une période étalée du janvier 2018 jusqu'à novembre 2019.

### **II. Population cible:**

Notre étude s'intéresse aux patients porteurs de lésions osseuses kystiques et chez qui l'indication du traitement par le Denosumab a été posée vu l'impossibilité de réaliser une résection chirurgicale complète, l'atteinte multiple ou la localisation à haute morbidité chirurgicale. Ces patients sont suivis au service de chirurgie orthopédique et ostéo-articulaire II du CHU Hassan II de Fès.

### **III. Critères d'inclusion:**

Patients adultes ou à maturité osseuse atteinte pris en charge dans le service au cours de la période d'étude, porteur d'une lésion kystique osseuse et ayant bénéficié d'un traitement par le Dénosumab. Dossier médical exploitable.

### **IV. Critères d'exclusion:**

Dossier médical non exploitable.

Tumeur ou lésion osseuse non kystique.

Patient ayant bénéficié d'un traitement autre que le Dénosumab.

Nous n'avons ainsi retenu 04cas.

## **V. Modalités de recrutement des patients et recueil des données:**

Tous les dossiers des patients hospitalisés pour des lésions osseuses kystiques et ayant bénéficiés d'un traitement par le Dénosumab au sein du service de chirurgie orthopédique et ostéo-articulaire II du CHU Hassan II de Fès ont été recueillies à partir des registres hospitaliers du service et analysés, nous avons ainsi colligé 04 cas qui ont fait l'objet de recueil des données à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir ci-dessous).

## **VI. But de l'étude :**

L'objectif de ce travail est :

- D'évaluer l'efficacité du Dénosumab dans le traitement des lésions osseuses kystiques.
- Comparer son efficacité avec celle des autres analogues
- Evaluer sa tolérance.
- Décrire les complications du Dénosumab dans la prise en charge.

Permettant ainsi de tracer l'expérience du service de chirurgie orthopédique et ostéo-articulaire II du CHU Hassan II de Fès, en matière de prise en charge des lésions osseuses kystiques par le Dénosumab et en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. Données épidémiologiques :

1. Age :
2. Sexe :
3. ATCD :

### II. Données cliniques :

#### 1. motif de consultation :

- a. Douleur :  Oui  Non
- i. type :  inflammatoire  mécanique  imprécise
- ii. siège :
- b. Tuméfaction :  Oui  Non
- c. Impotence fonctionnelle totale  Oui  Non
- Impotence fonctionnelle Partielle :  Oui  Non
- d. Fracture pathologique :  Oui  Non

### III. Données para cliniques :

#### 1. Bilan radiologiques :

- a. Radiographie standard :
- i. siège :
- ii. type d'anomalie :
- b. Scanner :
- c. IRM :

2. Bilan biologiques :
3. Données anatomopathologiques :

#### **IV. Traitements :**

1. Chirurgie
2. Denosumab
  - i. Bilan pré thérapeutique :
  - ii. Protocole :
  - iii. Voie d'administration :
  - iv. Effets indésirable et complications :
    - Système immunitaire :
    - Métabolisme et nutrition :
    - Affection respiratoire, thoracique, médiastinale :
    - Affection gastro intestinale :
    - Peau et tissu sous-cutané :
    - Appareil musculosquelettiques :
    - Autres :
3. Evolution :
  - i. Signes fonctionnels :
    - Douleur :
    - Raideur :
    - Tuméfaction :
  - ii. Signes physiques :
    - Amplitudes articulaires
  - iii. Imagerie :

# LES OBSERVATIONS

## OSERVATION N1 :

### 1. Identité :

Mme O.N âgée de 60 ans, originaire et habitant à Fès.

### 2. Antécédents :

Patiente opérée pour une tumeur du 5<sup>ème</sup> métacarpien droit à Kenitra et du 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> Métatarsien droit (le 27/07/2016, au service de traumatologie B du CHU Hassan 2, par curetage-comblement au ciment et renforcement par 2 broches : Figure 60 et 61) avec à l'étude anatomopathologique un aspect histologique et immuno histochimique d'une tumeur à cellules géantes des gaines et tendons.



Figure 60: Radiographie de l'avant pied droit montrant des lésions du 5<sup>ème</sup> MT et 4<sup>ème</sup> MT (étoile)



**Figure 61: Radiographie de l'avant pieds après la chirurgie : curetage-comblement par le ciment avec renforcement par deux broches.**

### **3. Motif d'hospitalisation :**

Patiente hospitalisée au service de Traumatologie B4 pour prise en charge d'une tuméfaction douloureuse de la main gauche avec des gonalgies gauche.

### **4. Histoire de la symptomatologie :**

Remonte à 6 mois avant sans admission où la patiente a présenté une tuméfaction de la main gauche. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une douleur d'allure mécanique au niveau du genou gauche au début puis continue motivant la patiente à consulter pour une éventuelle prise en charge.

## **5. L'examen général :**

Patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées.

## **6. L'examen locomoteur :**

Présence d'une tuméfaction au niveau de la main gauche sans signes inflammatoires en regard, douloureuse à la palpation. Sans déficit vasculo-nerveux.

Sensibilité en regard de l'extrémité supérieure du tibia.

## **7. L'examen somatique :**

Sans particularités

## **8. Bilan biologique :**

Revenu normal

## **9. Bilan Radiologique**

### **a. Radiologie standard :**

Les radiographies standards de la main face et profil ont montrés une image métaphyso-diaphysaire ostéocondensante du 2<sup>ème</sup>MC(Métacarpien) avec soufflure de la corticale (étoile), image ostéolytique du 4<sup>ème</sup> MC (étoile rouge) et de la tête de la 1<sup>ere</sup> phalange du 2<sup>ème</sup> doigt (flèche). (Figure 62)

Radiographie du genou gauche objective une lésion ostéolytique bien limitée de l'extrémité supérieure du tibia. (Figure 63).





Figure 62: Radiographie de la main gauche face+profil



Figure 63: radiographie du genou gauche montrant une lésion ostéolytique de l'extrémité supérieure du tibia

**b. IRM du poignet et main gauche :**

Présence de 03 processus lésionnels intra osseux en hypo signal T1, hyper signal T2 hétérogène, limité par un fin liseré en hypo signal sur toutes les séquences et une prise de contraste importante et hétérogène. Ces processus présentent le siège et la taille suivantes :

- Métaphyso–diaphysaire et centro médullaire du 2ème métacarpien et diaphysaire centro médullaire du 4ème métacarpien mesurant respectivement 12\*10\*47 mm et 10\*9\*26 mm de diamètres
- Tête de la 1ere phalange du 2eme doigt mesurant 7\*6\*10mm de diamètres. Absence de rupture de la corticale. Absence d'atteinte articulaire.

**c. Conclusion radiologique :**

Aspect en faveur de lésions phalangienne et métacarpienne évoquant en premier des structures à cellules géantes.

**10. Anatomopathologie :**

Biopsie non réalisée pour l'atteinte de la main gauche et du genou gauche

**11. Traitement :**

La décision était un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu les localisations multiples. Le 07/2018

**Le Denosumab : XGEVA**

- **Bilan pré thérapeutique:**

Aucun bilan n'a été demandé dans ce cadre.

- **Protocole utilisé:**

120 mg toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec une dose supplémentaire

de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : jusqu'à 24 mois

- **Voie d'administration :**

Sous-cutanée au niveau du bras.

Une injection reçue au niveau de l'abdomen.

- **Nombre d'injections :**

Le patient a reçu 14 injections au total

- **Effet indésirables :**

La patiente a présenté des douleurs osseuses diffuses, un bilan phosphocalcique a été réalisé objectivant une hypovitaminose D.

L'évolution a été marquée par la disparition des douleurs après substitution par la vitamine D.

Aucun autre signe n'a été rapporté.

**Evolution :**

- **Douleur :** disparition de la douleur au niveau du genou et de la main gauche
- **Tuméfaction :** diminution de la tuméfaction de la main gauche
- **Imagerie :**

- Première radiographie avant le début du dénosumab 05/07/2018



Figure 64: Radiographies avant le début du traitement par Denosumab

- Radiographie réalisé le 03/01/2019 :

On ne remarque aucune amélioration significative radiologique.



Figure 65: Radiographies des deux mains et des deux genoux face

- **Radiographies réalisées le 08/10/2019**

On note l'apparition de zones d'ostéo condensation au niveau de la 1<sup>ère</sup> phalange et au niveau du 4<sup>ème</sup> MC, une accentuation de l'osteocondensation du 2<sup>ème</sup> MC sans amélioration significative des lésions tibiales



**Figure 66: Radiographie standard des deux mains et genoux**

- **Conclusion de l'évolution radiologique :**

Apparition de zone d'osteocondensation au niveau de la lésion de la 1<sup>ère</sup> phalange du 2<sup>ème</sup> doigt et du 4<sup>ème</sup> MC et accentuation de l'osteocondensation du 2<sup>ème</sup> MC. Pas d'amélioration significative sur la lésion tibiale.

## **OBSERVATION N2 :**

### **1. Identité :**

Mme E.C âgée de 23 ans, originaire et habitant à Fès.

### **2. Antécédents :**

Patiente opérée pour des fractures pathologiques du col fémoral en 2011 et de la jambe gauche en 2015.

Patiente opérée pour un cal vicieux de l'extrémité supérieure du fémur, ayant bénéficié d'une ostéotomie de valgisation avec lame plaque.

### **3. Motif d'hospitalisation :**

Patiente hospitalisée au service de Traumatologie B pour prise en charge d'une hanche gauche douloureuse.

### **4. Histoire de la symptomatologie :**

Remonterait à 7ans ou la patiente a été victime de fractures pathologiques au niveau du col fémoral et jambe gauche révélant une tumeur à cellules géantes à l'étude histologique des biopsies réalisées en per opératoire. L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'apparition d'un cal vicieux de l'extrémité supérieure du fémur, ayant bénéficié d'une ostéotomie par lame plaque au service de traumatologie B du CHU Hassan 2, et l'installation d'une douleur continue au niveau de la hanche avec limitation des amplitudes articulaires motivant la patiente à consulter pour complément de prise en charge.

## 5. L'examen général :

Patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées.

## 6. L'examen locomoteur :

Hanche douloureuse à la mobilisation, pas de lésions cutanées en regard ni déficit vasculo-nerveux, avec diminution des amplitudes articulaires.

Absence de signes d'escarres ou thromboemboliques.

## 7. L'examen somatique :

L'examen ORL : mauvais état bucco-dentaire.

## 8. Bilan biologique :

Revenu normal

## 9. Bilan Radiologique

### a. Radiologie standard :

Les radiographies standards du bassin et du fémur face et profil ont montrés une image ostéolytiques au niveau de la hanche gauche avec signes de déminéralisation diffuse. Matériel d'ostéosynthèse par lame plaque.



Figure 67: radiographies standards du bassin et du fémur face et profil

## 10. Traitement :

La décision était de démarrer un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu les localisations multiples. Le 01/2018

**Le Denosumab : XGEVA**

- **Bilan pré thérapeutique:**

Clinique : Examen ORL a objectivé un mauvais état bucco-dentaire. La patiente a bénéficié de soins dentaires avant la cure.

- **Protocole utilisé:**

120 mg toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : jusqu'à 24 mois



- **Voie d'administration :**

Sous-cutanée au niveau du bras et au niveau de l'abdomen.

- **Nombre d'injections :**

Notre patiente a reçu 23 injections au total.

- **Effet indésirables :**

La patiente a présenté après les 3 premières injections des signes d'hypovitaminose D confirmée par le bilan biologique. Disparition des symptômes après supplémentation.

**Evolution :**

- **Clinique :**

Marquée par l'amélioration de la qualité de vie de la patiente : la diminution de la douleur, augmentation de périmètre de la marche et récupération non totale des amplitudes articulaires.

Pas de fractures pathologiques sur des traumatismes minimes ultérieures depuis l'introduction du traitement témoignant de la récupération de la solidité osseuse.

- L'imagerie :
  - Radiographie du 09/04/2018



Figure 68: Radiographies du bassin et fémur face.

- Radiographie du 19/07/2018 :

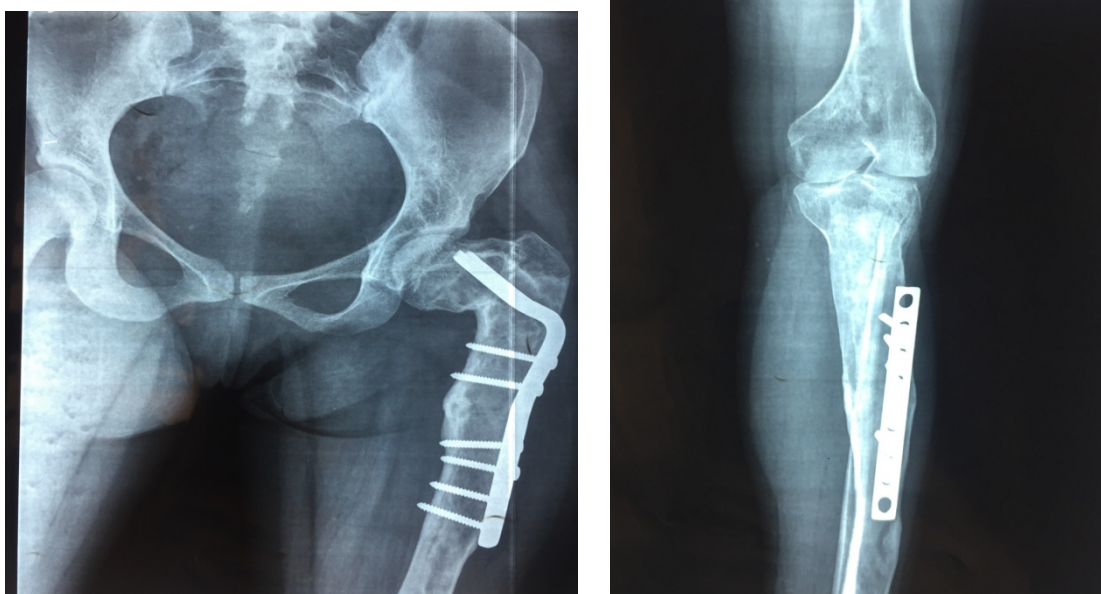


Figure 69: Radiographies du bassin face et jambe profil.

- Radiographie du 01/10/2018 :



Figure 70: Radiographie jambe face et profil

- Radiographies du 06/03/2019 :

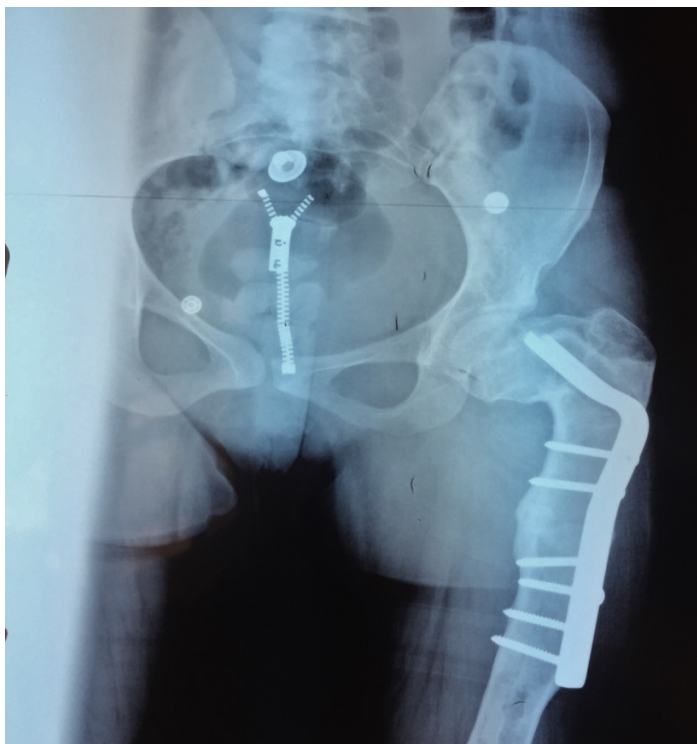


Figure 71: Radiographie du bassin

- Radiographie du 11/09/2019 :



Figure 72: Radiographies du bassin face et jambe face+ profil

- Conclusion de l'évolution radiologique :

Amélioration de la minéralisation osseuse sur les radiographies réalisées depuis le début du traitement avec une osteocondensation manifeste au niveau des lésions.

## **OBSERVATION N3 :**

### **1. Identité :**

Mme L.W âgée de 32 ans, originaire et habitant à Fès.

### **2. Antécédents :**

Patiente thyroïdectomisée en 2014, ayant bénéficié d'une Itra thérapie, sous Levothyrox.

### **3. Motif d'hospitalisation :**

Patiente hospitalisée au service de Traumatologie B pour prise en charge d'une tuméfaction de la cheville droite.

### **4. Histoire de la symptomatologie :**

Remonterait à 1ans avant sans admission ou la patiente a présenté une tuméfaction de la cheville droite associée à une douleur d'allure mécanique à l'appui rebelle aux antalgiques et une raideur de la cheville droite motivant la patiente à consulter pour complément de prise en charge.

### **5. L'examen général :**

Patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées.

## **6. L'examen locomoteur :**

Présence d'une tuméfaction bleuâtre au niveau de la cheville droite sans signes inflammatoires en regard, dure et indolore à la palpation. On note également une limitation des amplitudes articulaires de la cheville droite ; sans déficit vasculo-nerveux.

## **7. L'examen somatique :**

Sans particularités.

## **8. Bilan biologique :**

Revenu normal

## **9. Anatomopathologie :**

Non réalisée.

## **10. Bilan Radiologique**

### **a. Radiologie standard :**

Les radiographies standards de la cheville droite face et profil ont objectivés une image claire kystique au niveau du 1/3 inférieure du tibia.



Figure 73: Radiographie standard de la cheville droite face et profil

**b. Scanner : réalisé le 21/06/2018**

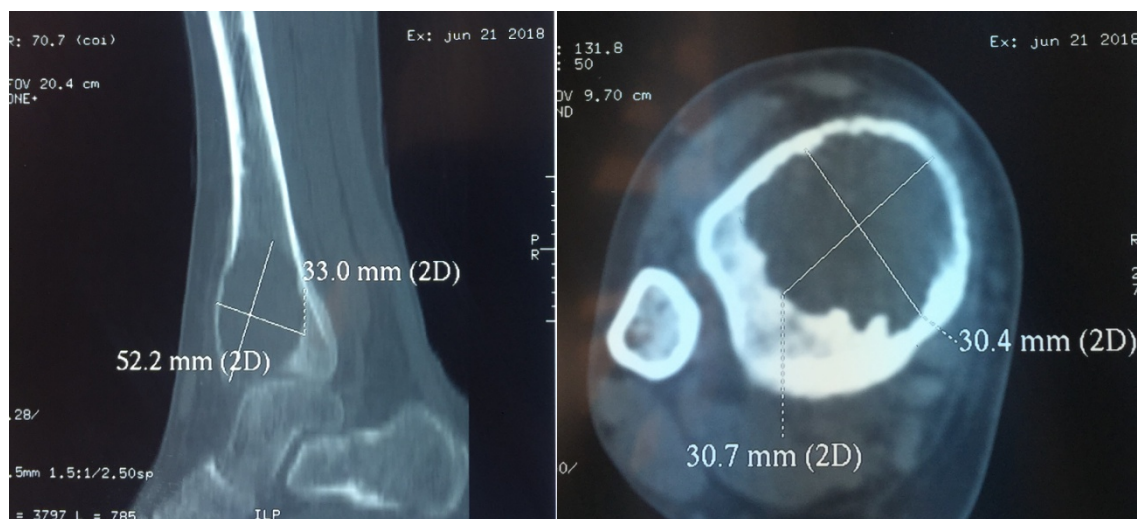


Figure 74: TDM de la cheville droite montrant une lésion hypo dense homogène bien limitée

## 11. Traitement :

La décision était de démarrer un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu la taille et la localisation de la tumeur. Le 05/2019

### **Le Denosumab : Prolia 60mg**

- **Bilan pré thérapeutique:**

Pas de bilan pré thérapeutique réalisé.

- **Protocole utilisé:**

120 mg toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : jusqu'à 24 mois

- **Voie d'administration :**

Sous-cutanée au niveau de l'abdomen.

- **Nombre d'injection :**

La patiente a reçu 4 injections au total.

- **Effet indésirables :**

Aucun effet secondaire n'a été rapporté par la patiente.

### **Evolution :**

- **Clinique :**

Marquée par la disparition de la douleur dès la première injection, diminution de la taille de la tuméfaction et récupération des amplitudes articulaires.



- **Imagerie :**

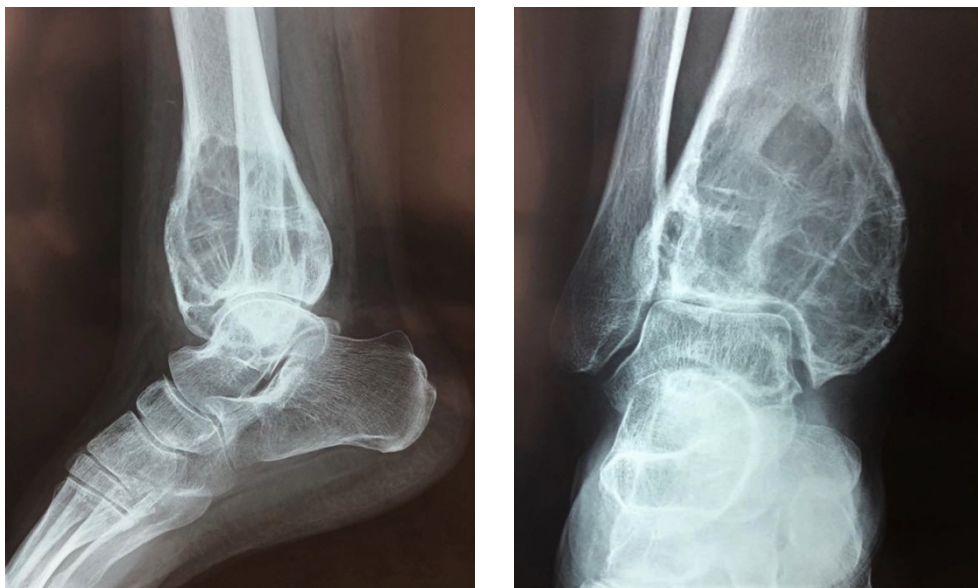


Figure 75: Radiographie de la cheville avant le début du traitement

- **Radiographie de la cheville Face et profil réalisées le 02/07/2019 :**

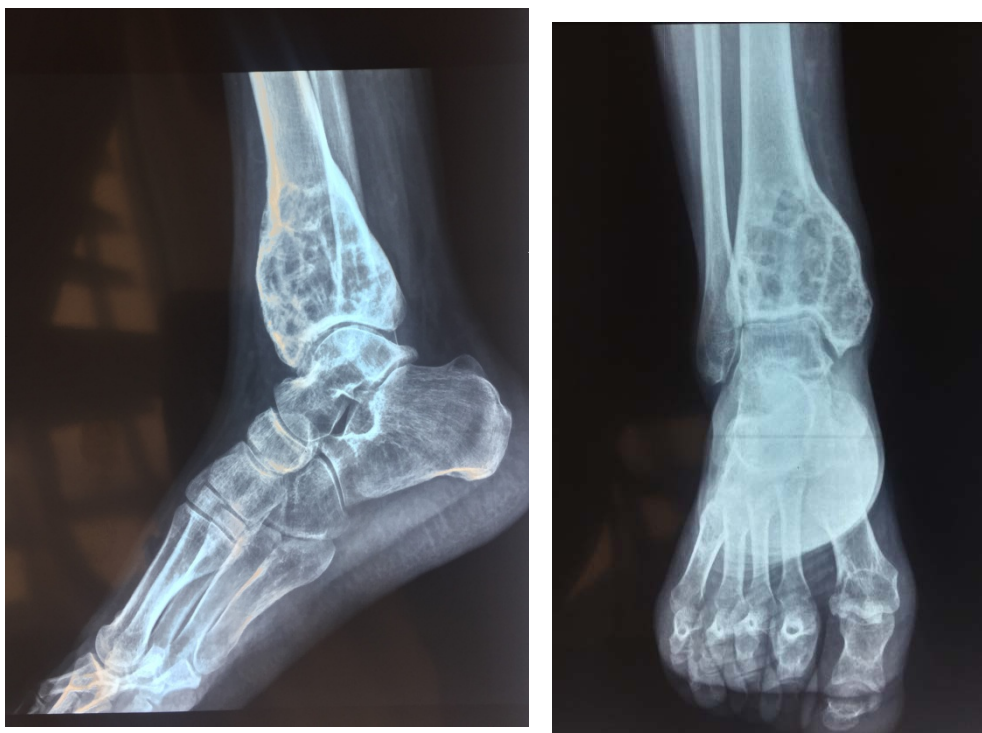


Figure 76: Radiographies standard de la cheville droite face et profil

- Radiographie de la cheville face et profil réalisée le 13/11/2019 :

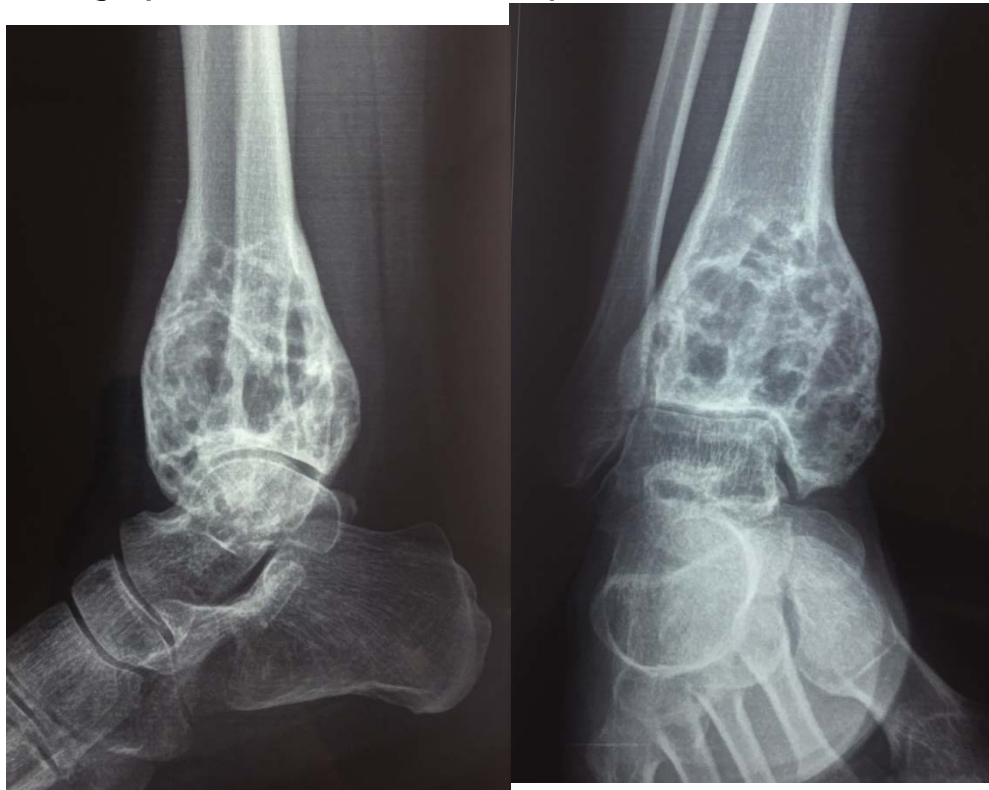


Figure 77: Radiographie de la cheville face et profil

- Conclusion de l'évolution radiologique :

Amélioration radiologique marquée par la diminution des lésions ostéolytiques après le début du traitement.

## **OBSERVATION N4**

### **1. Identité :**

Mr E.J âgé de 41 ans, originaire et habitant à Fès.

### **2. Antécédents :**

Sans antécédents pathologiques notables.

### **3. Motif d'hospitalisation :**

Patient hospitalisé au service de Traumatologie B4 pour prise en charge d'une tuméfaction de la cheville gauche.

### **4. Histoire de la symptomatologie :**

Remonte à 3 ans avant sans admission ou le patient a été victime d'une chute de sa hauteur à 2m lors d'un accident de travail occasionnant chez lui une fracture de l'extrémité inférieure du tibia gauche ayant bénéficié d'un traitement traditionnel. L'évolution a été marquée par la persistance de la douleur d'allure mécanique et une raideur de la cheville gauche qui s'est installé motivant le patient à consulter pour une éventuelle prise en charge.

### **5. L'examen général :**

Patient conscient GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées.

**6. L'examen locomoteur :**

Présence d'une tuméfaction au niveau de la cheville gauche sans signes inflammatoires en regard, dure et indolore à la palpation. On note également une limitation des amplitudes articulaires de la cheville gauche coté à 0/0/0 sans déficit vasculo-nerveux.

**7. L'examen somatique :**

Sans particularités

**8. Bilan biologique :**

Revenu normal

**9. Bilan Radiologique****a. Radiologie standard :**

Les radiographies standards de la cheville gauche face et profil ont objectivés une image claire ostéolytique au niveau du 1/3 inférieure du tibia avec amincissement de la cortical en regard de la lésion.

**b. Tomodensitométrie (réalisée le 09/10/2017)**

Image d'ostéolyse avec des cloisons en pseudo nid d'abeille et un amincissement de la corticale en regard

**Figure 78: CT Image scout de la cheville gauche**

**c. IRM de la cheville et du pied gauche : (réalisée le 15/08/2017)**

Processus lésionnel expansif épiphyso-métaphyso diaphysaire du 1/3 inférieur de l'os centré sur la diaphyse de contours irréguliers se présentant en hypo signal T1, hyper signal T2 rehaussé de façon hétérogène contenant des calcifications en grain et mesurant 10.5\*7\*6.5 cm. Il s'y associe une réaction périostée discontinue et envahissement des parties molles adjacentes de la loge postérieure de la jambe (le long fléchisseur des orteils et le tendon du muscle tibial postérieur et soléaire englobe les vaisseaux tibiaux postérieurs, il vient au contact de la corticale du 1/3 inférieur du péroné, sans signes d'envahissement). (Figure79).



**Figure 79: IRM cheville gauche**

**d. Conclusion radiologique :**

Processus tumoral expansif du 1/3 inférieur du tibia gauche en rapport probablement avec un chondrosarcome : à confronter aux données histologiques.

**10. Anatomopathologie :**

Le patient a bénéficié d'une biopsie intra articulaire au niveau de la cheville gauche (le 31/01/2018) montrant un aspect histologique d'une tumeur à cellules géantes associé à un fibrome non ossifiant.

## 11. Traitement :

La décision était un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu la localisation et la taille de la tumeur le 02/2018

**Le Denosumab : XGEVA**

- **Bilan pré thérapeutique:**

- **Clinique :**

Examen ORL et de l'état bucco dentaire non évalué avant le début du traitement

- **Protocole utilisé:**

120 mg toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : jusqu'à 24 mois

- **Voie d'administration :**

Sous-cutanée au niveau du bras.

- **Nombre d'injections reçu :**

Le patient a reçu au total 17 injections.

- **Effet indésirables :**

Pas d'effets secondaires rapportés par le patient.

**Evolution :**

- **Clinique :**

- **Douleur :**

Diminution de la douleur après la 3eme injection

- **Raideur et amplitudes articulaires :**

Amélioration des amplitudes articulaires

○ **Tuméfaction :**

Le patient garde toujours la tuméfaction, diminuée par rapport au début du traitement

• **Imagerie :**

Pas d'imagerie récente de contrôle exploitable.



# RESULTAT DE L'ETUDE

## I. Données anamnestiques :

### 1. L'âge :

L'âge des patients de notre série varie entre 23 ans et 65 ans.

### 2. Le sexe :

Notre série comprend une prédominance féminine : 3 femmes et 1 homme.

### 3. Terrain :

Nos patients avaient comme antécédents :

#### a. Cas N1 :

Tumeurs du 5<sup>ème</sup> métacarpien droit, ayant bénéficiée d'un curetage, et du 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> Métatarsien droit, opérée par curetage-comblement au ciment et renforcement par 2 broches avec à l'étude anatomopathologique un aspect histologique et immuno histochimique d'une tumeur à cellules géantes des gaines et tendons.

#### b. Cas N2 :

Des fractures pathologiques du col fémoral gauche, ayant bénéficié d'une ostéosynthèse puis ostéotomie de valgisation par lame plaque, et de la jambe gauche, traitée par plaque vissée, révélant deux localisations d'une tumeur à cellules géantes à l'histologie.

#### c. Cas N3 :

Thyroïdectomie totale suivie d'une Iothérapie, sous Levothyrox à vie.

#### d. Cas N4 :

Pathologie psychiatrique non documentée.

#### **4. Motif de consultation :**

##### **a. Douleur :**

La douleur était présente chez tous nos patients, d'allure mécanique, mais révélatrice chez un seul patient.

##### **b. Tuméfaction :**

Présente chez trois de nos patients. Révélatrice chez deux patients.

##### **c. Impotence fonctionnelle :**

Elle était présente, mais partielle chez tous nos patients.

##### **d. Fracture pathologique :**

Un cas a présenté une fracture pathologique révélatrice.

##### **e. Raideur :**

La raideur articulaire était présente chez trois de nos patients.

## **II. Données de l'examen clinique :**

### **1. Signes généraux :**

Aucun de nos patients n'a présenté des signes généraux particuliers.

### **2. Signes physiques :**

#### **a. Tuméfaction :**

L'examen clinique a objectivé une tuméfaction chez trois patients, dont deux au niveau de la cheville, et douloureuse chez un seul cas

**Tableau 3: Tuméfactions : localisation et caractéristiques.**

Cas	Tuméfaction	Localisation	Caractéristiques
N1	Présente	Palmaire Gauche	Pas de signes inflammatoires en regard, douloureuse à la palpation.
N2	Absente	-	-
N3	Présente	Cheville droite	Bleuâtre, sans signes inflammatoires en regard, dure et indolore à la palpation.
N4	Présente	Cheville gauche	gauche sans signes inflammatoires en regard, dure et indolore à la palpation.

**b. Amplitudes articulaires :**

L'examen clinique a retrouvé une diminution des amplitudes articulaires chez tous nos patients

**c. Autres :**

Une douleur à la mobilisation articulaire à été retrouvée chez un seul cas.

### III. Données Radiologiques :

#### 1. Radiographie standard :

La radiographie standard a été réalisée chez tous nos patients.

Tableau 4: Les différents aspects retrouvés sur la radiographie standard

Cas	Radiographie standard
N1	<u>Radiographie de la main gauche :</u> image métaphyso–diaphysaire ostéocondensante du 2 <sup>ème</sup> MC(Métacarpien) avec soufflure de la corticale image ostéolytique du 4 <sup>ème</sup> MC et de la tête de la 1 <sup>ere</sup> phalange du 2 <sup>ème</sup> doigt <u>Radiographie du genou gauche :</u> Lésion ostéolytique bien limitée de l'extrémité supérieure du tibia.
N2	<u>Radiographie du bassin et du fémur gauche :</u> Image ostéolytiques au niveau de la hanche gauche avec signes de déminéralisation diffuse.
N3	<u>Radiographie de la cheville droite :</u> Image claire kystique au niveau du 1/3 inférieure du tibia. Avec aspect en pseudo nid–d'abeilles.
N4	<u>Radiographie de la cheville gauche :</u> Image claire ostéolytique au niveau du 1/3 inférieure du tibia avec amincissement de la cortical en regard de la lésion.

#### 2. Tomodensitométrie :

La TDM a été réalisée chez deux patients :

##### a. Cas N3 :

Lésion hypo dense homogène bien limitée.

**b. Cas N4 :**

Nous ne disposons que de l'image scout de la cheville gauche ayant objectivé Image d'ostéolyse avec des cloisons en pseudo nid d'abeille et un amincissement de la corticale en regard..

**3. L'imagerie par résonance magnétique :**

L'IRM a été réalisée chez deux patients uniquement.

**Tableau 5 : Résultat de L'IRM initiale**

Cas	IRM
N1	<p><u>IRM du poignet main gauche :</u> Présence de 03 processus lésionnels intra osseux en hypo signal T1, hyper signal T2 hétérogène, limité par un fin liseré en hypo signal sur toutes les séquences et une prise de contraste importante et hétérogène. Ces processus présentent le siège et la taille suivantes : Métaphyso–diaphysaire et centro médullaire du 2ème métacarpien et diaphysaire centro médullaire du 4ème métacarpien mesura nt respectivement 12*10*47 mm et 10*9*26 mm de diamètres Tête de la 1ere phalange du 2eme doigt mesurant 7*6*10mm de diamètres. Absence de rupture de la corticale. Absence d'atteinte articulaire. Lésions évoquant en premier des structures à cellules géantes.</p>
N4	<p><u>IRM de la cheville gauche :</u> Processus lésionnel expansif épiphyso–métaphyso diaphysaire du 1/3 inférieur de l'os centré sur la diaphyse de contours irréguliers se présentant en hypo signal T1, hyper signal T2 rehaussé de façon hétérogène contenant des calcifications en grain et mesurant 10.5*7*6.5 cm. Le processus lésionnel est associé à une réaction périostée discontinue et envahissement des parties molles adjacentes de la loge postérieure de la jambe (le long fléchisseur des orteils et le tendon du muscle tibial postérieur et soléaire englobe les vaisseaux tibiaux postérieurs, il vient au contact de la corticale du 1/3 inférieur du péroné, sans signes d'envahissement). Lésion en rapport probablement avec un chondrosarcome : à confronter aux données histologiques.</p>

#### **IV. Données anatomopathologiques :**

La biopsie a été réalisée chez un seul patient, objectivant un aspect histologique d'une tumeur à cellules géantes associé à un fibrome non ossifiant.

#### **V. Diagnostic étiologique :**

Le diagnostic d'une tumeur à cellules géantes a été retenu chez tous nos patients :

3 cas sur des critères anamnestiques, cliniques, radiologiques et histologiques.

Cas N1 et N2 : Sur des données histologiques antérieures.

Cas N4 : Sur une biopsie récente associé à un fibrome non ossifiant.

1 cas sur des critères anamnestiques, cliniques et radiologiques uniquement (Cas N3).

#### **VI. Traitement :**

##### **1.Chirurgical :**

La chirurgie n'a pas été réalisée chez tous nos patients en raison des multiples localisations de la tumeur chez 02 cas ou par la taille et localisation de la tumeur chez les deux autres cas de notre série.

##### **2.Médical : DENOSUMAB**

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement médical par le DENOSUMAB.

**a. Bilan et examen pré thérapeutique :**

Les cas de notre série n'ont pas bénéficiés d'un bilan pré thérapeutique sauf une seule patiente ayant réalisé des soins dentaire avant le début du traitement.

**b. Protocole utilisé :**

Tous les patients ont reçu le Denosumab par le même protocole :

120 mg toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

**c. Présentation utilisée :**

3 cas de notre série ont utilisés L'Xgéva® 120mg. Une patiente a reçu le Prolia® 60mg.

**d. Modalités d'administration :**

Les sites d'injections en sous cutanée les plus utilisés sont le bras et l'abdomen avec un nombre d'injection allant de 04 à 23 injections.

**Tableau 6 : Voie et site et nombre d'injection du Dénosumab**

Cas	Voie d'administration	Site d'injection	Nombre d'injections
N1	Sous-cutanée	Bras 01 injection dans l'abdomen	14injections
N2	Sous-cutanée	Bras et abdomen	23 injections
N3	Sous-cutanée	Abdomen	04injections
N4	Sous-cutanée	Bras	17injections



**e. Effets secondaires :**

Des signes d'hypovitaminose D confirmés par la biologie ont été retrouvés chez 2 cas.

**f. Evolution :****• Sur les signes fonctionnels :****○ La douleur :**

La douleur s'est estompée progressivement chez tous nos patients pour disparaître complètement chez 2 patients.

**○ Tuméfaction :**

Diminution de la taille de la tuméfaction a été observée chez tous nos cas.

**○ Raideur :**

Une nette amélioration de la raideur a été rapportée par tous les cas de notre série.

**• Sur les signes physiques :**

Récupération non totale des amplitudes articulaires a été objectivée chez tous nos patients.

- Imagerie : Radiologie standard :

Tableau 7 : Evolution des lésions sur les radiographies standards

Cas	Radiographie standard
N1	Une légère amélioration au niveau de la lésion de la 1 <sup>er</sup> phalange du 2 <sup>ème</sup> doigt et de celle de l'extrémité supérieure du tibia avec accentuation de l'osteocondensation du 2 <sup>ème</sup> MC. Pas d'amélioration significative sur les autres lésions.
N2	Amélioration de la minéralisation osseuse radiologiquement sur les radiographies réalisées depuis le début du traitement.
N3	Amélioration radiologique marquée par la diminution des lésions ostéolytiques après le début du traitement.
N4	Pas de radiographie de contrôle exploitable

# DISCUSSION

## I. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :

- L'incidence des lésions kystiques de l'os n'est pas bien connue. Ceci est dû en partie à l'évolution asymptomatique de la maladie dans la plupart des cas, diagnostiquée soit accidentellement, soit à la suite d'une complication telle qu'une fracture.<sup>269</sup> Certains kystes ne peuvent vraiment être diagnostiqués et catégorisés histopathologiquement (par exemple kyste épidermoïde) et ne sont pas biopsiés dans la plupart des cas car ils présentent des caractéristiques non spécifiques qui peuvent être considérées comme une conséquence des processus post-traumatiques ou iatrogènes sur le plan clinique et radiologique, ne créant ainsi aucune nécessité pour une biopsie <sup>270</sup>
- Devant la diversité étiologique des lésions kystiques ; l'âge d'apparition des lésions, leurs localisations et le sexe Ratio varient en fonction de l'étiologie retrouvée.
- Dans notre contexte, il est très difficile de donner une fréquence ou des données épidémiologiques exactes de ces lésions. Nous en avons révélés 4 cas depuis 2016 au CHU Hassan 2 de Fès, qui sont les seuls actuellement ( entre janvier 2018 et novembre 2019) sous Denosumab, par l'intérêt que nous portant à l'évolution de ces lésions sous ce traitement.
- Notre Discussion s'intéressera surtout au DENOSUMAB comme nouvelle approche thérapeutique des lésions osseuses kystiques, en comparant les effets secondaires et évolution des cas de notre série avec ceux de la littérature.

## **II. SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :**

### **1. Examens et bilans pré thérapeutique :**

L'examen ORL et de l'état bucco-dentaire est non seulement recommandé mais représente un geste prophylactique contre les ostéochimionécrose de la mâchoire : une complication peu fréquente, ne dépassant pas les 5%, mais dont la prise en charge est assez difficile<sup>271</sup>.

Dans notre série un cas a bénéficié de soins bucco-dentaires avant de commencer le traitement.

### **2. Présentation :**

Le Dénosumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées. Il s'agit du Prolia® dosé à 60mg et du Xgéva® 120mg<sup>272-273-274</sup>.

Dans notre série Le Xgéva a été utilisé chez trois cas, le Prolia pour un seul cas.

### **3. Voie et site d'injection :**

Le Dénosumab est administré en dose unique, par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras<sup>275-276-277-278</sup>.

Aucune préférence particulière pour un site d'injection sous-cutanée n'a été décrite dans littérature.

Dans notre série l'abdomen et le bras été les deux sites utilisés (tableau 8) :

**Tableau 8: Modalités d'administration du Denosumab dans notre série**

Cas	Voie d'injection	Site d'injection
N1	Sous-cutanée	Bras 01 injection dans l'abdomen
N2	Sous-cutanée	Bras et abdomen
N3	Sous-cutanée	Abdomen
N4	Sous-cutanée	Bras

#### **4. Indications et prescriptions :**

##### **a. Dans le cadre de l'ostéoporose :**

L'ostéoporose est une maladie squelettique diffuse, qui se caractérise par une faible masse osseuse et une atteinte de la microarchitecture de l'os. Ce dernier devient donc plus fragile, ce qui accroît considérablement le risque de fracture. Elle est diagnostiquée par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Il est démontré que le risque de fracture est inversement proportionnel à la DMO. On parle d'ostéoporose lorsque la DMO est inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » (T – score  $\leq -2,5$ ).

Le traitement médicamenteux a pour but de compenser la fragilité osseuse afin d'éviter les fractures. Il sera systématiquement mis en place, chez les patients ayant déjà eu une fracture liée à l'ostéoporose.

On traitera au cas par cas, ceux qui n'ont jamais eu une fracture ostéoporotique mais qui présentent un T – score  $\leq -2,5$ , associé à une ou plusieurs des co-morbidités suivantes :

- Âge supérieur à 60 ans.
- Prise de corticoïdes.
- Antécédent de fracture du col du fémur, chez un parent du premier degré.
- Indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 19.

- Ménopause avant 40 ans.

En première intention, lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux, il convient de mettre en place un traitement par biphosphonate.

Parmi les plus prescrits on peut citer :

- Aclasta® 5mg (acide zolédronique) à raison d'une perfusion en IV par an.
- Actonel® (acide risédronique) à raison d'un comprimé de 5 mg par jour, ou d'un comprimé de 35mg toutes les semaines ou encore à raison d'un comprimé de 75 mg deux jours consécutifs par mois.
- Actonelcombi® (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880 UI) à raison d'un comprimé toutes les semaines.
- Fosamax® (acide alendronique) à raison d'un comprimé de 10 mg tous les jours ou 70 mg toutes les semaines.

Chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux, le Prolia®, ne doit être prescrit qu'en seconde intention, en cas d'échec du premier traitement. Une administration de 60 mg tous les 6 mois a démontré une efficacité dans la prévention des fractures ostéoporotiques mais uniquement en comparaison à des placebos . Toutefois, on observerait une amélioration de la densité osseuse, avec le dénosumab, supérieure aux bisphosphonates. Il faut éliminer les possibles carences en calcium et vitamine D et instaurer une supplémentation vitamino-calcique si nécessaire. Celle-ci peut tout à fait être prolongée pendant la prise du dénosumab.

#### **b. Dans le cadre de la maladie de Paget :**

La maladie de Paget est une maladie osseuse localisée à progression lente. Elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux des os atteints, ce qui peut entraîner l'apparition de douleurs ou encore des complications neurologiques ou articulaires mais sans risque vital pour le patient.

Une fois le bilan initial clinique, radiologique et biologique, réalisé, un traitement médicamenteux et/ou chirurgical est mis en place. Il s'agit de prescrire si nécessaire des antalgiques pour gérer les douleurs, associés systématiquement à des anti-résorptifs osseux : bisphosphonates ou dénosumab (Tableau 9). Ils devront être

prescrits en même temps que de la vitamine D (800 UI /j) et du Calcium (1 g/j) pour éviter toute hypocalcémie.

**Tableau 9: Traitement de la maladie de Paget.**

Molécule	Dosage et fréquence	Durée
Etidronate	400mg/j	6 mois
Tiludronate	400mg/j	3 mois
Pamidronate	Perfusion de 120 ou 180 mg sur 2 à 3 jours	1 perfusion annuelle
Risédrone	30mg/j	2 mois
Prolia	60mg/j	Tous les 6mois

L'objectif est de ramener les marqueurs du remodelage osseux à la normale. Le suivi se fait par dosage des marqueurs biologiques : phosphatases alcalines et Ctx tous les 3 à 6 mois. Dès qu'une nouvelle augmentation de ces marqueurs égale ou supérieure à 30% se manifeste, le traitement devra être adapté.

**c. Prescriptions en cancérologie :**

**• Les métastases osseuses secondaires :**

Pour traiter ces métastases osseuses secondaires, l'Xgeva®, est la molécule la plus prescrite en oncologie à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Le Prolia® a aussi obtenu une autorisation de mise sur la marché, lors de perte de la densité osseuse liée à un traitement hormono-ablatif prescrit dans la prise en charge d'un cancer de la prostate.

Lors de leurs prescriptions, un traitement concomitant à base de calcium et de vitamine D, doit être instauré, sauf en cas d'hypercalcémie. Les patients doivent recevoir au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.



**• Les tumeurs à cellules géantes osseuse(TCGO) :**

Chez les patients dont les TCG ne sont pas résecables (en raison de la proximité de structures vitales) ou pour lesquelles le recours à la chirurgie de résection entraînerait une morbidité sévère un traitement par Xgeva® est recommandé à raison : de deux doses d'attaques de 120 mg au 8<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour du premier mois de traitement, puis d'une dose de 120 mg à renouveler toutes les 4 semaines<sup>279–280–281</sup>. Gaston et al<sup>282</sup> tendent à recommander la mise en place pendant et après chirurgie d'un traitement par denosumab, afin de réduire le risque de récurrence.

Dans notre série le traitement par le Dénosumab a été indiqué chez tous nos patients qui présentaient des tumeurs à cellules géantes difficile à réséquer chirurgicalement par leur taille et localisation (2 cas) ou par leurs multiples localisations et risque de récurrence accru (2 cas).

**5. Les principaux effets secondaires de la molécule :****a. Hypocalcémie :****• Définition :**

La calcémie du patient se doit d'être vérifiée avant l'instauration du traitement, dans les deux semaines suivant la première injection, ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent. En effet, cette molécule peut induire une hypocalcémie grave. Il serait alors désastreux de la prescrire chez des patients souffrant déjà d'une telle pathologie<sup>283</sup>.

Calcémie normale : 2,25 – 2,60 mmol/L

Signes et symptômes de l'hypocalcémie:

- Altération de l'état mental.
- Tétanie.
- Convulsions.
- Allongement de l'intervalle Qtc de l'électrocardiogramme.

- **Epidémiologie :**

La quasi totalité des cas décrits dans la littérature concernent des patients traités par Xgeva®. Les taux allant de 5 à 13% (Tableau 10 ), en font un effet secondaire non négligeable plus fréquent sous Xgeva® que sous acide zolédronique.

Une hypocalcémie peut survenir à tout moment, toutefois, elle survient le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement<sup>284</sup>.

Le risque d'hypocalcémie est accru chez les patients dialysés ou ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min même lors de faible prise de dénosumab (Prolia®). Aucune étude n'a cependant été réalisée, chez les patients suivis en oncologie avec des posologies de 120 mg toutes les 4 semaines (Xgeva®)<sup>285</sup>.

**Tableau 10: Taux de survenue d'hypocalcémie selon les données de la littérature**

Etudes cliniques	Hypocalcémie sous dénosumab	Hypocalcémie sous bisphosphonates
Étude en double aveugle, réalisée sur 10 534 patients traités par Prolia® ou placebo, atteints d'ostéoporose post- ménopausique ou de cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif <sup>286</sup>	0,00%	0,05% (placébo)
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteints d'un cancer du sein métastatique <sup>287</sup> .	5,50%	3,40%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique <sup>288</sup> .	13,00%	6,00%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostates <sup>289</sup> .	10,80%	5,80%
Étude sur 282 patients dont 10 adolescents atteint d'une tumeur osseuse à cellules géantes <sup>290</sup> .	5,00%	Pas de donnée
Notre série de 4 patients atteints de tumeurs à cellules géantes traitées par Denosumab (dont 3 sous Xgéva et 1 sous Prolia)	0.00%	Non utilisé

Nous rapportant deux cas d'hypovitaminose D dans notre série.

- **Traitement :**

Traitement est essentiellement préventif :

Lors de la mise en place du traitement par Xgéva®, une supplémentation de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour doit être prescrite (sauf chez les patients ayant une hypercalcémie)<sup>291</sup>. Durant le traitement, les patients présentant des facteurs de risques doivent avoir des surveillances plus rapprochées de leur calcémie.

Aucun patient de notre série n'a reçu de traitement préventif par l'association calcium et vitamine D

Si une hypocalcémie survient, il convient de prescrire un complément calcique à court terme et d'augmenter la fréquence des surveillances par la suite. Lorsqu'elle devient trop importante, le maintien du traitement par dénosumab pourra être discuté, en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

- b. L'hypersensibilité :**

- **Définition :**

La prise de dénosumab, peut entraîner des réactions allergiques allant de la simple réaction cutanée (urticaire, prurit), en passant par une hypotension ou une dyspnée, à l'œdème de Quincke. Si ce dernier atteint les voies aériennes supérieures, il peut entraîner la mort du patient.

- **Epidémiologie :**

De nombreux cas d'hypersensibilité sont retrouvés dans la littérature. Même si les taux de réactions allergiques sont élevés, Il semblerait qu'ils soient moindres sous dénosumab que sous bisphosphonate comme l'illustre le tableau ci-dessous.

**Tableau 11: Taux de survenue de réactions allergiques selon les données de la littérature**

Etudes cliniques	Hypersensibilité sous dénosumab	Hypersensibilité sous bisphosphonates
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteintes d'un cancer du sein métastatique <sup>292</sup> .	10,40%	27,30% (placébo)
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique <sup>293</sup>	8,00%	18,00%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostates <sup>294</sup> .	6,90%	14,50%

Aucun cas de notre série n'a présenté des signes d'hypersensibilité au cours du traitement.

- **Traitement :**

Un traitement par antihistaminique et corticoïde oraux ou par injections intramusculaires d'adrénaline associées à des corticoïdes, devra être instauré dans les plus brefs délais. Le choix du traitement dépend de l'importance de la réaction. L'injection d'adrénaline étant réservée aux réactions les plus sévères comme l'œdème de Quincke.

- c. **Effets secondaires cutanées :**

- **Définition :**

En dehors des réactions cutanées allergiques décrites ci-dessus (urticaire, eczéma), il s'agit principalement de cellulites. Elles traduisent un déséquilibre immunitaire, à l'origine d'infection des tissus sous-cutanés. Il est nécessaire d'en informer le patient, qui devra consulter son médecin traitant en cas d'apparition d'un ou plusieurs symptômes de cellulite tels que l'apparition d'une peau oedematiée, rouge, chaude et douloureuse.

La prise de Dénosumab peut aussi entraîner également l'apparition d'une hyperhidrose, évaluée à l'aide du Score Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS), qui distingue 4 niveaux de sévérité :

- Niveau 1 : Transpiration passant inaperçue et ne gênant pas les activités quotidiennes.
- Niveau 2 : Transpiration tolérable mais entravant les activités quotidiennes.
- Niveau 3 : Transpiration à peine tolérable entravant les activités quotidiennes.
- Niveau 4 : Transpiration non tolérable entravant constamment les activités quotidiennes.

- **Epidémiologie :**

Les effets secondaires cutanés sont plus rarement relatés dans la littérature, et sont peu fréquents (Tableau12). Ils ne doivent pas être négligés car ils peuvent devenir graves.

**Tableau 12: Les effets secondaires cutanés selon les données de la littérature**

Etudes cliniques	Effets secondaires sous cutanés sous Denosumab	Effets secondaires sous cutanés sous Bisphosphonates
Étude en double aveugle, réalisée sur 8091 patients (dont 4050 traités par Prolia® et 4041 par placebo) atteints d'ostéoporose post- ménopausique recevant un traitement hormono-ablatif <sup>295</sup> .	1,20%	1,50% (placébo)
Étude en double aveugle, réalisée sur 1705 patients (dont 860 traités par Prolia® et 845 par placebo) atteints de cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif <sup>296</sup> .	1.40%	1.70%
Étude en double aveugle (Prolia® – placebo) atteints d'ostéoporose post-ménopausique ou de cancer du sein ou de la prostate <sup>297</sup> .	0,40%	<0,1%
Étude en double aveugle (Xgeva® – acidezolédronique) atteints de cancers à tumeurs solides métastatiques <sup>298</sup> .	0,90%	0.70%

Aucun n'effet secondaire cutané n'a été rapporté dans notre série.

- **Traitement :**

En présence d'une cellulite, il faudra s'assurer systématiquement de l'absence de foyers infectieux dentaires ou locaux en cas de cellulites cervico-faciales. Puis il est nécessaire de mettre en place une antibiothérapie, ainsi qu'une surveillance. Il est recommandé par le haute autorité de santé (HAS), en première intention, de prescrire 2 g d'amoxicilline par jour en 2 prises, sur une durée de 7 jours, ou, en cas d'allergie aux pénicillines, de 1200 mg de Clindamycine en 2 prises pendant 7 jours. En seconde intention, en cas d'échec de la première prescription, il s'agira d'associer à l'amoxicilline soit de l'acide clavulanique à raison de 2 g par jour en 2 prises ou 3 g par jour en trois prises sur une durée de 7 jours, soit d'y associer du métronidazole (Flagyl®) à raison de 1500 mg en 2 ou 3 prises<sup>299</sup>.

Quant au traitement de l'hyperhidrose, il dépend du niveau de sévérité. En plus d'une hygiène rigoureuse, il est conseillé aux patients d'utiliser des antiperspirants locaux dont le plus connu est le sel d'aluminium. Contrairement aux déodorants, ils ne masquent pas seulement les odeurs mais diminuent la sécrétion de la sueur. Il convient de l'appliquer sur peau sèche au coucher et de le rincer 6 à 8 heures après. Dans un premier temps son application se fait toutes les 24 / 48 heures puis seulement 1 à 2 fois par semaine jusqu'à normalisation de la transpiration.

Dans les cas les plus sévères des traitements par ionophorèse ou injection de toxines botuliques peuvent être instaurés. Le premier consiste à immerger les mains et les pieds dans de l'eau et de les exposer à un courant électrique continu. Ce dernier permet l'oblitération des canaux sudoripares. Le second empêche la vidange des canaux sudoripares.



**d. Fracture atypique du fémur :****• Définition :**

Il s'agit de fractures pouvant survenir après un traumatisme mineur ou spontanément dans la région sous-trochantérienne ou diaphysaire du fémur. Ces fractures présentent toujours un point de départ transverse au niveau de la corticale fémorale latérale. Elles sont souvent précédées de douleurs prodromales de l'aine ou de la cuisse. La définition d'une fracture atypique a été donnée par l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), qui définit toute fracture atypique du fémur, comme une fracture présentant l'ensemble des critères majeurs suivant<sup>300-301</sup>:

- Située sur la diaphyse fémorale entre la région sous-trochantérienne et son tiers distal.
- Associée à un traumatisme mineur ou nul.
- De configuration transverse ou oblique courte.
- Non comminutive.
- Associée à un épaissement focal au niveau latéral.

Ce sont ces critères majeurs qui différencient une fracture atypique d'une fracture plus commune de la hanche, comme celle du col du fémur. À cela s'ajoutent des critères mineurs :

- Présence de symptômes prodromaux.
- Fractures et symptômes bilatéraux.
- Retard de consolidation.
- Comorbidités (polyarthrite rhumatoïde, carence en vitamine D...).
- Prise de médicaments comme des bisphosphonates, des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de la pompe à protons...
- Réaction périostée localisée au cortex latéral.
- Épaississement général du cortex de la diaphyse.

- **Epidémiologie :**

Il s'agit d'un effet indésirable rare mais grave. Aucune étude ne chiffre le taux d'apparition des fractures atypiques sous dénosumab<sup>302</sup>. L'incidence serait moindre que chez les patients traités par bisphosphonates, mais il convient néanmoins de sensibiliser prescripteurs et surtout le patient à consulter dès l'apparition de la douleur qui représente le signe le plus fréquemment rencontré dans ces fractures.

**Tableau 13: La douleur selon les études de la littérature**

Etudes cliniques	Douleur sous Dénosumab	Doleur sous Bisphosphonates
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteintes d'un cancer du sein métastatique <sup>303</sup> .	18,20%	23,50% (placébo)
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique. <sup>304</sup>	24.90%	25.90%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostates <sup>305</sup> .	16,30%	17,80%
Étude en double aveugle, réalisée sur 5931 patients atteints de tumeurs solides dont des tumeurs du sein et de la prostate <sup>306</sup> .	19,90%	22,50%

Dans notre série aucun cas n'a présenté de signes prodromiques ou fracture atypique du fémur.

- **Traitement :**

Le traitement des fractures atypiques des fémurs est le même que celui des fractures « classiques »<sup>307</sup>.

- e. **L'ostéochimionécrose de la mâchoire :**

- **Définition :**

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (18 Décembre 2007) et l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) (2007) définissent l'OCN comme une lésion des muqueuses de la région maxillo-faciale mettant à nu de l'os nécrosé<sup>308-309</sup>. Cette exposition doit avoir au minimum 8 semaines, et survenir chez un patient traité par Bisphosphonates ou Denosumab dans une zone exempte de radiothérapie et de métastase osseuse. Une récente publication de 2014 de l'AAOMS, reconnaît qu'une nécrose peut néanmoins survenir sans exposition osseuse<sup>310</sup>. Dans quelques cas, une simple fistule ou une douleur peut être évocateur d'une OCN.

Chez un patient traité par denosumab, en secteur denté une douleur associée à une mobilité doit faire suspecter une nécrose; tout comme le manque voire l'absence complète de cicatrisation d'une zone d'avulsion, ou la présence de blessures prothétiques ne guérissant pas malgré les retouches prothétiques.

- **Facteurs associés :**

- **Durée et posologie du Denosumab**

Le taux de patients développant une nécrose sous Prolia® à raison d'une injection de 60 mg tous les 6 mois, est bien moindre que celui des patients sous Xgeva® à raison de 120mg toutes les 4 semaines<sup>311-312-313-314</sup>. La durée du traitement par dénosumab ne semble pas être un facteur aggravant en comparaison aux bisphosphonates pour lesquels le risque de développer une nécrose des maxillaires était accru après en moyenne 39,3 mois ou 35 injections<sup>315-316</sup>.

○ **Facteur de risques systémiques :**

- **Tabac :**

Par son effet vasoconstricteur et l'action de la nicotine, le tabac diminue la vascularisation des maxillaires, entraînant des ischémies. Quant aux multiples agents carcinogènes de la fumée, ils retardent la cicatrisation et accroissent les parodontites. Ce qui augmente considérablement le risque de nécrose.<sup>317</sup>

- **Diabète:**

Le diabète entraîne une microangiopathie osseuse qui retarde les processus de cicatrisation. Il entraîne une réduction du remodelage osseux en favorisant l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes créant un déséquilibre dans le turn-over osseux<sup>318</sup>

- **Obésité :**

L'obésité nécessite l'emploi de doses plus importantes de chimiothérapie et corticothérapie, ce qui accroît le risque de nécroses.

- **Traitements :**

Certains traitements associés au dénosumab peuvent accroître le risque d'apparition d'une OCN comme<sup>319-320</sup> :

- La prise antérieure de bisphosphonate, et particulièrement si leur prise a excédé les 39 mois de traitement ou 35 injections<sup>321</sup>.
- La prise concomitante de chimiothérapie et/ou corticoïdes retardant par leurs actions la cicatrisation. L'impact des corticoïdes dépend aussi de leur durée de prise. En effet au long cours, ils sont eux-mêmes ostéopéniants.
- La prise concomitante d'anti-angiogéniques, utilisés dans les traitements oncologiques, diminue la formation des vaisseaux sanguins, ce qui accroît le risque de nécrose.

- **Facteurs de risques locaux :**

Plusieurs études ont démontrés le lien entre des facteurs locaux et l'OCN<sup>322-323\_324\_325</sup>

- **Hygiène bucco-dentaire :**

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire ou une maladie parodontale, associées à de la plaque dentaire et du tartre, accroissent le risque de nécrose

- **Actes chirurgicaux**

Il n'est pas rare que les OCN se déclarent par un retard ou une absence de cicatrisation osseuse après une intervention chirurgicale, telle qu'une avulsion dentaire.

- **Port de prothèses dentaires**

Le port de prothèse accroît le risque de blessures traumatiques, et de ce fait augmente le risque d'apparition de nécrose.

- **Epidémiologie :**

**Tableau 14: Etudes cliniques des OCN sous Denosumab et bisphosphonate**

Études cliniques	OCN sous dénosumab en % (nombre de cas)	OCN sous bisphosphonates en % (nombre de cas)
Étude en double aveugle, réalisée sur 10 534 patients traités par Prolia® ou placebo, atteints d'ostéoporose post-ménauposique ou de cancers du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif <sup>326</sup> .	0,01%	Pas de donnée
Étude randomisée de phase III de Bartsch et al de 2010, réalisée sur 255 patientes traitées par Xgeva® ou acide zolédronique présentant un cancer du sein métastatique <sup>327</sup> .	2,00%	1,40%
Étude en double aveugle de Stopeck et al de 2010, réalisée sur 2046 patientes (dont 1026 Xgeva® et 1020 acide zolédronique) atteintes de cancers d'un sein métastatique <sup>328-329</sup> .	1,95% (20)	1,37% (14)
Étude en double aveugle de Henry et al de 2011, réalisée sur 1776 patients (dont 886 Xgeva® et 890 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostatites <sup>330</sup>	1,12% (10)	1,24% (11)
Étude en double aveugle de Fizazi et al de 2011, réalisée sur 1901 patients (dont 950 Xgeva® et 951 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique <sup>331</sup> .	2,32% (22)	1,26% (12)
Étude en double aveugle de Lipton et al de 2012, réalisée sur 5931 patients atteints de tumeurs solides dont des tumeurs du sein et de la prostate <sup>332</sup> .	1,30%	1,80%
Étude en double aveugle de Chawla et al de 2013, réalisée sur 281 patients atteints de cancers métastatiques dont 10 adolescents atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes et traités par Xgeva® <sup>333</sup> .	1,07% (3)	Pas de donnée

- **Traitement :**

Le « traitement » est principalement prophylactique. Il est essentiel que les prescripteurs prennent conscience du risque et de la difficulté à gérer des patients présentant une OCN. Un bilan bucco-dentaire en amont de la prescription est fortement recommandé ainsi qu'un suivi régulier une fois la molécule mise en place. Il est également nécessaire de sensibiliser les chirurgiens dentistes libéraux aux conséquences d'une absence ou d'une mauvaise prise en charge.

Avant l'instauration du traitement tous les foyers infectieux avérés ou potentiels doivent être supprimés, ainsi que toutes les dents non pérennes. Le plan de traitement sera modulé en fonction de l'hygiène bucco-dentaire du patient et de son pronostic vital. Ce dernier devra s'astreindre à une hygiène bucco-dentaire rigoureuse. Le passage des brossettes inter-dentaires et/ou du fil dentaire est fortement recommandé.

L'objectif étant d'éviter tout acte chirurgical invasif (particulièrement les avulsions dentaires) une fois le traitement par denosumab initié. En effet, malgré l'interruption du traitement par Denosumab, il semblerait persister un risque accru d'OCN lors de la réalisation de gestes endo-buccaux invasifs.

f. Récapitulatif des principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés aux résultats de notre série :

Les principaux effets secondaires	Fréquence dans la littérature	Dans notre série
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	Fréquente	Aucun cas
Réaction anaphylactique	Rare	Aucun cas
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypocalcémie, hypophosphatémie, hypovitaminose D	Fréquente	02 cas : carence en vitamine D
<b>Affection gastro-intestinale</b>		
Diarrhée	Fréquente	Aucun cas
<b>Affections du tissu sous-cutané</b>		
Hyperhidrose	Fréquente	Aucun cas
<b>Affections musculosquelettiques</b>		
Ostéonécrose de la mâchoire	Peu fréquente	Aucun cas
Fractures fémorales atypiques	Rare	Aucun cas



**g. PATIENT SOUS DENOSUMAB, LES PRECAUTIONS A PRENDRE :****• Prévention de l'hypocalcémie :**

Lors de la mise en place du traitement par Xgéva®, une supplémentation de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour doit être prescrite (sauf chez les patients ayant une hypercalcémie)<sup>334</sup>. Durant le traitement, les patients présentant des facteurs de risques doivent avoir des surveillances plus rapprochées de leur calcémie.

**• Prévention de l'hypersensibilité et réaction anaphylactique :**

Sensibilisation du prescripteur, et les patients à consulter en cas d'apparition de réaction cutanée (urticaire, prurit), voir des signes respiratoires suivant l'injection pouvant nécessiter un traitement particulier, voir un arrêt définitif du Denosumab qui sera remplacé par son équivalent.

**• Prévention des fractures atypiques du fémur :**

Sensibiliser prescripteurs et surtout le patient à consulter dès l'apparition d'une douleur osseuse qui représente le signe le plus fréquemment rencontré dans ces fractures.

**• Prévention de l'ostéochimionécrose (OCN) :**

Le « traitement » est principalement prophylactique. Il est essentiel que les prescripteurs prennent conscience du risque et de la difficulté à gérer des patients présentant une OCN. Un bilan bucco-dentaire en amont de la prescription est fortement recommandé ainsi qu'un suivi régulier une fois la molécule mise en place. Il est également nécessaire de sensibiliser les chirurgiens dentistes libéraux aux conséquences d'une absence ou d'une mauvaise prise en charge.

Avant l'instauration du traitement tous les foyers infectieux avérés ou potentiels doivent être supprimés, ainsi que toutes les dents non pérennes.

Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est importante. Le passage des brossettes inter-dentaires et/ou du fil dentaire est fortement recommandé<sup>335</sup>.

### **III. EVOLUTION DES LESIONS KYSTIQUE SOUS DENOSUMAB :**

#### **1. Action sur la densité minérale osseuse :**

Le dénosumab entraîne une réduction rapide et marquée de la résorption osseuse, une augmentation de la DMO dans les compartiments trabéculaire et cortical et une réduction significative du risque de fracture<sup>336–337</sup>. Le dénosumab a un effet sur la DMO qui est supérieur à celui du bisphosphonate alendronate<sup>338–339</sup>. Il convient de souligner en particulier l'effet positif du denosumab sur le squelette cortical. Dans l'étude FREEDOM, le denosumab a réduit de 68 % ( $p < 0,001$ ), 40 % ( $p = 0,04$ ) et 20 % ( $p = 0,01$ ) le risque de nouvelles fractures vertébrales, de hanche et non vertébrales, respectivement<sup>340</sup>.

#### **2. Métastases osseuses secondaires :**

Des études menées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et de métastases osseuses ont indiqué que le traitement par 120–180 mg de Denosumab toutes les 4 semaines entraînait la suppression la plus fiable et régulière du tétapeptide N-terminal urinaire<sup>341</sup>. Par conséquent, le traitement par le Denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines a été choisi dans des études ultérieures pour assurer un équilibre optimal entre l'efficacité et la tolérance.

Dans un essai contrôlé par placebo portant sur le Denosumab chez 1 468 hommes recevant un traitement de privation androgénique pour un cancer de la prostate non métastatique, 36 mois de traitement par le Denosumab ont été associés à une incidence significativement réduite de nouvelles fractures vertébrales<sup>342</sup>. Une étude publiée dans The Lancet est parvenue à la conclusion que le traitement par le Denosumab augmentait significativement la survie sans métastases osseuses et retardait significativement le temps avant la première métastase osseuse et le temps avant la première métastase symptomatique<sup>343</sup>. La

première preuve suggérant que le Denosumab pourrait être supérieur aux bisphosphonates en termes de prévention de la morbidité squelettique a été rapportée dans une étude de phase 2 randomisée menée chez des patients atteints de métastases osseuses causées par divers types de tumeurs<sup>344</sup>.

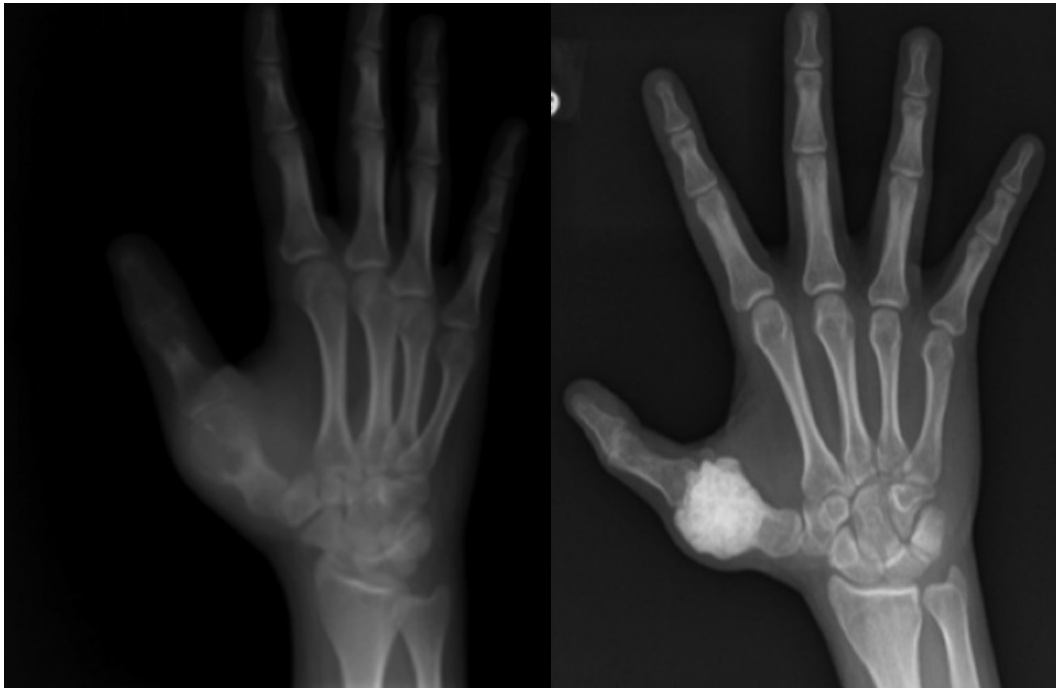
Par la suite, trois études identiques de phase 3 en double aveugle de Denosumab ont été complétées<sup>345–346</sup>. Le traitement par le dénosumab a retardé l'apparition de tous les types d'événements liés au squelette, y compris les fractures pathologiques, la nécessité d'une radiothérapie ou d'une chirurgie osseuse, et la survenue d'une compression médullaire. La suppression des marqueurs de la résorption osseuse était significativement plus élevée avec le Denosumab qu'avec l'acide zolédronique dans les trois études.

Dans l'ensemble, l'efficacité du Denosumab était significativement supérieure à celle de l'acide zolédronique<sup>347–348</sup>.

En raison de ces résultats, le Denosumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 2010 et en Europe en 2011 pour la prévention du syndrome de RES chez les patients adultes atteints de tumeurs solides. Le 24 octobre 2012, le National Institute for Health and Clinical Excellence du Royaume-Uni a publié des recommandations sur l'utilisation du Denosumab pour prévenir le SRES chez les adultes atteints de métastases osseuses dues à des tumeurs solides<sup>349</sup>.

### **3. Ostéoblastome :**

Un cas a été rapporté d'ostéoblastome du premier métacarpien traité avec succès par Denosumab<sup>350</sup> : Le patient de 18 ans a montré une réponse rapide et impressionnante au traitement qui a entraîné la transformation d'une tumeur localement destructrice en une masse indolore ossifiée, récupérant ainsi la fonction du membre tout en évitant la chirurgie.



**Figure 80: Evolution sous Denosumab : (A) avant le Denosumab (B) après Denosumab<sup>351</sup>**

### **4. Les tumeurs à cellules géantes :**

Compte tenu du rôle clair du RANKL dans les TCG, le Denosumab a fait l'objet d'une étude de validation de principe de phase 2 chez 35 patients présentant une TCG récurrente ou non résécable<sup>352</sup> :

Denosumab a été administré par injection sous-cutanée à raison de 120 mg toutes les 4 semaines, avec une dose d'attaque supplémentaire de 120 mg les jours 8 et 15 du premier cycle. Sur 35 patients évaluables, 30 (86 %) ont présenté une réponse tumorale, marquée par l'élimination presque complète des cellules géantes

lors d'une biopsie répétée après le traitement (tous les patients évaluables) ou une stabilisation radiographique de la maladie à 6 mois (10 patients évaluables sur 15). Bien que l'évaluation de la douleur et de la qualité de vie n'ait pas été exigée dans cette étude de démonstration des principes, les données recueillies auprès de 31 patients ont révélé que 26 d'entre eux ont signalé une diminution de la douleur ou une amélioration fonctionnelle. Des signes radiologiques de régénérescence osseuse ont été signalés chez 9 patients. La réponse était habituellement associée à des changements rapides dans l'absorption métabolique mesurée par Tomographie à émission de positons (T.E.P.) au fluorodéoxyglucose (F.D.G.) habituellement dans les 4 semaines suivant le début du traitement associée à une suppression marquée du remodelage osseux objectivée par la réduction du télopeptide N-terminal urinaire et du télopeptide C sérique dès le 28<sup>e</sup> jour suivant la première dose, qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'étude. Le traitement a été généralement bien toléré, sans effets indésirables graves liés au traitement. Le blocage de la signalisation RANKL chez les patients présentant une TCG récurrente ou non résécable a entraîné des changements objectifs dans la composition de la tumeur, une réduction du remodelage osseuse et des avantages cliniques, du moins selon le résultat cette étude.

Dans une étude récente de phase II, le Denosumab administré à des patients présentant une TCG chirurgicalement résécable et non résécable a été bien toléré et associé à un arrêt de progression de la maladie (99 %) et à un besoin réduit en chirurgie<sup>353</sup>.

On a également signalé qu'au moins 90 % des cas de nécrose tumorale avaient été détectés parmi les cas de TCG après l'administration du Denosumab<sup>354</sup>.

Le traitement préopératoire au Denosumab a également été suggéré pour faciliter la résection chirurgicale ultérieure chez les patients atteints de TCG agressive qui sont de mauvais candidats à la chirurgie ou chez qui la tumeur est difficile à aborder chirurgicalement<sup>355</sup>.

Une tomodensitométrie d'une femme de 66 ans atteinte d'une tumeur à cellules géantes de l'os iliaque gauche ayant fait l'objet de biopsies (Figure 81). Image A en janvier 2017, montrant des lésions ostéolytiques avec os cortical détruit en regard. Image B en août 2017, après 6 mois d'injection sous-cutanée mensuelle de Denosumab en monothérapie, montrant le remplissage de la zone ostéolytique avec du nouvel os.

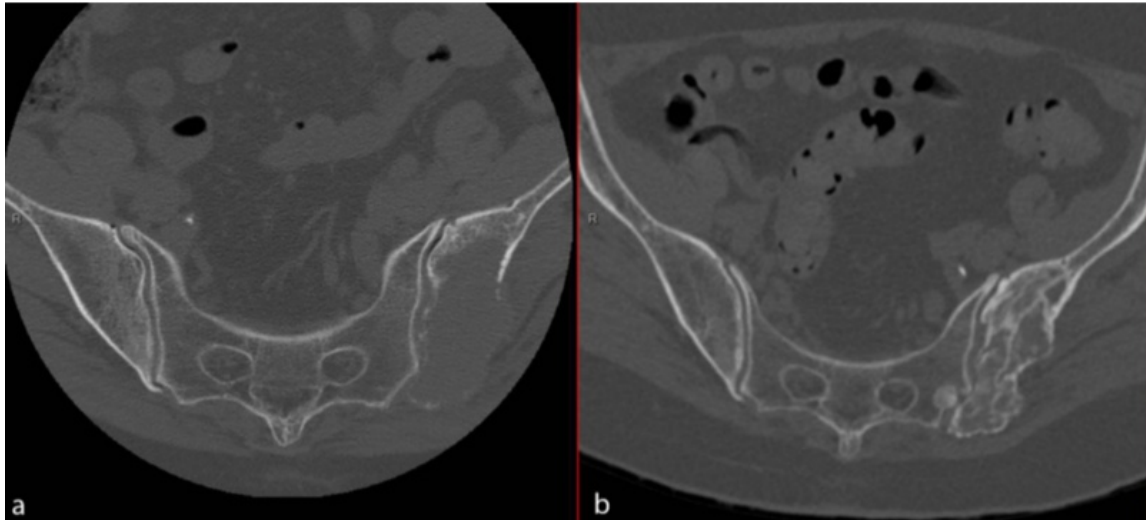


Figure 81: Une tomodensitométrie d'une femme atteinte d'une tumeur à cellules géantes de l'os iliaque gauche (a) Janvier 2017 (b) Aout 2017<sup>356</sup>

Compte tenu de tous les résultats de la littérature susmentionnés, le Denosumab utilisé pour le traitement de la récurrence de la TCG et des TCG non résectable chirurgicalement et chez les patients dont la chirurgie peut entraîner une morbidité élevée a montré son efficacité sur composition de la tumeur, une réduction du remodelage osseux et l'amélioration des signes cliniques. Il représente ainsi une nouvelle approche thérapeutique des lésions osseuses kystiques y compris les tumeurs à cellules géantes, les métastases osseuses secondaires et un moyen non négligeable permettant l'amélioration de la densité minérale osseuse.

Les données de la littérature viennent conforter les résultats de notre série en termes d'évolution clinique et radiologique de nos patients sous Denosumab. En effet, on note une nette diminution de la douleur avec une amélioration des signes physiques (tuméfaction et amplitudes articulaires). Sur le plan radiologique l'évolution a été marquée par la stabilisation radiologique des lésions (1cas), d'une part, et amélioration des lésions radiologiques tumorales et la minéralisation osseuse (3cas).

# CONCLUSION



Les lésions osseuses kystiques sont des dystrophies osseuses pouvant être l'expression de plusieurs étiologies bénignes, malignes, hormonales ou systémique. Ces lésions se présentent sous la forme d'une cavité uni ou pluriloculaire ayant en commun la composante fragilisante de l'os, cette dernière résulte d'une violation du métabolisme interstitiel associée à des phénomènes d'adaptation cellulaire pouvant se traduire clinique par des fractures pathologiques, des douleurs osseuses associées à une déminéralisation diffuse, ou une tuméfaction pouvant entraîner une impotence fonctionnelle et retentir ainsi sur la qualité de vie du patient.

En comprenant la physiologie du tissu osseux et du remodelage osseux et le mécanisme physiopathologique, plusieurs thérapeutiques contre ces lésions ont vu le jour. Nous citons, principalement le Denosumab (le Prolia® et l'Xgéva), un anticorps monoclonal de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANK-L qui va inhiber la formation ostéoclastique. Le dénosumab agit en leurre, il crée une saturation des récepteurs pré-ostéoclastiques. De cette manière la résorption osseuse est diminuée.

Les indications du Denosumab se sont multipliées depuis sont arrivée en 2010. Il est actuellement prescrit dans le cadre de plusieurs pathologies ostéo fragilisante : L'ostéoporose, la maladie de Paget, Les métastases osseuses secondaires aux cancers solides et les tumeurs à cellule géante chirurgicalement non résécable ou à haute morbidité.

Comme toutes les spécialités pharmaceutiques, le dénosumab présentent de nombreux effets secondaires qu'il faut guetter, prévenir avant tout et traiter car ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital (hypocalcémie, cellulite...) ou fonctionnel (OCN, fracture atypique du fémur...) du patient.

Plusieurs études ont pu démontrer sont efficacité sur les signes cliniques et radiologiques présentés par les malades venant conforter ainsi les résultats

retrouvés dans notre série : Tous les patients ont présentés une amélioration clinique et radiologique suite au traitement.

L'utilisation optimale et les effets à long terme du Denosumab chez les patients atteints de lésions osseuses kystiques restent à définir.

Notre série ne représente qu'une ébauche de plusieurs études futures sur l'efficacité et les effets du Dénosumab, cette nouvelle option thérapeutique qui, Dans un proche avenir, pourrait révolutionner la prise en charge et le pronostic des lésions osseuses kystiques.

# RESUME

## RESUME

**Titre :** Les lésions osseuses kystiques traitées par Dénosumab.

**Auteur :** El Azime Zineb.

**Mots clés :** Denosumab, kystique, TCG, RANKL, RANK.

Les lésions osseuses kystiques sont des dystrophies osseuses pouvant être l'expression de plusieurs étiologies bénignes, malignes, hormonales ou systémique. Ces lésions se présentent sous la forme d'une cavité uni ou pluriloculaire, unique ou multiples à pouvoir lytique.

Plusieurs théories ont été élaborées pour expliquer l'origine des lésions kystiques de l'os, elles se sont réunies sur le défaut du remodelage osseux comme étant le mécanisme étiopathogénique principal responsable de ces lésions. Ce défaut de remodelage provoque un taux de résorption focalement accru par rapport à la formation osseuse.

Le remodelage osseux est régulé par plusieurs facteurs Hormonaux et locaux dont la voie OPG/RANK/RANKL qui permet une régulation très fine de la différenciation et de la fonction ostéoclastique. Cette voie a été la cible thérapeutique de plusieurs molécules.

Le Denosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui agit en leurre et cible le RANKL (ligand du récepteur RANK) situé à la surface des ostéoclastes empêchant leur activation, inhibant ainsi la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Il permet donc de diminuer la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Il est le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques. Il s'agit du Prolia® ayant eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2010 et du Xgéva® dont l'AMM date de juillet 2011.

Le Denosumab est actuellement prescrit dans le cadre de plusieurs pathologies ostéo fragilisantes : L'ostéoporose, la maladie de Paget, Les métastases osseuses secondaires aux cancers solides et les tumeurs à cellules géantes chirurgicalement non résecables ou à haute morbidité.

Notre étude s'est intéressée aux résultats de cette nouvelle molécule sur l'évolution des signes cliniques et radiologiques des lésions kystiques de l'os ainsi que ces différents effets secondaires. Il s'agit d'une étude prospective analytique entre 2018 et 2019 sur 04 cas de tumeurs à cellules géantes sur biopsie (03 cas) ou critère radio-cliniques (01 cas) suivis au service de chirurgie orthopédique et ostéo-articulaire B4 du CHU Hassan II de Fès et ayant bénéficié d'une monothérapie mensuelle par le Denosumab 120mg en injection sous cutanée sur une durée allant de 04 à 24 mois

Le bilan pré thérapeutique a été réalisé chez un seul cas fait d'un examen et de soins bucco-dentaires.

Durant le traitement, 02 cas d'hypovitaminose D ont été rapportés et traités par supplémentation avec bonne évolution.

Les cas de notre étude ont rapportés, par ailleurs, une amélioration clinique marquée par la diminution de la douleur et la tuméfaction, une augmentation des amplitudes articulaires avec une amélioration de la qualité de vie. L'amélioration s'est traduite également sur le plan radiologique avec apparition de zones d'osteocondensations, des signes de reminéralisations, et régression des images kystiques.

## ABSTRACT

**Title :** Cystic bone lesions treated with Denosumab.

**Author:** El Azime Zineb.

**Keywords:** Denosumab, Cystic bone lesions, giant cell tumours, RANKL, RANK.

Cystic bone lesions are bone dystrophies that can be the expression of several benign, malignant, hormonal or systemic disorders. These lesions are in the form of a single or plurilocular cavity, single or multiple with lytic properties.

Several theories have been developed to explain the origin of cystic bone lesions, they have come together on the defect of bone remodelling as the main etiopathogenic mechanism responsible for these lesions. This defect in remodelling causes a higher resorption rate than bone formation.

Bone remodelling is regulated by several hormonal and local factors, including the OPG/RANK/RANKL pathway, which allows very precise regulation of differentiation and osteoclastic function. This pathway has been the therapeutic target of several molecules.

Denosumab is a human monoclonal antibody (IgG2) that acts as a lure and targets RANKL (RANKL receptor ligand) located on the surface of osteoclasts preventing their activation, thus inhibiting osteoclast formation, function and survival and decreasing bone resorption in the cortical and trabecular bone. It is the active principle of two pharmaceutical specialities. Prolia®, which received its marketing authorization (MA) in May 2010, and Xgéva®, which received its MA in July 2011.

Denosumab is now used in several bone disorders: Osteoporosis, Paget's disease, bone metastases secondary to solid cancers and surgically non-resectable or highly morbid giant cell tumours.

Our study focused on the results of this new molecule on the evolution of the clinical and radiological signs of cystic bone lesions as well as the different side effects. This is a prospective analytical study between 2018 and 2019 on 04 cases of giant cell tumours confirmed by biopsy (03 cases) or radio-clinical criteria (01 cases) treated in the Department of Orthopedic Traumatology 2 of the CHU Hassan 2 in Fez with denosumab 120 mg every 4 weeks (administered via subcutaneous injection) for 4 to 24 month.

The pretherapeutic check-up, involving an dental check-ups and care, was performed in 01 cas.

During treatment, 02 cases of hypovitaminosis D were reported and treated with supplementation with good evolution.

The cases in our study also reported a clinical improvement marked by a decrease in pain and swelling, an increase in joint amplitudes and an improvement in quality of life. The improvement was also radiological marked by signs of remineralization, and regression of lytic images.

## ملخص :

**العنوان:** الكيسات العظمية المعالجة بدينوسوماب.

**المؤلفة:** العازم زينب.

**الكلمات المفتاحية:** دينوسوماب ، الكيسات ، ورم ، الخلايا العملاق،

الكيسات العظمية هي ضمور في العظم قد تكون ناتجة عن أورام حميدة أو خبيثة، أو اضطرابات هرمونية...

تم تطوير العديد من النظريات لشرح أصل هذه الكيسات، إلا أنها اجتمعت حول كونها ناتجة عن وجود خلل في تجديد العظام.

يتم تنظيم إعادة تشكيل العظام من خلال العديد من العوامل الهرمونية والمحلية، بما في ذلك النظام RANKL/RANK، والذي يسمح بتنظيم دقيق لتمايز وعمل ناقضات العظم. ولقد أصبح هذا النظام الهدف العلاجي للعديد من الأدوية حالياً.

لقد تم تصميم الدينوسوماب للارتباط بمستضد يُعرّف برانكل RANKL، حيث يعمل هذا المستضد على تنشيط هادامات العظم وهي خلايا موجودة بالجسم تعمل على كسر نسيج العظام فمن خلال الارتباط بهادامات العظم وحصره لها، يقوم دينوسوماب بالحد من تكوين هادامات العظام وتنشيطها. وهذا يقلل من الفقد العظمي، كما يعمل على تقوية العظام ويجعلها أقل عرضة للانكسار.

يوجد دينوسوماب تحت إسمين تجاريين : بروليا (Prolia) التي تم التصريح لها في مايو 2010 للحصول على ترخيص تسويقي، و إكسجيفا (Xgéva)، الذي يرجع تاريخ ترخيصه التسويقي إلى يوليو 2011.

يستخدم دواء دينوسوماب لعلاج فقدان العظام لدى الرجال المصابين بسرطان البروستاتا والنساء المصابات بسرطان الثدي الذين يتلقون علاجاً للسرطان، يستخدم أيضاً لمنع مشاكل العظام لدى المرضى الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد والنقائل العظمية. يستخدم هذا الدواء أيضاً لعلاج ورم الخلايا العملاقة في العظام الذي لا يمكن إزالتها عن طريق الجراحة.

ارتكزت دراستنا حول نتائج هذا الدواء على العلامات السريرية والصور بالأشعة للمصابين بتكيسات العظام وكذلك آثاره الجانبية المختلفة. إنها دراسة تحليلية و مستقبلية بين عامي 2018 و 2019 على 04 حالات تعاني من أورام الخلايا العملاقة تم تأكيدها على الخزعة (ل03 حالات) بأوساطة معايير إشعاعية وسريرية (في حالة واحدة). هذه الحالات تم تتبعها عن قرب في قسم جراحة العظام والمفاصل B4 في المركز الإستشفائي الحسن الثاني بفاس، وقد تُلقت 120 مغ من دينوسوماب: بروليا ( حالة واحدة). وإكسجيفا (03 حالات)، تُعطى مرة واحدة تحت الجلد شهرياً على مدى فترة تتراوح بين 04 إلى 24 شهراً.



# BIBLIOGRAPHIE

- 
- <sup>1</sup>[http://www.applis.univ-tours.fr/scd/medecine/theses/2014\\_medicine\\_quachceline/web/html/119koe.html](http://www.applis.univ-tours.fr/scd/medecine/theses/2014_medicine_quachceline/web/html/119koe.html)
- <sup>2</sup><http://umvf.omsk-osma.ru/campus-pediatrie/cycle2/poly/2600faq.html>
- <sup>3</sup>Su Young Kim, Hwoebyeong Ok, Christofbirkenmaier, And Kyunghoon Kim. Can Denosumab be A Substitute, Competitor, Or Complement To Bisphosphonates? Korean J Pain. 2017 Apr; 30(2): 86-92.
- <sup>4</sup>[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/55d1a705f4e53f7e1e87e3bd1f841d55.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/55d1a705f4e53f7e1e87e3bd1f841d55.pdf)
- <sup>5</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Ffhal-01932026f
- <sup>6</sup> Zaheer S, Leboff M, Lewiecki EM. Denosumab For The treatment Of Osteoporosis. Expert Opin Drug Metabtoxicol 2015; 11: 461-70.
- <sup>7</sup>Cassinello Espinosa J, González Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, Holgado Martín E; SEOM (Spanish Society Of Clinical Oncology). SEOM Guidelines For The Treatment Of Bone metastases from solid tumours. Clin Transl Oncol 2012;14: 505-11.
- <sup>8</sup><https://www.pinterest.com/pin/751186412828866815/>
- <sup>9</sup>[http://www.medicine.upstlse.fr/pcem2/semiologie/doc/physiologie\\_tissu\\_osseux\\_2013.pdf](http://www.medicine.upstlse.fr/pcem2/semiologie/doc/physiologie_tissu_osseux_2013.pdf)
- <sup>10</sup><https://bio.m2osw.com/gcartable/osstruct.htm>
- <sup>11</sup>Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). Le Remodelage Osseux Normal Et Pathologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2012(446), 33-42.
- <sup>12</sup>Morphologie, Croissance Et Remaniement Du Tissu Osseux. TOPPETS V., PASTORET V., DE BEHR V., ANTOINE N., DESSY C., GABRIEL A. *Ann. Méd. Vét.*, 2004, **148**, 1-13
- <sup>13</sup>Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). Le Remodelage Osseux Normal Et Pathologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2012(446), 33-42.
- <sup>14</sup><https://biologywise.com/structure-function-of-proteoglycans>
- <sup>15</sup>Bianco, P., Fisher, L.W., Young, M.F. Et Al. *Calcif Tissue Int* (1991) 49: 421. <https://doi.org/10.1007/BF02555854>
- <sup>16</sup>Structure And Biology Of Cartilage And Bone Matrix Non Collagenous Macro Molecules DICK HEINEGARD AND AKE OLDBERG Department Of Physiological Chemistry, University Of Lund, S-221 00 Lund, Sweden, 1989

- <sup>17</sup>Parathyroid Hormone Regulation Of The Human Bone Sialoprotein Gene Transcription Is Mediated Through Two Camp Response Elementshouta Araki , Masaru Mezawa ,Yoko Sasaki ,Li Yang ,Zhengyang Li ,Hidekitakai ,Youheinakayama,Yorimasaogata. 06 January 2009
- <sup>18</sup>Bone Sialoprotein. B. Ganss, R.H. Kim, J. Sodek.First Published January 1, 1999
- <sup>19</sup>Insulin- Like Growth Factor- I Increases Bone Sialoprotein (BSP) Expression Through Fibroblast Growth Factor- 2 Response Element And Homeodomain Protein- Binding Site In The Proximal Promoter Of The BSP Gene.Youhei Nakayama, Yu Nakajima , Naoko Kato , Hidekitakai , Dong- Soon Kim , Masatoarai ,Masaru Mezawa , Shouta Araki , Jarosodek ,Yorimasaogata.
- <sup>20</sup>Prostaglandin E2 Stimulates Bone Sialoprotein (BSP) Expression Through Camp And Fibroblast Growth Factor 2 Response Elements In The Proximal Promoter Of The Rat ...H Samoto, E Shimizu, Y Matsuda-Honjyo... - Journal Of Biological ..., 2003
- <sup>21</sup>Regulation Of Human Bone Sialoprotein Gene Transcription By Platelet-Derived Growth Factor-BB. Masaru Mezawa, Shouta Araki,Hideki Takai,Yoko Sasaki,Shuang Wang,Xinyue Li,Dong-Soon Kim,Youhei Nakayama,Yorimasa Ogata. Gene, Elsevier, 15 April 2009
- <sup>22</sup>Bone Sialoprotein. B. Ganss, R.H. Kim, J. Sodek.First Published January 1, 1999
- <sup>23</sup>Morphologie, Croissance Et Remaniement Du Tissu Osseux. TOPPETS V.1, PASTORET V.2, DE BEHR V.3, ANTOINE N.1, DESSY C.1, GABRIEL *Ann. Méd. Vét., 2004, 148, 1-13*
- <sup>24</sup>Gori, F., Hofbauer, L. C., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., Khosla, S., & Riggs, B. L. (2000). The Expression Of Osteoprotegerin And RANK Ligand And The Support Of Osteoclast Formation By Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated1. *Endocrinology*, 141(12), 4768–4776.Doi:10.1210/Endo.141.12.7840
- <sup>25</sup>Cillo, J. E., Gassner, R., Koepsel, R. R., & Buckley, M. J. (2000). Growth Factor And Cytokine Gene Expression In Mechanically Strained Human Osteoblast-Like Cells: Implications For Distraction Osteogenesis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*, 90(2), 147–154.Doi:10.1067/Moe.2000.107531
- <sup>26</sup>Kazutaka Suga, Minori Saitoh, Shinji Fukushima, Kohichiro Takahashi, Hiromi Nara, Shuhei Yasuda, And Keiji Miyata.*Journal Of Interferon & Cytokine Research*.Sep 2001.Ahead Of Print<http://Doi.Org/10.1089/107999001753124435>
- <sup>27</sup>Gori, F., Hofbauer, L. C., Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., Khosla, S., & Riggs, B. L. (2000). The Expression Of Osteoprotegerin And RANK Ligand And The Support Of Osteoclast Formation By Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated1. *Endocrinology*, 141(12), 4768–4776.Doi:10.1210/Endo.141.12.7840
- <sup>28</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter1 Basic Science Of Bone. P 007

- <sup>29</sup> FAWCETT D.W. Bone. In: Fawcett D.W., A Textbook Of Histology. Chapman & Hall : New York, 1994, 194-233
- <sup>30</sup> Morphologie, Croissance Et Remaniement Du Tissu Osseux. Toppets V, Pastoret V, De Behr V, Antoine N, Dessy C., Gabriel A. Ann. Méd. Vét., 2004, 148, 1-13
- <sup>31</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter 1 Basic Science Of Bone. P 007
- <sup>32</sup> STEVENS A., LOWE J. Musculoskeletal System. In: Stevens A., Lowe J., Histology. Gower Medical Publishing : London, 1992, 226-248.
- <sup>33</sup> <https://Docplayer.Fr/21004808-Morphologie-Croissance-Et-Remaniement-Du-Tissu-Osseux.Html>
- <sup>34</sup> Morphologie, Croissance Et Remaniement Du Tissu Osseux. Toppets V, Pastoret V, De Behr V, Antoine N, Dessy C., Gabriel A. Ann. Méd. Vét., 2004, 148, 1-13
- <sup>35</sup> <https://Www.Aquaportail.Com/Definition-12860-Cellule-Osteogenique.Html>
- <sup>36</sup> : <https://Www.Aquaportail.Com/Definition-11931-Osteocyte.Html>
- <sup>37</sup> Le Tissu Osseux: Histologie Etude Des Tissus. Professeur Daniel Seigneurin Année Universitaire 2010/2011 Université Joseph Fourier De Grenoble
- <sup>38</sup> Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). *Le Remodelage Osseux Normal Et Pathologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2012(446), 33-42.*
- <sup>39</sup> Lafage-Proust M.-H. Ostéodystrophie Rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil Locomoteur, 14-275-A-10, 2008.
- <sup>40</sup> La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris) : 14-17 Décembre 2008. <http://Www.Jim.Fr>
- <sup>41</sup> <https://Public.Larhumatologie.Fr/Remodelage-Ou-Renouvellement-Osseux>
- <sup>42</sup> La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris) : 14-17 Décembre 2008. <http://Www.Jim.Fr>
- <sup>43</sup> La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris) : 14-17 Décembre 2008. <http://Www.Jim.Fr>
- <sup>44</sup> La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris) : 14-17 Décembre 2008. <http://Www.Jim.Fr>
- <sup>45</sup> La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris) : 14-17 Décembre 2008. <http://Www.Jim.Fr>
- <sup>46</sup> Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). *Le Remodelage Osseux Normal Et Pathologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2012(446), 33-42.*
- <sup>47</sup> Serge Ferrari. Remodelage Osseux : Nouvelles Approches Thérapeutiques. Rev Med Suisse 2009; Volume 5. 1325-1328
- <sup>48</sup> Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). *Le Remodelage Osseux Normal Et Pathologique. Revue Francophone Des Laboratoires, 2012(446), 33-42.*

- 
- <sup>49</sup> Digioivanni BF, Southgate RD, Mooney CJ, Et Al. Factors Impacting Musculoskeletal Knowledge And Clinical Confidence In Graduating Medical Students. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:E185.
- <sup>50</sup> Orthopaedic Pathology. Third Edition. Vincent J. Vigorita, MD. Chapter 6
- <sup>51</sup> Orthopaedic Pathology. Third Edition. Vincent J. Vigorita, MD. Chapter 6. P.294
- <sup>52</sup> Chigira M, Maehara S, Arita S, Udagawa E. The Aetiology And Treatment Of Simple Bone Cysts. *J Bone Joint Surg Br* 1983;65:633-7
- <sup>53</sup> Neer CS, Francis KC, Johnstonad, Kiernan HA. Current Concepts On The Treatment Of Solitary Unicameral Bone Cyst. *Clin Orthop Relat Res* 1973;97:40-51.
- <sup>54</sup> Cohen J. Simple Bone Cysts. Studies Of Cyst fluid In Six Cases With A Theory Of Pathogenesis. *J Bone Joint Surg Am* 1960;42:609-16.
- <sup>55</sup> Gerasimov AM, Toporova SM, Furtseva LN, Berezhnoy AP, Vilensky EV. The Role Of Lysosomes In The Pathogenesis Of Unicameral Bone Cysts. *Clin Orthop Relat Res* 1991;266:53-63.
- <sup>56</sup> Broder HM. Possible Precursor Of Unicameral Bone Cysts. *J Bone Joint Surg Am* 1968;50:503-7.
- <sup>57</sup> Weisel A, Hecht HL. Development Of A Unicameral Bone Cyst. Case Report. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:6646
- <sup>58</sup> Makleyjt, Joyce MJ. Unicameral Bone Cyst (Simplebonecyst). *Orthop Clin North Am* 1989;20:407-15.
- <sup>59</sup> Goto T, Nemoto T, Okuma T, Kobayashi H, Funata N. Mirror-Image Solitarybonecystofthehumerusinapairofmirror-Image monozygotic Twins. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:1403-6
- <sup>60</sup> Campanaccim. Simplebonecyst. In: *Boneandsofttissuetumors*. New York: Springer-Verlag; 1999
- <sup>61</sup> Docquier, P.-L., & Delloye, C. (2011). Kyste Osseux Essentiel. *EMC - Appareil Locomoteur*, 6(1), 1-9.
- <sup>62</sup> Chigira M, Maehara S, Arita S, Udagawa E. The Aetiology And Treatment Of Simple Bone Cysts. *J Bone Joint Surg Br* 1983;65:633-7.
- <sup>63</sup> Keretd, Kumarsj. Unicameralbonecystsintehumerusandfemurin The Same Child. *J Pediatr Orthop* 1987;7:712-5
- <sup>64</sup> Docquier, P.-L., & Delloye, C. (2011). Kyste Osseux Essentiel. *EMC - Appareil Locomoteur*, 6(1), 1-9.
- <sup>65</sup> Kaelinaj, Macewen GD. Unicameral Bone Cysts. Natural History And The Risk Of Fracture. *Int Orthop* 1989;13:275-82.
- <sup>66</sup> Docquier PL, Delloye C. Autologous Bone Marrow Injection In The Management Of Simple Bone Cysts In Children. *Acta Orthop Belg* 2004; 70:204-13.

- 
- <sup>67</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>68</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>69</sup> Journeau P, Rigault P, Touzet P, Padovani JP, Morel G. Essential Bone Cysts In Children. Value Of Systematic Cystography.Apropos Of A Series Of 42 Cysts. Rev Chir Orthop 1995;81:248-56
- <sup>70</sup> Journeau P, Rigault P, Touzet P, Padovani JP, Morel G. Essential Bone Cysts In Children. Value Of Systematic Cystography.Apropos Of A Series Of 42 Cysts. Rev Chir Orthop 1995;81:248-56
- 71 Onclepaul.Net > Wp-Content > Uploads > 2011/07 > Osfileminimizer1
- 72 Cohen J. Simple Bone Cysts. Studies Of Cyst fluid In Six Cases With A Theory Of Pathogenesis. J Bone Joint Surg Am 1960;42:609-16.
- <sup>73</sup> Neerks, Francis KC, Marcoverc, Terzj, Carbonara PN.Treatmentof Unicameral Bone Cyst. A Follow-Up Study Of One Hundred Seventy-five Cases. J Bone Joint Surg Am 1966;48:731-45
- <sup>74</sup> Neerks, Franciskc, Marcoverc, Terzj, Carbonarapn.Treatmentof Unicameral Bone Cyst. A Follow-Up Study Of One Hundred Seventy-five Cases. J Bone Joint Surg Am 1966;48:731-45
- <sup>75</sup> Neerks, Franciskc, Marcoverc, Terzj, Carbonarapn.Treatmentof Unicameral Bone Cyst. A Follow-Up Study Of One Hundred Seventy-five Cases. J Bone Joint Surg Am 1966;48:731-45
- <sup>76</sup> Gerasimov AM, Toporova SM, Furtseva LN, Berezhnoy AP, Vilensky EV. The Role Of Lysosomes In The Pathogenesis Of Unicameral Bone Cysts. Clin Orthop Relat Res 1991;266:53-63.
- <sup>77</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P302
- <sup>78</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>79</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>80</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>81</sup> Docquier PL, Delloye C. Kyste Osseux Anévrysmal. Encycl Med Chir (Elsevier-Masson), 2111.
- <sup>82</sup> Cottalorda J, Bourelle S. Aneurysmal Bone Cyst In 2006. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2007 ;93 :5-16.

- 
- <sup>83</sup> Campanacci M. Aneurysmal Bone Cyst. In : Campanacci M, Enneking WF, Editors. Bone And Soft Tissus. Padova : Piccin ; 1999. P. 815-32.
- <sup>84</sup> Docquier PL, Delloye C. Kyste Osseux Anévrysmal. Encycl Med Chir (Elsevier-Masson), 2111.
- <sup>85</sup> Boriani S, De Lure F, Campanacci L, Gasbarrani A, Bandiera S, Biagini R, Et Al. Aneurysmal Bone Syst Of The Mobile Spine : Report On 41 Cases. Spine ( Phila Pa 1976) 2001 ; 26 : 27-35.
- <sup>86</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>87</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>88</sup> Mascard, E. (2014). Kystes Osseux : Kyste Osseux Essentiel Et Kyste Osseux Anévrysmal. Conférences d'enseignement 2014, 171-182.
- <sup>89</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P307
- <sup>90</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P308
- <sup>91</sup> Campanacci M. Aneurysmal Bone Cyst. In : Campanacci M, Enneking WF, Editors. Bone And Soft Tissus. Padova : Piccin ; 1999. P.
- <sup>92</sup> Campanacci M. Aneurysmal Bone Cyst. In : Campanacci M, Enneking WF, Editors. Bone And Soft Tissus. Padova : Piccin ; 1999. P. 841-52.
- <sup>93</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 297.
- <sup>94</sup> Cystic Lesion Of Bones. Dr. Sidharth Yadav Orthopaedic Dept.
- <sup>95</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 297.
- <sup>96</sup> Patel K, Bhuiya T, Chen S, Et Al. Epidermal Inclusion Cyst Of Phalanx: A Case Report And Review Of The Literature. Skeletal Radiol. 2006;35:861-863.
- <sup>97</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 297.
- <sup>98</sup> Kyste Anévrysmal De l'os. Dr. Rodolfo Capanna. Iia Divisione Di Ortopedia CTO, Largo P. Palagi, 1
- <sup>99</sup> . Maher MM, Kennedy J, Hynes D, Et Al. Giant Distal Humeral Geode. Skeletal Radiol. 2000;29:165-167
- <sup>100</sup> Lee W, Terk MR, Hu B, Et Al. Geode Of The Femur: An Uncommon Manifestation Potentially Reflecting The Pathogenesis Of Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2006;33:2541-2544.

- 
- <sup>101</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 294.
- <sup>102</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 294.
- <sup>103</sup> Maher MM, Kennedy J, Hynes D, Et Al. Giant Distal Humeral Geode. Skeletal Radiol. 2000;29:165-167.
- <sup>104</sup> . Nikpoor N, Aliabadi P, Poss R, Et Al. Case Report 504. Skeletal Radiol. 1988;17:515-517.
- <sup>105</sup> Pfister-Goedeke L, Braune M. Cyst-Like Cortical Defects Following Fractures In Children. Pediatr Radiol. 1981;11:83-86.
- <sup>106</sup> Ball CM, Dawe CJ. Transient Posttraumatic Cystlike Lesions Of Bone. J Pediatr Orthop. 2001;21(1):9-13.
- <sup>107</sup> Papadimitriou NG, Christophorides J, Beslikas TA, Et Al. Post-Traumatic Cystic Lesion Following Fracture Of The Radius. Skeletal Radiol. 2005; 34:411-414.
- <sup>108</sup> Moore TE, King AR, Travis RC, Et Al. Post-Traumatic Cysts And Cyst-Like Lesions Of Bone. Skeletal Radiol. 1989;18:9397.
- <sup>109</sup> Ball CM, Dawe CJ. Transient Posttraumatic Cystlike Lesions Of Bone. J Pediatr Orthop. 2001;21(1):9-13.
- <sup>110</sup> Papadimitriou NG, Christophorides J, Beslikas TA, Et Al. Post-Traumatic Cystic Lesion Following Fracture Of The Radius. Skeletal Radiol. 2005; 34:411-414.
- <sup>111</sup> Ball CM, Dawe CJ. Transient Posttraumatic Cystlike Lesions Of Bone. J Pediatr Orthop. 2001;21(1):9-13.
- <sup>112</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor. P 294
- <sup>113</sup> Said Kamela,B,, Tilman Druekea, Ziad Massya. Troubles Minéraux Et Osseux De La Maladie Rénale Chronique. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2013 - N°455 // 29
- <sup>114</sup> Gielen JL, Vanholsbeeck MT, Hauglustaine D, Et Al. Growing Bone Cysts In Long-Term Hemodialysis. Skeletal Radiol. 1990;19:43-49.
- <sup>115</sup> . Kiss E, Keusch G, Fenetti M, Et Al. Dialysis-Related Amyloidosis Revisited. Am J Roentgenol. 2005;185:1460-1467.
- <sup>116</sup> .Orthopaedic Pathology Vincent J Vigorita.1999.
- <sup>117</sup> Orthopaedic Pathology Vincent J Vigorita.1999.
- <sup>118</sup> Orthopaedic Pathology Vincent J Vigorita.1999.
- <sup>119</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter8. Fibrous Lesions. P 352.
- <sup>120</sup> Nessrine Akasbi,&, Fatima Ezzahra Abourazzak, Sofia Talbi, Latifa Tahiri, Taoufik Harzy.La Dysplasie Fibreuse: Etat Des Lieux. Pan Afr Med J. 2015; 21: 21.



- 
- <sup>121</sup> Nessrine Akasbi,&, Fatima Ezzahra Abourazzak, Sofia Talbi, Latifa Tahiri, Taoufik Harzy.La Dysplasie Fibreuse: Etat Des Lieux. Pan Afr Med J. 2015; 21: 21.
- <sup>122</sup> Orcel P, Chapurlat R. Dysplasie Fibreuse Des Os. Rev Prat. 2007 Oct 31;57(16):1749-55. Pubmed | Google Scholar
- <sup>123</sup> Nessrine Akasbi,&, Fatima Ezzahra Abourazzak, Sofia Talbi, Latifa Tahiri, Taoufik Harzy.La Dysplasie Fibreuse: Etat Des Lieux. Pan Afr Med J. 2015; 21: 21.
- <sup>124</sup> Sler M, Turcotte R, Doyon J. Dysplasie Fibreuse. Encycl Med Chir Paris. 2001; 14-740:8p. Pubmed | Google Scholar
- 125 Mohammadi-Araghi H, Haery C. Fibro-Osseous Lesions Of Craniofacial Bones: The Role Of Imaging. Radiol Clin North Am. 1993 Jan; 31(1):121-34. Pubmed | Google Scholar
- 126 Nessrine Akasbi,&, Fatima Ezzahra Abourazzak, Sofia Talbi, Latifa Tahiri, Taoufik Harzy.La Dysplasie Fibreuse: Etat Des Lieux. Pan Afr Med J. 2015; 21: 21.
- <sup>127</sup> Nessrine Akasbi,&, Fatima Ezzahra Abourazzak, Sofia Talbi, Latifa Tahiri, Taoufik Harzy.La Dysplasie Fibreuse: Etat Des Lieux. Pan Afr Med J. 2015; 21: 21.
- <sup>128</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter8. Fibrous Lesions. P 356.
- <sup>129</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P460
- <sup>130</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P460
- <sup>131</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P 461
- <sup>132</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD.. Chapter10. Cartilage Lesions. P461
- <sup>133</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P459
- <sup>134</sup> Lin PP, Thenappan A, Deavers MT, Et Al. Treatment And Prognosis Of Chondroblastoma. Clin Orthop Rel Res. 2005;438:103-109
- <sup>135</sup> Maheshwari AV, Jelinek JS, Song AJ, Et Al. Metaphyseal And Diaphyseal Chondroblastomas. Skeletal Radiol. 2011;40:15631573.
- <sup>136</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions P.455
- <sup>137</sup> Sailhan F, Chotel F, Parot R. Chondroblastoma Of Bone In A Pediatric Population. J Bone Joint Surg Am. 2009;91:2159-68.
- <sup>138</sup> Turcotte RE, Kurt AM, Sim FH, Et Al. Chondroblastoma. Hum Pathol. 1993;24:944-949.
- <sup>139</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P.455

- 
- <sup>140</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions P.456
- <sup>141</sup> Caffey J. On Fibrous Defects In Cortical Walls Of Growing Tubular Bones: Their Radiologic Appearance, Structure, Prevalence, Natural Course And Diagnostic Significance. Adv Pediatr. 1955;7:13-51.
- <sup>142</sup> Blau RA, Zwick DL, Westphal RA. Multiple Non-Ossifying Fibromas. A Case Report. J Bone Joint Surg Am. 1988;70:299-304.
- <sup>143</sup> Moser RP, Sweet DE, Hseman DB, Et Al. Multiple Skeletal Fibro Xanthomas: Radiologic-Pathologic Correlation Of 72 Cases. Skeletal Radiol. 1987;16:353-359.
- <sup>144</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter8. Fibrous Lesions P348
- <sup>145</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter8. Fibrous Lesionsp348
- <sup>146</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter. Fibrous Lesions P348
- <sup>147</sup> Chiboub H Et Al. Échinococcose Osseuse Du Bassin. Rev Chir Orthop. 2001; 87(4): 397-401. Pubmed |Google Scholar
- <sup>148</sup> Abid F, Zitouni Y, Faouzi Hamdi M, Ammous M, Saidi S, Sassi N. Le Kyste Hydatique Primitif Intramusculaire: A Propos De 2 Cas. RTSM. 2001; 3: 380-385. Pubmed | Google Scholar
- <sup>149</sup> Hernigou P, Nabih A, Goutallier D. Hydatidose Vertebromedullaire, Apport De La Radiologie Et De La Tomodensitometrie: A Propos De 36 Cas. J Radiol. 1985; 66(3): 183-188. Pubmed | Google Scholar
- <sup>150</sup> Zlitni M, Kooli M, Ezzaouia K, Lebib H, Mestiri M. Manifestations Osseuses Des Parasitoses, Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil Locomoteur, 14-021-B-10, 1996, 5 P. Google Scholar
- <sup>151</sup> Zlitni M, Kooli M, Ezzaouia K, Lebib H, Mestiri M. Manifestations Osseuses Des Parasitoses, Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil Locomoteur, 14-021-B-10, 1996, 5 P. Google Scholar
- <sup>152</sup> Loudiye H Et Al. Hydatid Disease Of Bone: Review Of 11 Cases. Revue Du Rhumatisme. 2003; 70(5): 732735.Pubmed | Google Scholar
- <sup>153</sup> Y.Nhamoucha, A.Affifi & Co , « Un Kyste Hydatique Osseux: Une Localisation Rare Au Niveau De l'os Iliaque », Published: 13/07/2016, The Pan African Medical Journal ; ISSN 1937-8688.
- <sup>154</sup> Briant JF, Richez B, Belil E, Barea D, Raillat A, Salamand P Et Al. Atteintes Ostéoarticulaires d'origine Parasitaire: l'échinococcose Osseuse. J Radiol. 1998; 79(11):13511357. Pubmed | Google Scholar

- 
- <sup>155</sup> Nguyen K, Tazi A. Histiocytose Langerhansienne De l'adulte. Encyclopédie Orphanet. Novembre 2006
- <sup>156</sup> Nguyen K, Tazi A. Histiocytose Langerhansienne De l'adulte. Encyclopédie Orphanet. Novembre 2006
- <sup>157</sup> Hoover KB, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans Cell Histiocytoma. Skeletal Radiol. 2007;36:95-104.
- <sup>158</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Bone Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors. P584.
- <sup>159</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Bone Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumorstumor P586.
- <sup>160</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Bone Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumorsp586.
- <sup>161</sup> Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Et Al. Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) Of Bone. A Clinicopathologic Analysis Of 263 Pediatric And Adult Cases. Cancer. 1995;76:2471-2484.
- <sup>162</sup> Song, YS, Lee IS, Yi JH, Et Al. Radiologic Findings Of Adult Pelvis And Appendicular Skeletal Langerhans Cell Histiocytosis In Nine Patients. Skeletal Radiol. 2011;40:1421-1426.
- <sup>163</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Bone Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors.P587.
- <sup>164</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Bone Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumorsp587.
- <sup>165</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P588.
- <sup>166</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P74 2015
- <sup>167</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P74 2015
- <sup>168</sup> S.Semlali Et Al. Les Tumeurs A Cellules Géantes De l'os. Feuilles De Radiologie 2012;52:131-146.
- <sup>169</sup> S.Semlali Et Al. Les Tumeurs A Cellules Géantes De l'os. Feuilles De Radiologie 2012;52:131-146.
- <sup>170</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 319.
- <sup>171</sup> Benjamin H, Carrie I, Murali S, Andrew E. Multicentric Giant Cell Tumor Of Bone. Clinicopathologic Analysis Of Thirthy Cases. J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 1998-2008.

- 
- <sup>172</sup> Purohit S, Pardiwala DN. Imaging Of Giant Cell Tumor Of Bone. Indian J Orthop 2007; 41: 91-6.
- <sup>173</sup> Lesley-Ann G, MBBS, FRCR. Giant Cell Tumor 2007J Nucl Med 1986; 27: 329-38.
- <sup>174</sup> Resnik CS, Steffe JW, Wang SE. Case Report 353:Giant Cell Tumor Of Distal And Of The Femur, Conainig A Fluid Level As Demonstrated By Computed Tomography. Skeletal Radiol 1986; 15: 175-77.
- <sup>175</sup> Lesley-Ann G, MBBS, FRCR. Giant Cell Tumor 2007J Nucl Med 1986; 27: 329-38.
- <sup>176</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp 320
- <sup>177</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp Tumor P 320.
- <sup>178</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp Tumor P 390
- <sup>179</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp P 390
- <sup>180</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 390
- <sup>181</sup> Muscolo DL, Ayerza MA, Makino A, Et Al. Tumors About The Knee Misdiagnosed As Athletic Injuries. J Bone Joint Surg Am. 2003;85(7):1209-1214.
- <sup>182</sup> Pr Abdelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P96 2015
- <sup>183</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 390
- <sup>184</sup> <https://www.slideshare.net/Argha20/Cystic-Diseases-Of-Bone>
- <sup>185</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp 393
- <sup>186</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp 396
- <sup>187</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P 462
- <sup>188</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions. P 462
- <sup>189</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesionsp 462
- <sup>190</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesionsp 466

- 
- <sup>191</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesionsp 468
- <sup>192</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter10. Cartilage Lesions.P468
- <sup>193</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P118 2015
- <sup>194</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 557
- <sup>195</sup> Esiashvilli N, Goodman M, Marcus RB. Changes In Incidence And Survival Of Ewing Sarcoma Patients Over The Past 3 Decades. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30:425-430.
- <sup>196</sup> M. EL KHANNOUCHE MAROUANE. Chirurgie Des Tumeurs De La Famille Ewing/PNET. Thèse N°:005/19
- <sup>197</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors P 560.
- <sup>198</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors. P 560.
- <sup>199</sup> Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046-1060.
- <sup>200</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 575.
- <sup>201</sup> Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2011;364:1046-1060.
- <sup>202</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors P 577
- <sup>203</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter12. Manifestations Of Hematologic Disorders And Small Cell Tumors P 580
- <sup>204</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter13. Metastatic Bone Disease. P 594.
- <sup>205</sup> Berrettoni BA, Carter JR. Mechanisms Of Cancer Metastasis To Bone [Review]. J Bone Joint Surg Am. 1986;68:308-311.
- <sup>206</sup> Roodman GD. Mechanisms Of Bone Metastasis. N Engl J Med. 2004;350:1655-1664.
- <sup>207</sup> Cher ML, Towler DA, Rafii S, Et Al. Cancer Interaction With The Bone Microenvironment. A Workshop Of The National Institutes Of Health Tumor Microenvironment Study Section. Am J Pathol. 2006;168:1405-1412.
- <sup>208</sup> Quinn RH, Randall L, Benevenia J, Et Al. Contemporary Management Of Metastatic Bone Disease: Tips And Tools Of The Trade For General Practitioners. J Bone Joint Surg Am. 2013;95:1888-1895.
- <sup>209</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter13. Metastatic Bone Disease. P 594
-

- <sup>210</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter13. Metastatic Bone Disease. P 600
- <sup>211</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P46 2015.
- <sup>212</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P47 2015
- <sup>213</sup> Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P47 2015
- <sup>214</sup> Courpiedjp.Curetage-Comblement.In:Tomenob, Forest M. Les Tumeurs Osseuses De l'appareil Locomoteur. Paris : Shering-Plough,1994:791-798
- <sup>215</sup> Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery In The Treatment Of Giant Cell Tumor. A Long-Term Follow-Up Study. Clin Orthop 1999 ; 359:176-188
- <sup>216</sup> Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant Cell Tumors Treated By Cryosurgery. J Bone J Surg [Am] 1973 ; 55:1633-1644
- <sup>217</sup> Nelsoncg, Krishnanec, Neffjr.Consideration Of Physical Parameters To Predict Thermal Necrosis In Acrylic Cement Implants At The Site Of Giantcelltumorsofbone. Medphys 1986;13:462-468
- <sup>218</sup> Chironp. Le Point Sur Les Allogreffes Et Les Substituts Osseux (Tableronde Du GESTO1997). Revchirorthop 1998;84; (1Suppl);35-63
- <sup>219</sup> Tomenob.Résection:Introduction,Généralités,Terminologie. In : Tomeno B, Forest M. Les Tumeurs Osseuses De l'appareil Locomoteur. Paris : Shering-Plough, 1994 : 787-789
- <sup>220</sup> Maloney WJ, Vanghan LM, Jones H, Rss J, Nagel DA. Benign Métastasing Giant-Cell Tumor Of Bone.. Report Of Three Cases And Review Of The Literature. Clin Orthop, 1989; 243; 208-14
- <sup>221</sup> Shiels WE II, Mayerson JL. Percutaneous Doxycycline Treatment Of Aneurysmal Bone Cysts With Low Recurrence Rate: A Preliminary Report. Clin Orthop Relat Res. 2013;471(8):2675-2683.
- <sup>222</sup> Sanjay BKS, Frassica JF, Frassica DA, Et Al. Treatment Of Giant-Cell Tumor Of The Pelvis. J Bone Joint Surg Am. 1993;75:1466-1474.
- <sup>223</sup> Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, Et Al. Bone Sarcomas Linked To Radiotherapy And Chemotherapy In Children. N Engl J Med. 1987;317:588-593.
- <sup>224</sup> Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, Et Al. Giant Cell Tumor Of The Pelvis And Sacrum. 17 Cases And Analysis Of The Literature. Clin Orthop Rel Res. 2004;423:196-207.
- <sup>225</sup> Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 332

- <sup>226</sup> Farrell KB, Karpeisky A, Thamm DH, Zinnen S. Bisphosphonate Conjugation For Bone Specific Drug Targeting. *Bone Rep.* 2018 Dec;9:47-60.
- <sup>227</sup> Frediani B, Giusti A, Bianchi G, Dalle Carbonare L, Malavolta N, Cantarini L, Saviola G, Molfetta L. Clodronate In The Management Of Different Musculoskeletal Conditions. *Minerva Med.* 2018 Aug;109(4):300-325
- <sup>228</sup> Bernardi S, Di Girolamo M, Necozone S, Continenza MA, Cutilli T. Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis Of The Jaws, Literature Review And 5 Years Of Experience. *Musculoskelet Surg.* 2019 Apr;103(1):47-53.
- <sup>229</sup> Ganesan K, Roane D. Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2019-2019 Sep 30.
- <sup>230</sup> Ganesan K, Roane D. Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2019-2019 Sep 30.
- <sup>231</sup> Otto S, Pautke C, Van Den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw: Prevention, Diagnosis And Management In Patients With Cancer And Bone Metastases. *Cancer Treat. Rev.* 2018 Sep;69:177-187.
- <sup>232</sup> Farrell KB, Karpeisky A, Thamm DH, Zinnen S. Bisphosphonate Conjugation For Bone Specific Drug Targeting. *Bone Rep.* 2018 Dec;9:47-60
- <sup>233</sup> Miller K, Steger GG, Niepel D, Lüftner D. Harnessing The Potential Of Therapeutic Agents To Safeguard Bone Health In Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Nov;21(4):461-472.
- <sup>234</sup> Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates Reduce Local Recurrence In Extremity Giant Cell Tumor Of Bone: A Case-Control Study. *Bone.* 2008 Jan;42(1):68-73. Epub 2007 Sep 6.
- <sup>235</sup> Cummings SR, San Martin J, Mcclung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Et Al. Denosumab For Prevention Of Fractures In Postmenopausal Women With Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
- <sup>236</sup> Rizzoli R, Yasothan U, Kirkpatrick P. Denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 591-2.
- <sup>237</sup> Zaheer S, Leboff M, Lewiecki EM. Denosumab For The Treatment Of Osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 461-70.
- <sup>238</sup> Janjan N. Bone Metastases: Approaches To Management. *Semin Oncol* 2001; 28: 28-34
- <sup>239</sup> Cassinello Espinosa J, González Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, Holgado Martín E; SEOM (Spanish Society Of Clinical Oncology). SEOM Guidelines For The Treatment Of Bone Metastases From Solid Tumours. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 505-11.
- <sup>240</sup> Von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving Quality Of Life In Patients With Advanced Cancer: Targeting Metastatic Bone Pain. *Eur J Cancer* 2017; 71: 80-94

- <sup>241</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>242</sup> S. Ferrari. Remodelage Osseux : Nouvelles Approches Thérapeutiques. Revue Médicale Suisse – Www.Revmed.Ch – 10 Juin 2009
- <sup>243</sup> Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, Mcclung MR, Reid IR, Siris ES, Zanchetta J, Zerbinì CAF, Libanati C, Cummings SR. Relationship Between Bone Mineral Density Changes With Denosumab Treatment And Risk Reduction For Vertebral And Nonvertebral Fractures. JBMR 2012; 687-693.
- <sup>244</sup> Mcclung MR, Boonen S, Törring O, Christian Roux, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoek HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect Of Denosumab Treatment On The Risk Of Fractures In Subgroups Of Women With Postmenopausal Osteoporosis. JBMR 2012 Jan; 211218
- <sup>245</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. Asian Spine J 2016;10(3):553-557.
- <sup>246</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>247</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>248</sup> You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Case Report And Management Based On Pharmacokinetics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 ; 2212- 4403
- <sup>249</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. Asian Spine J 2016;10(3):553-557.
- <sup>250</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>251</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>252</sup> Ezra A, Golomb G. Administration Routes and Delivery Systems Of Bisphosphonates For The Treatment Of Bone Resorption. Adv Drug Deliv Rev 2000; 42:175-95.
- <sup>253</sup> Fleisch H. Bisphosphonates In Bone Disease: From The Laboratory To The Patient. Academic Press, 2000.
- <sup>254</sup> Ohga N, Yamazaki Y, Tsuboi K, Kitagawa Y. Healing Of Osteonecrosis Of The Jaw (ONJ) After Discontinuation Of Denosumab In A Patient With Bone Metastases Of Colorectal Cancer: A Case Report And Hypothesis. Quintessence Int. 2015 ; 621-6.



- <sup>255</sup> . Taylor KH , Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis Of The Jaws Induced By Antirank Ligand Therapy. *British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*. 2010;48:221-3.
- <sup>256</sup> . Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The Relationships Of Denosumab Pharmacology And Osteonecrosis Of The Jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114:671-676.
- <sup>257</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>258</sup> Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. Giant-Cell Tumor Of Bone An Analysis Of Two Hundred Eighteen Cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Jun;52:619-64.
- <sup>259</sup> Zhang S, Zhang J, Wang X. Comparaison Of Tumor Curettage And Resection For Treatment Of Giant-Cell Tumor Of The Bone Around The Knee Joint. *Pak J Med Sci*. 2016; 32:662-666
- <sup>260</sup> Kamal AF. Simlolon EL, Prabowo Y, Hutagalung EU. Wide Resection Versus Curettage With Adjuvant Therapy For Giant Cell Tumor Of Bone. *Journal Of Orthopaedic Surgery*. 2016;24:228-31.
- <sup>261</sup> Huang L, Xu J, Wood DJ, Zheng MH. Gene Expression Of Osteoprotegerin Ligand, Osteoprotegerin, And Receptor Activator Of Nf-Kb In Giant Cell Tumor Of Bone: Possible Involvement In Tumor Cell-Induced Osteoclast-Like Cell Formation. *Am J Pathol* 2000;156:761-7
- <sup>262</sup> Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Et Al. Denosumab In Patients With Giant-Cell Tumour Of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.
- <sup>263</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. *Asian Spine J* 2016;10(3):553-557
- <sup>264</sup> Kajiwarra D, Kamoda H, Yonemoto T, Iwata S, Ishii T, Tsukanishi T, Ohtori S, Yamazaki M, Okawa A. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. *Asian Spine J*. 2016;10:553-557.
- <sup>265</sup> Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Paolo Dei Tos A, Gelderblom H, Ferrari S, Baldi GG, Jones RL, Chawla S, Casali P, Lecesne A, Blay JY, Dijkstra SPD, Thomas DM And Rutkowski P. Current Status And Unanswered Questions On The Use Of Denosumab In Giant-Cell Tumor Of Bone. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6-15.
- <sup>266</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-8.
- <sup>267</sup> Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Paolo Dei Tos A, Gelderblom H, Ferrari S, Baldi GG, Jones RL, Chawla S, Casali P, Lecesne A, Blay JY, Dijkstra SPD, Thomas DM And

- Rutkowski P. Current Status And Unanswered Questions On The Use Of Denosumab In Giant-Cell Tumor Of Bone. Clin Sarcoma Res. 2016;6-15.
- <sup>268</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>269</sup> Pathologyd Oğanavşargil B Et Al: Bone Cysts.Cystic Bone Lesions: Histopathological Spectrum And Diagnostic Challenges. Turkish Journal Of Pathology. Vol. 31, No. 2, 2015; Page 95-103
- <sup>270</sup> Wang BY, Eisler J, Springfield D, Klein Mj. Intraosseous Epidermoid Inclusion Cyst In A Great Toe. A Case Report And Review Of The Literature. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:E298-300
- <sup>271</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>272</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>273</sup> Kim, Et Al / Denosumab, A Substitute To Bisphosphonates. Korean J Pain 2017 April; Vol. 30, No. 2: 86-92 Pissn 2005-9159 Eissn 2093-0569
- <sup>274</sup> Rapport Et Présentation Du CRPV De Reims.Suivi National De Pharmacovigilance Des Spécialités PROLIA® Et XGEVA® (Dénosumab).ANSM.Réunion Du Comité Technique De Pharmacovigilance – CT012015033 Séance Du 17/03/2015.
- <sup>275</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026
- <sup>276</sup> Rapport Et Présentation Du CRPV De Reims.Suivi National De Pharmacovigilance Des Spécialités PROLIA® Et XGEVA® (Dénosumab).ANSM.Réunion Du Comité Technique De Pharmacovigilance – CT012015033 Séance Du 17/03/2015.
- <sup>277</sup> Thomas D Et Al. Denosumab In Patients With Giant-Cell Tumour Of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. Lancet Oncol 2010; 11: 275-80
- <sup>278</sup> Daniel Wendling, Xavier Guillot, Maxime Sondag, Loic Chaigneau, Sébastien Aubry, Clément Prati.Évolution d'une Tumeur A Cellules Géantes Sous Traitement Par Dénosumab.Revue Du Rhumatisme, Volume 85, Issue 4, June 2018, Pages 401
- <sup>279</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. Asian Spine J 2016;10(3):553-557
- Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Paolo Dei Tos A, Gelderblom H, Ferrari S, Baldi GG, Jones RL,
- <sup>280</sup> Chawla S, Casali P, Lecesne A, Blay JY, Dijkstra SPD, Thomas DM And Rutkowski P. Current Status And Unanswered Questions On The Use Of Denosumab In Giant-Cell Tumor Of Bone. Clin Sarcoma Res. 2016;6-15.

- <sup>281</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-
- <sup>282</sup> Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Paolo Dei Tos A, Gelderblom H, Ferrari S, Baldi GG, Jones RL, Chawla S, Casali P, Lescene A, Blay JY, Dijkstra SPD, Thomas DM And Rutkowski P. Current Status And Unanswered Questions On The Use Of Denosumab In Giant-Cell Tumor Of Bone. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6-15.
- <sup>283</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. *Asian Spine J* 2016;10(3):553-557.
- <sup>284</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>285</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>286</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/Document\\_Library/EPAR\\_Product\\_Information/Human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/Document_Library/EPAR_Product_Information/Human/001120/WC500093526.pdf)
- <sup>287</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol.* 2010 Dec; 10-28
- <sup>288</sup> Fizazi K. Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid For Treatment Of Bone Metastases In Men With Castration Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. *Lancet* 2011; 377 : 813-22. Etude Pivotal 20050103 00retenue Lors De l'évaluation De l'amm Et Du Dossier De Transparence.
- <sup>289</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol.* 2010 Dec; 10-28
- <sup>290</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-8
- <sup>291</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901
- <sup>292</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With

- Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec; 10-28
- <sup>293</sup> Fizazi K. Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid For Treatment Of Bone Metastases In Men With Castration Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. *Lancet* 2011; 377 : 813-22. Etude Pivotal 20050103 Retenue Lors De l'évaluation De l'amm Et Du Dossier De Transparence
- <sup>294</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec; 10-28
- <sup>295</sup> [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/Fr\\_FR/Document\\_Library/EPAR\\_Product\\_Information/Human/001120/WC500093526.Pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_fr/document_library/epar_product_information/human/001120/wc500093526.pdf)
- <sup>296</sup> [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/Fr\\_FR/Document\\_Library/EPAR\\_Product\\_Information/Human/001120/WC500093526.Pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_fr/document_library/epar_product_information/human/001120/wc500093526.pdf)
- <sup>297</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>298</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>299</sup> AFSSAPS: Recommandations: Prescription Des Antibiotiques En Pratique Buccodentaire. 2011
- <sup>300</sup> Shane E, Burr D, Ebeling PR, Et Al. Atypical Subtrochanteric And Diaphyseal Femoral Fractures: Report Of A Task Force Of The American Society For Bone And Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2267-94.
- <sup>301</sup> Subramanian S, Parker MJ. Atypical Femur Fractures - Patient Characteristics And Results Of Intramedullary Nailing For A Series Of 21 Patients. *Acta Orthop Belg*. 2016 Aug; 82(2):376-381.
- <sup>302</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>303</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec; 10-28
- <sup>304</sup> Fizazi K. Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid For Treatment Of Bone Metastases In Men With Castration Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. *Lancet* 2011; 377 : 813-22. Etude Pivotal 20050103 Retenue Lors De l'évaluation De l'amm Et Du Dossier De Transparence.

- <sup>305</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec; 10-28
- <sup>306</sup> Lipton A, Et Al. Superiority Of Denosumab To Zoledronic Acid For Prevention Of Skeletal-Related Events: A Combined Analysis Of 3 Pivotal, Randomised, Phase 3 Trials. *Eur J Cancer*. 2012; 3082-92
- <sup>307</sup> Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, Baldini N, Donati D. Treatment For Long Bone Metastases Based On A Systematic Literature Review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Sept; 1-
- <sup>308</sup> Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Et Al. Frequency And Risk Factors Associated With Osteonecrosis Of The Jaw In Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(6):826-836.
- <sup>309</sup> Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-Related Osteonecrosis Of The Jaw. *J Am Dent Assoc*. 2012; 143:981-984.
- <sup>310</sup> Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Et Al. American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons Position Paper On Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw - 2014 Update. *Aust Endod J*. 2014;72: 1938-1956.
- <sup>311</sup> Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab For Treatment Of A Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor. *Asian Spine J* 2016;10(3):553-557.
- <sup>312</sup> . Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec; 10-28
- <sup>313</sup> Fizazi K. Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid For Treatment Of Bone Metastases In Men With Castration Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. *Lancet* 2011; 377 : 813-22. Etude Pivotal 20050103 Retenue Lors De l'évaluation De l'amm Et Du Dossier De Transparence.
- <sup>314</sup> . Lipton A, Et Al. Superiority Of Denosumab To Zoledronic Acid For Prevention Of Skeletal-Related Events: A Combined Analysis Of 3 Pivotal, Randomised, Phase 3 Trials. *Eur J Cancer*. 2012; 3082-92
- <sup>315</sup> Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis Of The Jaw In A Patient On Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*. May. 2010 May; 959-63
- <sup>316</sup> You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Case Report And Management Based On Pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 ; 2212- 4403.

- <sup>317</sup> [Http://Www.Grio.Org/Documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.Pdf](http://www.grio.org/documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.pdf)
- <sup>318</sup> O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab And Osteonecrosis Of The Jaws - The Pharmacology, Pathogenesis And A Report Of Two Cases. Aust Dent J. Dec. 2014; 516-09
- <sup>319</sup> You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Case Report And Management Based On Pharmacokinetics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 ; 2212- 4403
- <sup>320</sup> [Http://Www.Grio.Org/Documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.Pdf](http://www.grio.org/documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.pdf)
- <sup>321</sup> Barnias A, Kastrinis E, Bamia C, Et Al. Osteonecrosis Of The Jaw In Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence And Risk Factors. J Clin Oncol. 2005;23:8580-8587.
- <sup>322</sup> You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Case Report And Management Based On Pharmacokinetics. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 ; 2212- 4403
- <sup>323</sup> [Http://Www.Grio.Org/Documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.Pdf](http://www.grio.org/documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.pdf)
- <sup>324</sup> O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab And Osteonecrosis Of The Jaws - The Pharmacology, Pathogenesis And A Report Of Two Cases. Aust Dent J. Dec. 2014; 516-09
- <sup>325</sup> Guillaume B, Chappart D. Ostéonécrose De La Machoire Et Chirurgie Implantaire. Rapport Et Prévention Thérapeutique. Le Chirurgien Dentiste De France 2008; 78; 4552
- <sup>326</sup> [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/Fr\\_FR/Document\\_Library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/Human/001120/WC500093526.Pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_fr/document_library/epar_product_information/human/001120/wc500093526.pdf)
- <sup>327</sup> Bartsch R, Steger GG, Gnant M, Ziehermayr R. Breast Cancer: Rank Ligand Inhibition. Breast Care. 2010 Oct;5(5):320-325.
- <sup>328</sup> Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol. 2010 Dec; 10-28
- <sup>329</sup> . Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, Abdelgawad M. Effects Of The Anti-Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand Denosumab On Beta Thalassemia Major-Induced Osteoporosis. Indian J Endocrinol Metab. 2014;546 51.
- <sup>330</sup> Henry DH, Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid In The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast And Prostate Cancer) Or Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125-32.
- <sup>331</sup> Fizazi K. Et Al. Denosumab Versus Zoledronic Acid For Treatment Of Bone Metastases In Men With Castration Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. Lancet 2011; 377 : 813-22. Etude Pivotal 20050103 Retenue Lors De l'évaluation De l'amm Et Du Dossier De Transparence.

- <sup>332</sup> Lipton A, Et Al. Superiority Of Denosumab To Zoledronic Acid For Prevention Of Skeletal-Related Events: A Combined Analysis Of 3 Pivotal, Randomised, Phase 3 Trials. *Eur J Cancer*. 2012; 3082-92
- <sup>333</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-8.
- <sup>334</sup> Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Et Al. Safety And Efficacy Of Denosumab For Adults And Skeletally Mature Adolescents With Giant Cell Tumour Of Bone: Interim Analysis Of An Open-Label, Parallel-Group, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2013;14:901
- <sup>335</sup> Aurélie Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. *Sciences Du Vivant [Q-Bio]*. 2017. Hal-01932026
- <sup>336</sup> Cummings SR, San Martin J, Mcclung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmasp, Zooghb, Austinm, Wanga, Kutileks, Adamis, Zanchettaj, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab For Prevention Of Fractures In Postmenopausal Women With Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- <sup>337</sup> Mcclung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ. Denosumab In Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-31
- <sup>338</sup> Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison Of The Effect Of Denosumab And Alendronate On BMD And Biochemical Markers Of Bone Turnover In Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:153-61
- <sup>339</sup> Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab And Bisphosphonates: Different Mechanisms Of Action And Effects. *Bone*. 2011;48:677-92.
- <sup>340</sup> Cummings SR, San Martin J, Mcclung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmasp, Zooghb, Austinm, Wanga, Kutileks, Adamis, Zanchettaj, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab For Prevention Of Fractures In Postmenopausal Women With Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- <sup>341</sup> Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Et Al. Randomized Activecontrolled Phase Ii Study Of Denosumab Efficacy And Safety In Patients With Breast Cancer-Related Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:4431-7.
- <sup>342</sup> Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Et Al. Denosumab In Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy For Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.

- <sup>343</sup> Smith MR, Saad F, Coleman R, Et Al. Denosumab And Bonemetastasis-Free Survival In Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: Results Of A Phase 3, Randomised, Placebocontrolled Trial. *Lancet* 2012;379:39-46.
- <sup>344</sup> Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Et Al. Randomized Phase Ii Trial Of Denosumab In Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, Or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71.
- <sup>345</sup> Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Et Al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Doubleblind Study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
- <sup>346</sup> Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Et Al. Randomized, Doubleblind Study Of Denosumab Versus Zoledronic Acid In The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast And Prostate Cancer) Or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- <sup>347</sup> Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Et Al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid For The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Doubleblind Study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9
- <sup>348</sup> Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Et Al. Randomized, Doubleblind Study Of Denosumab Versus Zoledronic Acid In The Treatment Of Bone Metastases In Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast And Prostate Cancer) Or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32
- <sup>349</sup> Jilani A, Garrett Z, Sutcliffe F, Stevens A. Nice Guidance On Denosumab For Prevention Of Skeletal-Related Events In Adults With Bone Metastases From Solid Tumours. *Lancet Oncol* 2012;13:1194-5
- <sup>350</sup> P.Kooner, BS, P Ferguson, MD, MS. The Use Of Denosumab In Osteoblastoma Of The Metacarpal. *J Hand Surg Am.*2019
- <sup>351</sup> P.Kooner, BS, P Ferguson, MD, MS. The Use Of Denosumab In Osteoblastoma Of The Metacarpal. *J Hand Surg Am.*2019
- <sup>352</sup> Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Et Al. Denosumab In Patients With Giant-Cell Tumour Of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.
- <sup>353</sup> Blay J, Chawla SP, Martin Broto J, Et Al. Denosumab Safety And Efficacy In Giant Cell Tumor Of Bone (Gctb): Interim Results From A Phase Ii Study [Abstract 10034]. *J Clin Oncol* 2011
- <sup>354</sup> Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR Jr. Giant Cell Tumor Of Bone: Review, Mimics, And New Developments In Treatment. *Radiographics* 2013;33:197-211



355 Xu SF, Adams B, Yu XC, Xu M. Denosumab And Giant Cell Tumour Of Bone-A Review And Future Management Considerations. *Curr Oncol*. 2013 Oct;20(5):E442-7

<sup>356</sup> Wendling D, Guillot X, Sondag M, Chaigneau L, Aubry S, Pratic, Giant Cell Tumor Of Bone Under Denosumab Treatment, *Jointbonespine* (2017),  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.09.012>

# الكيسات العظمية المعالجة بدينوسوماب ( بصدد 04 حالات )

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/12/06

من طرف

الآنسة العازم زينب

المزدادة في 1994/09/24 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

دينوسوماب - الكيسات - ورم - الخلايا العملاقة

### اللجنة

الرئيس و المشرف

السيد عبد المجيد المريني.....  
أستاذ في علم الجروح والتجبير

السيد عبد الحليم الابراهيمى .....  
أستاذ في علم الجروح والتجبير

السيدة بحافة ثريا.....  
أستاذة مبرزة في علم المعالجة بالأشعة

السيد محمد الإدريسي.....  
أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير

أعضاء