



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 272

TRAITEMENT DES TUMEURS A CELLULES GEANTES DE L'OS PAR LE DENOSUMAB : ETUDE DE CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ali ZEKHNINI

Né le 22 Février 1994 à Nancy (France)

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Tumeurs à cellules géantes; Traitement médical; Denosumab;
RANK/RANKL

Membres du Jury :

Monsieur Fouad ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Mustapha MAHFOUD

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Monsieur Ahmed EL BARDOUNI

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Monsieur Mohamed KHARMAZ

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *[Directeur Hôpital Ibn Sina Mar](#)*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

RIHANI Salma

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

ZEKHNINI HASSAN

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A la mémoire de mes grands- parent

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos
âmes.*

A mon frère Ayoub:

*Mon ami et frère avec qui j'ai partagé les moments les plus heureux mais
aussi les plus difficiles de ma vie.*

Un grand merci

A ma sœur Rajae:

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que
je te porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je te souhaite du bonheur et du succès dans toute ta vie.

A ma petite sœur HANAE:

A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite beaucoup de réussite
dans tes études et tout le reste.*

Qu'Allah nous guide dans ce noble métier !

A mes amis légendaires :

*Nizar HAYOUN, Abdellatif KHLIFI, Mohamed KHANOUSSI,
Mohamed Amine EL MOUDEN, Aya Kawtar RHAOUTI, Naila
Haltout, Rim Zahir, Hicham ABDELKHALED, Ilyas
ABDELKHALED, Hamza Zarouali, Othmane Aragon, Abdelhamid
Tabet , Abdelilah Achouri, Randa AIT AMRAN, Soumya EL GRAINI,
Hajiba Moubarik , Ayoub MAMAD.*

Que notre amitié demeure pour toujours.



***A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation
de ce travail.***

A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amis et camarades de promotion



Remerciements

***A notre maître président de thèse Monsieur
ZOUAIDIA***

***Professeur D'anatomie pathologique
CHU Ibn Sina Rabat.***

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines
et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants
nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.

***A notre maître rapporteur de thèse
Monsieur MAHFOUD
Professeur en Traumatologie – Orthopédie
CHU Ibn Sina Rabat.***

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maître juge de thèse

Monsieur KHARMAZ

Professeur en Traumatologie – Orthopédie

CHU Ibn Sina Rabat.

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté
de juger notre travail.*

Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

*Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos respectueux
sentiments.*

A notre maître juge de thèse

Monsieur BARDOUNI

Professeur en Traumatologie – Orthopédie

CHU Ibn Sina Rabat.

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger dans notre jury.*

Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

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
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.....	41
Figure 2 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).....	43
Figure 3 : Agrandissement de plusieurs Ostéons (Systèmes de Harvers) de l'os compact	46
Figure 4 : Structure des Protéoglycans	49
Figure 5 : Diagramme des événements survenant au cours des phases de la minéralisation.	54
Figure 6 : Electro micrographie d'un ostéocyte (×12000) (Cross et Mercer, 1995).....	57
Figure 7 : Ostéoclaste	58
Figure 8 : Les étapes du remodelage osseux	61
Figure 9 : L'ostéoprotégérine, OPG : un récepteur leurre qui inhibe les ostéoclastes.....	64
Figure 10 : RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes .	65
Figure 11 : Radiographie standard.....	69
Figure 12 : IRM du genou	69
Figure 13 : Tumeur à cellules géantes (Macro.).....	70
Figure 14 : Aspect microscopique des TCG.....	71
Figure 15 : Xgéva 120mg.....	81
Figure 16 : Schéma de modification du signal des tumeurs traitées par le Denosumab	92
Figure 17 : Taille de la tumeur pré et post traitement	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Voie et nombre d'injection du Dénozumab.....	37
Tableau II: Evolution des lésions après traitement par denosumab	38
Tableau III: Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la formation osseuse (+ = stimulation, - = inhibition).	62
Tableau IV: Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la résorption osseuse par contrôle du Ratio RANKL/OPG (+ = stimulation,- = inhibition)	66
Tableau V: Répartition des TCG selon l'âge dans la littérature.....	85
Tableau VI: Répartition selon le sexe dans la littérature.	86
Tableau VII: Fréquence de l'atteinte du genou dans la littérature.....	87
Tableau VIII: Taux de survenue d'hypocalcémie selon les données de la littérature.....	102
Tableau IX: Taux de survenue de réactions allergiques selon les données de la littérature	104
Tableau X: Les effets secondaires cutanés selon les données de la littérature.....	106
Tableau XI: La douleur selon les études de la littérature.....	109
Tableau XII: Etudes cliniques des OCN sous Denosumab et bisphosphonate	113
Tableau XIII: Récapitulatif des principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés aux résultats de notre série :.....	115



Sommaire

Introduction	1
Matériel et Méthodes	4
I. Présentation de l'étude :	5
II. Population cible:	5
III. Critères d'inclusion:	5
IV. Critères d'exclusion:	5
V. Modalités de recrutement des patients et recueil des données:	5
VI. But de l'étude :	6
VII. FICHE D'EXPLOITATION	7
VIII. OBSERVATION	10
Résultats	33
I. Données anamnestiques :	34
1. L'âge :.....	34
2. Le sexe :.....	34
3. Terrain :	34
3.1. Cas N1 :.....	34
3.2. Cas N2 :.....	34
3.3. Cas N3 :.....	34
3.4. Cas N4 :.....	34
4. Motif de consultation :	34
1.1. Douleur :	34
1.2. Tuméfaction :.....	35
1.3. Impotence fonctionnelle :	35
1.4. Fracture pathologique :	35
1.5. Raideur :	35
II. Données de l'examen clinique :	35
1. Signes généraux :.....	35
2. Signes physiques :	35
2.1. Tuméfaction :.....	35
2.2. Amplitudes articulaires :.....	35

III. Données Radiologiques :	36
1. Radiographie standard :	36
2. Tomodensitométrie :	36
3. L'imagerie par résonance magnétique :	36
IV. Données anatomopathologiques :	36
V. Diagnostic étiologique :	36
VI. Traitement :	36
1. Chirurgical :	36
2. Médical : DENOSUMAB	37
2.1. Bilan et examen pré thérapeutique :	37
2.2. Protocole utilisé :	37
2.3. Présentation utilisée :	37
2.4. Modalités d'administration :	37
2.5. Effets secondaires :	38
2.6. Evolution :	38
<i>Discussion</i>	39
A. Rappel	40
I. Rôle du tissu osseux :	40
II. Morphologie du tissu osseux	40
1. Macroscopiquement :	40
2. Microscopiquement :	43
2.1. La classification histologique basée sur la disposition des fibres de collagène :	43
2.2. Classification en fonction de son origine embryologique :	43
2.3. Classification selon le moment d'apparition du tissu osseux :	45
III. Composition du tissu osseux :	47
1. Matrice extra cellulaire :	47
1.1. Matrice organique :	47
1.2. Matrice inorganique ou fraction minérale :	52
2. Cellules osseuses :	55
2.1. Cellules ostéoprogénitrices :	55

2.2. Ostéoblastes :	56
2.3. Ostéocytes :	56
2.4. Ostéoclastes :	58
IV. Remodelage osseux	59
1. Remodelage osseux et métabolisme phosphocalcique :	59
2. Les différentes séquences du remodelage osseux :	60
3. Contrôle hormonal et local du remodelage osseux :	61
3.1. La voie OPG/RANK/RANKL	63
3.2. Trois acteurs entrent en scène :	63
V. Les tumeurs à cellules géantes :	66
1. Définition et épidémiologie :	66
2. Diagnostic positif :	67
2.1. Clinique :	67
2.2. Para clinique :	67
3. Traitement	72
3.1. Traitement chirurgical :	72
3.1.1. Traitement conservateur :	72
3.1.2. Traitement radical :	74
3.1.3. Thérapies adjuvantes :	75
3.2. Traitement médical :	76
3.2.1. Les bisphosphonates :	76
3.2.2. Denosumab :	78
B. Discussion des résultats :	85
1. Sur le plan épidémiologique :	85
1.1. La fréquence :	85
1.2. L'âge :	85
1.3. Le sexe :	86
1.4. Le terrain :	87
1.5. La localisation :	87
1.5.1. Sur le squelette:	87

1.5.2. Sur l'os :	88
2. Sur le plan clinique :	89
2.1. Le motif de consultation :	89
2.1.1. La douleur :	89
2.1.2. La tuméfaction :	90
2.1.3. Les fractures pathologiques :	90
2.2. Autres signes:	91
3. Sur le plan radiologique :	91
4. Sur le plan histopathologique :	93
5. Sur le plan thérapeutique :	93
5.1. Le traitement chirurgicale dans les TCG	93
5.2. La thérapie pharmacologique dans les TCG	96
5.3. Développement du Denosumab comme traitement	96
5.4. Le Denosumab dans le traitement des TCG	97
5.5. Les principaux effets secondaires de la molécule :	100
5.5.1. Hypocalcémie :	100
5.5.2. L'hypersensibilité :	103
5.5.3. Effets secondaires cutanées :	104
5.5.4. Fracture atypique du fémur :	107
5.5.5. L'ostéochimionécrose de la mâchoire :	110
5.5.6. Récapitulatif des principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés aux résultats de notre série :	115
5.5.7. Patient sous denosumab, les précautions à prendre :	115
<i>Conclusion</i>	117
<i>Résumés</i>	120
<i>Bibliographie</i>	124



Introduction

Les tumeurs à cellules géantes (TCG) de l'os sont des tumeurs généralement bénignes touchant principalement la région métaphysoépiphysaire.

Elles surviennent principalement chez l'adulte jeune entre 15 à 40 ans avec une localisation préférentielle au niveau de la région épiphysométaphysaire des os longs au voisinage du genou.

Les symptômes cliniques associés aux TCG consistent essentiellement en des douleurs, la tuméfaction souvent inflammatoire, et parfois une limitation de la fonction articulaire, avec une boiterie dans les localisations près du genou. En ce qui concerne l'aspect radiologique, les TCG apparaissent comme des lésions lytiques, expansives situées dans l'extrémité des os longs, alors que l'aspect histologique de cette tumeur est caractérisé par une prolifération de cellules stromales ovoïdes et de cellules géantes multinucléées dans des proportions variables avec une prédominance de cellules géantes.

Le traitement standard de ces tumeurs est chirurgical qui peut être délabérant et vu le nombre élevé de récurrences de ces TCG bénignes voire de métastases, ces tumeurs posent un grand problème de la qualité de vie des patients, en conséquence le traitement médical des TCG est devenu de plus en plus d'actualité et qui a amélioré la qualité de vie de ces patients.

Le Denosumab, à la base du traitement médical de ces TCG, est un anticorps anti-RankL, inhibant la différenciation nucléaire des ostéoclastes ayant un rôle clé dans la genèse des tumeurs à cellules géantes (TCG) mais aussi dans certaines lésions apparentées sur le plan histologique comme le kyste osseux anévrysmal (KOA) ou autres tumeurs bénignes ayant une composante à cellules géantes.[1]

Le but de notre travail consiste à étudier 4 cas des tumeurs à cellules géantes de l'os traités par ce Denosumab.

A travers cette étude nous allons passer en revue les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives des tumeurs à cellules géantes de l'os.

Le Denosumab 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 Denosumab chez les patients atteints d'ostéoporose tous les 6 mois « Fracture Reduction of Denosumab

in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) »[2] , et du Xgéva® dont l'AMM date de 2011 [3], [4].

De nouvelles indications pour le Denosumab 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 depuis le 19 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 résécable ou lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner des complications graves en 2013.[5]
- Réduction des événements liés au squelette « skeletal-related events SREs) dans les maladies osseuses métastatiques : les fracture osseuses, fractures pathologiques, chirurgie osseuse ou compression médullaire, produisant une douleur intolérable, des hospitalisations prolongées et une augmentation de la mortalité.[6]

Matériel et Méthodes

I. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique d'une série de 04 cas de tumeurs osseuses à cellules géantes traités par le Denosumab sur une période étalée de mai 2016 jusqu'à décembre 2019.

II. Population cible:

Notre étude s'intéresse aux patients porteurs de tumeurs à cellules géantes et chez qui l'indication du traitement par le Denosumab a été posé. Ces patients sont suivis au service de traumatologie 'A' de l'hôpital IBN SINA de Rabat.

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 tumeur à cellules géantes de l'os et ayant bénéficié d'un traitement par le Denosumab. Dossier médical exploitable.

IV. Critères d'exclusion:

Dossier médical non exploitable.

Toutes tumeurs ou lésion osseuses non à cellules géantes.

Patient ayant bénéficié d'un traitement autre que le Denosumab. Nous n'avons ainsi retenu 04cas.

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

Tous les dossiers des patients hospitalisés pour les tumeurs à cellules géantes

De l'os et ayant bénéficiés d'un traitement par le Denosumab au sein de de l'institut national d'oncologie Moulay Abd LAH de rabat et ont été recueillies à partir des registres de l'institut 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 Denosumab dans le traitement des tumeurs osseuses a cellules géantes.
- Comparer son efficacité avec celle des autres analogues
- Evaluer sa tolérance.
- Décrire les complications du Denosumab dans la prise en charge.

Permettant ainsi de tracer l'expérience du de l'institut national de l'oncologie Moulay Abd Lah, en matière de prise en charge des tumeurs osseuses a cellules géantes par le Denosumab et en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

C. Données para cliniques :

1. Bilan radiologiques :
 - 1.1. Radiographie standard :
 - Siège :
 - Type d'anomalie :
 - 1.2. Scanner :
 - 1.3. IRM :
2. Bilan biologiques :
3. Données anatomopathologiques :

D. Traitements :

1. Chirurgie
2. Denosumab
 - 2.1. Bilan pré thérapeutique :
 - 2.2. Protocole :
 - 2.3. Voie d'administration :
 - 2.4. 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 :

3.1. Signes fonctionnels :

- Douleur :

- Raideur :

- Tuméfaction :

3.2. Signes physiques :

- Amplitudes articulaires

3.3. Imagerie :

VIII. OBSERVATION

OBSERVATION CAS N1 :

1. Identité :

Il s'agit d'une patiente âgée de 48 ans, habitant à Salé sous couverture sociale Ramed.

2. Motif d'hospitalisation :

La patiente est admise le 19.12.17 pour prise en charge médicale d'une 2eme récurrence de tumeur à cellules géantes au niveau de l'épine Interne Fémorale gauche très agressive localement sans localisation secondaire.

3. Antécédents :

- Suivi depuis 2016 pour tumeur à cellules géantes au niveau de l'épine interne fémorale gauche très agressive localement sans localisation secondaire découverte suite à une fracture pathologique opérée à 2 reprises.

4. Histoire de la symptomatologie :

Remonterait à 2016 où la patiente a été victime de fractures pathologiques au l'épine interne fémorale 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 une récurrence au niveau du 1/3 inférieure du fémur, ayant été opérée, et l'installation d'une douleur continue au niveau du genou 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 avec un score OMS :1

6. L'examen de l'appareil locomoteur :

Genou gauche douloureux à la mobilisation et augmenté de volume, pas de lésions cutanées en regard ni déficit vasculo-nerveux, avec diminution des amplitudes articulaires.

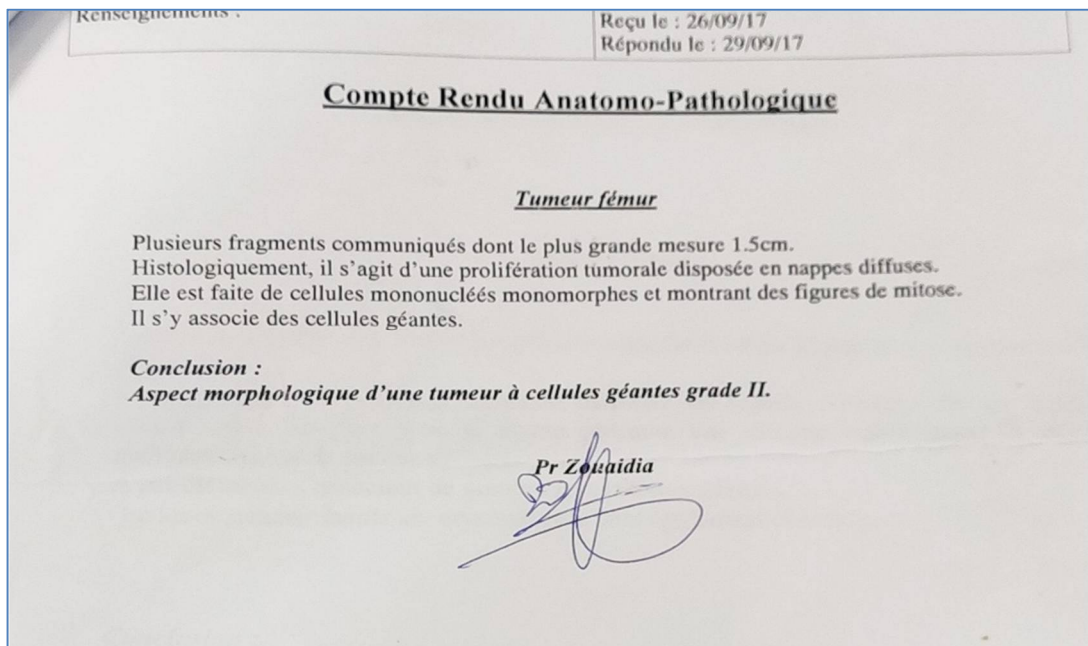
Absence de signes d'escarres ou thromboemboliques.

7. Bilan biologique :

Revenu normal

8. Examen anatomopathologique

Aspect morphologique d'une tumeur à cellules géantes grade II.



Compte rendu de l'examen anatomopathologique du Cas N1

9. Traitement :

La décision du 06.02.2018 était de démarrer un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu le caractère agressif de la tumeur et les récives après 2 interventions chirurgicales.

Le Denosumab : XGEVA

❖ Bilan pré thérapeutique :

Revenu normal.

❖ Protocole utilisé :

120 mg toutes les quatre semaines administrées en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement initial : 3 mois

❖ Voie d'administration :

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

- Nombre d'injections :

Notre patiente a reçu 10 injections au total.

❖ Effet indésirables :

Aucun effet indésirable notable

Evolution :

- La patiente est perdue de vue pendant un an revient le 04.2019, le bilan radiologique a montré une stabilité lésionnelle par rapport à la TDM du 05.2018, par ailleurs le bilan a objectivé des tumeurs

ovariennes bilatérales métastatique d'origine gastrique + une tumeur du sein BIRADS 3 de l'ACR.

- La décision était de continuer le traitement par le Denosumab avec un traitement chimiothérapique des tumeurs ovariennes.
- La patiente à donc bénéficier au totale de 10 cures de Denosumab.

Examen : TDM CTAP

R. C.: 5 ans , tumeur à cellules géantes

Comparativement à l'examen du 08/05/2018

RESULTATS:

Etage thoracique :

- Absence de lésion parenchymateuse évolutive
- Absence Adénopathies médiastinale
- Absence d'épanchement pleuro-péricardique.

Etage abdomino-pelvien :

- Foie de taille normale de contours réguliers, sans lésion focale suspecte
- Pancréas et surrénales sans particularité.
- Nodule splénique hypodense d'aspect stable de 9 mm vs 10 mm.
- Absence d'adénopathies profondes.
- Le rein droit est augmenté de taille siège d'un diverticule caliciel supérieur renfermant quelques calcifications. Il s'y associe à une ectasie pyelique droite.
- Ovaire gauche augmenté de taille mesurant 51 x 63mm, siège d'un kyste de 35mm de grand axe.
- Epanchement pelvien liquidien de faible abondance abondance.

FO : Aspect inchangé de l'atteinte osseuse fémorale gauche distale avec irrégularité des corticales osseuse ainsi que de l'épaississement tissulaire infiltrant le plan musculaire. A noté ciment et matériel d'ostéosynthèse en place.

CONCLUSION:

Aspect TDM en faveur d'une stabilité lésionnelle comparativement à l'examen du 08/05/2018.

Dr AYOUCHE

Compte rendu d'une TDM de contrôle du 30.01.2019

MAMMOGRAPHIE

- Densité mammaire type de D l'ACR
- Présence de plusieurs masse ovulaire bien limitées, bilatérales et diffuses ce confondants avec le tissu glandulaire
- Absence de distorsion architecturale.
- Absence de foyer de micro-calcification suspect.
- Absence de rétraction mamelonnaire ou cutanée.
- Absence d'épaississement cutané.
- Prolongements axillaires libres

COMPLEMENT ECHOGRAPHIQUE

- Dystrophie micro et macro kystiques bilatérales, fait de kystes de kystes d'aspect et de taille variable certains sont anéchogènes à parois fine, d'autre sont de contenu finement échogène avec un sédiment d'autre sont échogène avec granulation possédant un artefact en queue de comète .

Ces kystes sont bilatéraux et diffus certains sont groupés en amas .les plus volumineux siègent et mesurent :

- QSE sein droit : 15x8mm
- QSE sein gauche / 2h 19x12mm
- JQE du sein gauche 40X35mm
- Absence de lésion nodulaire ou kystique d'allure suspecte.
- Absence d'ADP axillaires .

CONCLUSION :

**Dystrophie micro et macro kystique bilatérales dont certain sont remaniés.
Seins classés BIRADS 3 de l'ACR.**

**DR EL ADIOUI
DR TAIBI
PR LATIB**

Compte rendu Echographie+Mamographie du 19.03.2019

RC : Masse latéro-utérine

Examen : TDM THORACO ABDOMINO PELVIENNE

Technique : AH+RMP en coupe fine/C+

Résultats :

- **Présence d'un épaissement pariétal de la région antro-pylorique étendu au fundus hétérogène bourgeonnant par endroit rehaussé par le PDC, mesurant 19mm d'épaisseur et étendu sur 90mm, il s'y associe une infiltration de la graisse adjacente et de l'axe cœliaque**
- Foie de taille et morphologie normales, contours réguliers, sans lésion focale suspecte.
- VB, VBIH/EH sans particularité.
- TP, veines hépatiques et vaisseaux abdominaux médians sans particularité
- **Présence d'une DPC droite avec pyélon mesuré à 28mm**
- **Présence d'une lésion splénique hypodense mesurant : 10x9mm bien limité non caractérisable sur cet examen**
- Reins, surrénales, et pancréas sans lésion suspecte. à noter un kyste rénal polaire supérieur droit renfermant une macro-calcification pariétale de :57x51mm (Bosniak 2)
- Absence d'ADP profonde.
- Structures digestives d'aspect normal.
- **Masses ovariennes hétérogènes polylobées, rehaussées après injection mesurant :**
 - A droite : 77x64mm
 - A gauche : 71x64mm
- **Epanchement péritonéal de moyenne abondance, en péri-hépatique, péri-splénique et pelvien**
- FO : Absence de lésion osseuse suspecte de malignité.

Conclusion:

Aspect TDM en faveur d'un syndrome de Krukenberg, associé à une lésion splénique non caractérisable sur cet examen

DR KALLOUCH
DR SAOUD
PR LATIB

Compte rendu d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne du 17.06.2019

OBSERVATION N2 :

1. Identité :

Patiente âgée de 37ans Habitante à Sale sous couverture social Ramed.

2. Motif d'hospitalisation :

Patiente admise pour prise en charge d'une tuméfaction douloureuse au niveau du sacrum.

3. Antécédents :

Pas antécédents notables.

4. Histoire de la symptomatologie :

-Le début de la symptomatologie remonte à 2014 par l'installation de douleurs au niveau du Sacrum exacerbées par la position assise + difficulté à la marche ce qui a motiver la patiente à consulter chez un généraliste , un scanner a été fait et a objectiver un processus tumorale sacré (pas de compte rendu disponible).L'examen général :

Patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées. Avec score OMS : 1.

5. L'examen de l'appareil locomoteur :

À l'examen on note une légère tuméfaction sacrée.

6. Bilan biologique :

Revenu normal

7. Bilan radiologique et anatomopathologique

- TDM du 21.05.2015 : Masse tumorale ostéolytique du sacrum avec localisations secondaires hépatiques.
- IRM du 01.04.2016 l'aspect en faveur d'un processus tumoral sacré avec extension pelvienne (rectum, utérus, vessie) et endocanalaire.

IRM BASSIN

- **RC** : Tumeur à cellules géantes du Bassin.
- **Technique** : Coupes axiales en séquences pondérées T1, T2 et DP/coupes axiales T2 et DP/coupes axiales en T2 gadolinium.

Résultats :

- Volumineux processus lésionnel tumoral sacré, de contours lobulés, en hypo signal hétérogène en T1 et T2, comportant des zones en asignal T2 témoignant de son caractère condensant majoritaire, fortement rehaussé après injection de Gado mesurant 93(AP) x112(T) x81(H) mm.
- Sur le plan topographique :
 - ✓ Ce processus Détruit totalement les corps vertébraux et l'arc neural de S2-S3-S4-S5 avec recul du mur postérieur, s'étend en haut vers le corps vertébral de S1 et le 1^{er} trou sacré droit.
 - ✓ En avant il s'expand massivement en end pelvien et refoule le rectum, l'utérus et la vessie sans signe d'envahissement.
 - ✓ En bas, il respecte le coccyx et arrive au contact latéralement des SI avec envahissement de la SI droite.
 - ✓ Infiltration des muscles fessiers droits (Trajet de Biopsie ?).
 - ✓ Epidurite antérieure en queue de comète à la hauteur de S1 et L5.
- Ovaire droit multifolliculaire.
- Ovaire gauche d'aspect normal.
- Adénopathie iliaque primitive gauche de 9mm.
- Ganglions iliaques primitifs, externes et inguinaux bilatéraux.
- A noter une kyste de Bartholin droit.

Conclusion :

- Aspect IRM en faveur d'un processus tumoral sacré avec extension endopelvienne et endocanalaire.

Dr. MGAAD.
Pr. LATIB
Pr. CHAMI

EXAMEN MACROSCOPIQUE :

3 carottes mesurant 7mm, 13mm et 15mm de long associées à 3 micro-fragments ont été communiqués.

Ce matériel a été inclus en totalité.

EXAMEN MICROSCOPIQUE :

A l'examen microscopique, ces fragments sont entièrement tumoraux. Ils montrent une prolifération tumorale composée d'une population hétérogène faite de petites cellules rondes aux noyaux peu atypiques avec de rares figures de mitose. Ces cellules s'agencent en nappes diffuses et s'associent à des cellules géantes multi-nucléées.

CONCLUSION:

- Aspect morphologique évoquant une tumeur à cellules géantes.
- Une étude immuno-histochimique de confirmation est indiquée.

N.B: je reste à votre disposition pour la réalisation de cet immunomarquage.

Dr. Meriem KANOUNI
Anatomo Pathologiste
C.A.P.A.
79, Av. Ibn Sina, App. 2-12 Agdal - Rabat
Tél.: 05 37 67 16 74 / 75 / 10 / Fax: 05 37 67 12 50

Compte rendu de l'examen anatomo-pathologique du Cas N2

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Aspect morphologique évoquant une tumeur à cellules géantes.

IMMUNO-MARQUAGE

Anticorps anti-Actine Muscle Lisse (Clone 1A4, DAKO)

Négatif.

Anticorps anti- CD34 (Clone QBend10, Cell Marque)

Négatif.

Anticorps anti- PS100 (Polyclonal, Dako)

Positif focal au niveau des cellules tumorales.

Anticorps anti- CD68 (Clone KP1, DAKO)

Positif au niveau des cellules de grande taille.

Anticorps anti- Pan-cytokératine (Clone AE1/AE3, DAKO)

Négatif.

Anticorps anti-Ki67 (clone MiB1, DAKO)

Marquage estimé à 20% des cellules tumorales.

Anticorps anti- P 63 (Clone 4A4, Cell Marque)

Positif focal au niveau des cellules tumorales.

CONCLUSION :

Aspect immuno-histochimique compatible avec une tumeur à cellules géantes.

Dr. Meryem KAMOUNI
Anatomo Pathologiste
Signé : Dr. M. KAMOUNI
79 Av. Ibn Sina, El p. 1511
Tél. 65 37 87 16 Fax 75114746

Compte rendu de l'immuno-marquage

8. Traitement :

- Pas d'indication a la RTH car risque de transformation maligne ++
- La décision était de démarrer un traitement médical par le DENOSUMAB; vu la localisation de la tumeur. Le 25.09.2016

(a) Le Denosumab : XGEVA

❖ Bilan pré thérapeutique :

Revenu normal.

❖ Protocole utilisé :

120 mg toutes les quatre semaines administrées en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : 12 mois

❖ Voie d'administration :

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

❖ Nombre d'injections :

Notre patiente a reçu 12 injections au total.

❖ Effet indésirables :

Aucun effets indésirable notable.

Evolution :

Cliniquement Marquée par l'amélioration de la qualité de vie de la patiente: la diminution de la douleur.

La TDM de contrôle montre une disparition des ADP sus et sous diaphragmatiques

+ Un aspect stable des nodules hépatique.

OBSERVATION N3 :

1. Identité

Il s'agit d'un patient âgé de 36 ans habitant à Khmisset père de 1 enfant.

2. Motif d'hospitalisation :

Patient admis novembre 2015 pour prise en charge d'une récurrence d'une tumeur du poignet droit.

3. Antécédents :

Antécédents de tabagisme depuis 2011.

4. Histoire de la symptomatologie :

Le début de la symptomatologie remonte à 2012 par l'installation d'une tuméfaction progressive du poignet droit (diagnostiqué comme tumeur à cellules géantes grade II) opéré.

Depuis 4 mois réapparition d'une tuméfaction locale diagnostiqué comme récurrence tumorale (tumeur à cellules géantes grade II) et opéré le 26.10.2015.

Le patient est admis à l'institut national d'oncologie de rabat pour complément de prise en charge.

L'examen général :

Patiente consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées, score OMS :1.

5. L'examen locomoteur :

Pas de tuméfaction de tuméfaction de poignet droit, cicatrice propre.

6. L'examen somatique :

Sans particularités.

7. Bilan biologique :

Revenu normal

8. Anatomopathologie :

Aspect anatomopathologique en faveur d'une tumeur a cellules géantes grade II.

9. Bilan Radiologique

a. Traitement :

La décision était de démarrer un traitement médical par le DENOSUMAB ; vu le caractère de récurrence de la tumeur.

b. Le Denosumab : XGEVA

❖ Bilan pré thérapeutique :

Pas de bilan pré thérapeutique réalisé.

❖ Protocole utilisé :

120 mg toutes les quatre semaines administrées en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec surveillance radiologique de la reconstruction osseuse.

La durée de traitement : 38mois

❖ Voie d'administration :

Sous-cutanée au niveau de l'abdomen.

❖ **Nombre d'injection :**

La patiente a reçu 38 injections au total.


❖ **Effet indésirables :**

Aucun effet secondaire n'a été rapporté par le patient. **Evolution :**

Cliniquement marquée par une nette amélioration de la qualité de vie de la patiente : absence de douleur. Notons aussi l'absence de tout effet indésirable sous traitement Denosumab.

Le bilan radiologique a découvert une rechute métastatique pulmonaire après 10 mois de traitement.

INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE
SULTAN MOHAMMED BEN ABDELWEL



Nom et prénom : FERKOUSI LAHCEN Rabat, le 20/04/2017
Examen : TDM TAP
R. C. : TCG poignet

Compte rendu Radiologie

Chef de Service
Pr. M.N BOUJIDA
Boujidadm@yahoo.fr

- Aspect inchangé des lésions parenchymateuses déjà décrites.
- Absence d'anomalie pariétale
- Absence d'adénopathie médiastinale
- Absence d'épanchement pleural

Pr. Enseignant :
Pr. I. CHAMI
lhamchami@yahoo.fr
Pr. R. LATIB
aschidalatib@gmail.com

A l'étage abdomino-pelvien :

- Foie de taille normale, de densité homogène
- VB alithiasique à paroi fine.
- Absence de dilatation des voies biliaires intra ou extra hépatique.
- Absence d'anomalie de la rate, du pancréas, des reins et des surrénales,
- Absence d'épanchement péritonéal.
- Absence d'adénopathie péritonéale.

F.O : lésion ostéo-condensante de l'os iliaque gauche stable comparativement à l'ancien scanner d'allure bénigne.

Conclusion :

Aspect TDM en faveur d'une stabilité lésionnelle en comparaison avec le scanner du 29/11/2016

Assistants :

Dr zamani

Decin Spécialiste :

Nom et prénom : FERKOUSSI LAHCEN

Rabat, le 28/09/2017

Examen : TDM THORACO ABDOMINO PELVIENNE

R. C. : 40 ans. Suivi depuis 2015 pour tumeur à cellule géantes du poignet droit, sous chimiothérapie. Bilan d'évaluation.

Technique : AH, MPR 3 plans, C+. Comparatif : TDM TAP du 20/04/2017 disponible sur le PACS.

RESULTATS :

Etage thoracique

- Quelques bulles d'emphysème centrolobulaire bilatéralement.
- Multiple nodules pulmonaires bilatéraux dont les cibles siègent et mesurent :
 - Segment antérieur du Culmen : 20 mm Vs 14 mm de grand axe dans le plan axial.
 - Segment apical du LIG, de siège sous pleural : 17 mm Vs 15 mm de grand axe dans le plan axial.
- Quelques épaissements septaux et cicatriciels notamment à droite
- Respect des structures vasculaires médiastinales.
- Absence d'adénopathie hilo-médiastinale ou axillaire.
- Absence d'épanchement pleural ou péricardique.
- Absence d'anomalie pariétale.

Etage abdomino-pelvien

- Foie de taille et morphologie normale, contours réguliers, sans lésion focale suspecte.
- VB, VBIH/EH sans particularité.
- TP, veines hépatiques et vaisseaux abdominaux médians sans particularité
- Reins, surrénales, pancréas, rate sans lésion suspecte.
- Absence d'ADP profonde ni d'épanchement péritonéal.
- Structures digestives d'aspect normal.
- Structures pelviennes sans lésion suspecte. A noter une hypertrophie prostatique modérée estimée à 39 ml (49 x 40 x 38 mm).

Structures osseuses :

- ✓ Absence de lésion osseuse suspecte de malignité sur le volume exploré.
- ✓ Aspect stable de l'énostose au niveau iliaque gauche.

CONCLUSION

PROGRESSION LESIONNELLE sur :

- ✦ *Augmentation de la taille des lésions cibles pulmonaires estimée à 27 %.*

Dr NORDJOE

Nom et prénom : FERKOSSI LAHCEN

Rabat, le 01/02/17

Examen : TDM THORACO ABDOMINO PELVIENNE

R. C. : 40 ans. Suivie depuis 2015 pour tumeur à cellule géantes du poignet droit, sous chimiothérapie. Bilan d'évaluation.

Technique : AH, MPR 3 plans, C+. Comparatif : TDM TAP du 28/09/2017

COMPTE RENDU RADIOLOGIQUE :

RESULTATS :

Etage thoracique

- Persistance de multiples nodules pulmonaires bilatéraux dont les cibles siègent et mesurent :
 - ✓ Segment antérieur du Culmen : 20 mm (stable)
 - ✓ Fowler gauche, de siège sous pleural : 18mm (vs 17 mm).
- A noter quelques bulles d'emphysème centrolobulaire bilatérales.
- Absence d'adénopathie hilo-médiastinale ou axillaire.
- Absence d'épanchement pleural ou péricardique.
- Absence d'anomalie pariétale.

Etage abdomino-pelvien

- Foie de taille et morphologie normale, contours réguliers, sans lésion focale suspecte.
- VB, VBIH/EH et TP sans particularité.
- Reins, surrénales, pancréas, rate sans lésion suspecte.
- Structures digestives d'aspect normal.
- Absence d'ADP profonde ni d'épanchement péritonéal.
- A noter une hypertrophie prostatique modérée estimée à 47ml (51x41x43 mm).

Structures osseuses :

- Absence de lésion osseuse suspecte.
- Aspect stable de l'îlot condensant bénin iliaque gauche.

CONCLUSION

↓ Aspect stable comparativement à la TDM du 28/09/17

Dr S. CHAÛOUI

CHAÛOUI
Rabat
01/02/17

Compte rendu de scanner

Nom et prénom : FERKOUSSI Lahcen

Date : 17/07/2018

RC : 40ans, suivie depuis 2015 pour tumeur à cellule géantes du poignet droit sous chimiothérapie. Bilan d'évaluation.

Examen : TDM THORACO ABDOMINO PELVIENNE

Technique : AH+RMP en coupe fine/C+ comparativement à la TDM du 28/09/2017

Résultats :

Etage thoracique

- Persistance de multiples nodules pulmonaires bilatéraux dont les cibles siègent et mesurent :
 1. Segment antérieur du Culmen : **23 mm (Vs 20mm)**
 2. Fowler gauche, de siège sous pleural : **22mm (vs 18 mm)**.
- A noter quelques bulles d'emphysème centrolobulaire bilatérales.
- Absence d'adénopathie hilo-médiastinale ou axillaire.
- Ganglions médiastinaux et axillaires infracentimétriques.
- Absence d'épanchement pleural ou péricardique.
- Absence d'anomalie pariétale.

Etage abdomino-pelvien

- Foie de taille et morphologie normale, contours réguliers, sans lésion focale suspecte.
- VB, VBIH/EH et TP sans particularité.
- Reins, surrénales, pancréas, rate sans lésion suspecte.
- Structures digestives d'aspect normal.
- Absence d'ADP profonde ni d'épanchement péritonéal.
- A noter une hypertrophie prostatique modérée

Structures osseuses :

- Absence de lésion osseuse suspecte.
- Aspect stable de l'îlot condensant bénin iliaque gauche.

CONCLUSION

Aspect TDM en faveur d'une augmentation des lésions cibles de 18% soit une stabilité lésionnelle

Dr EL GHORFI

OBSERVATION N4

Il s'agit d'une Patiente âgée de 17 ans

1. Antécédents :

Sans antécédents pathologiques notables.

2. Motif d'hospitalisation :

Admise mai 2016 à l'institut nationale d'oncologie pour prise en charge médicale d'une tumeur a cellules géantes grade 2 de l'extrémité inferieur du fémur gauche.

3. Histoire de la symptomatologie :

L'histoire de la symptomatologie remonte à un an par l'installation d'une douleur progressive au niveau du genou gauche accompagnée d'une tumefaction.

4. L'examen général :

1. Patient conscient GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, Apyrétique avec des conjonctives normo colorées avec un score OMS :1 L'examen locomoteur :

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

5. L'examen somatique :

Sans particularités

6. Bilan biologique :

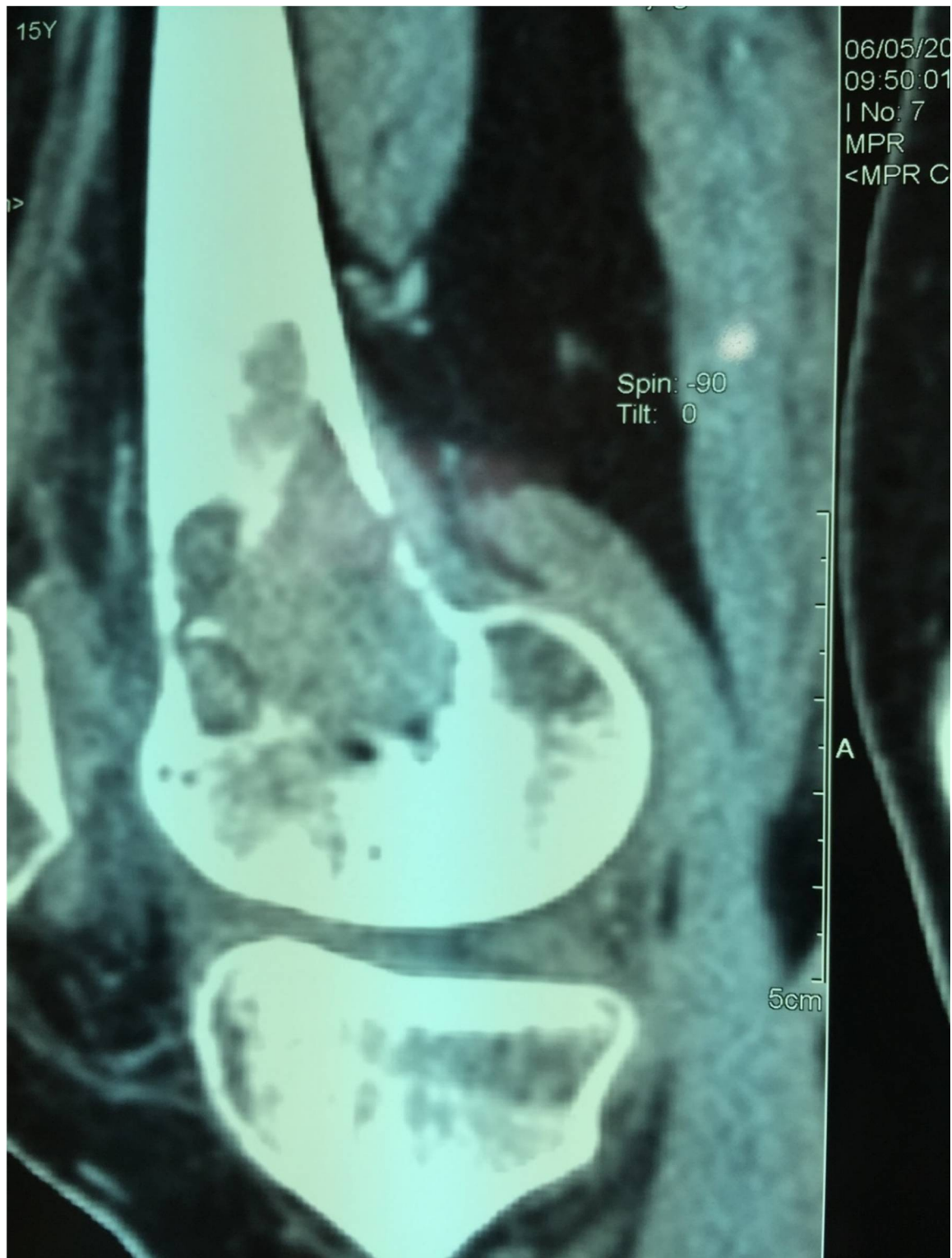
Revenu normal

7. Bilan Radiologique

7.1. Radiologie standard :

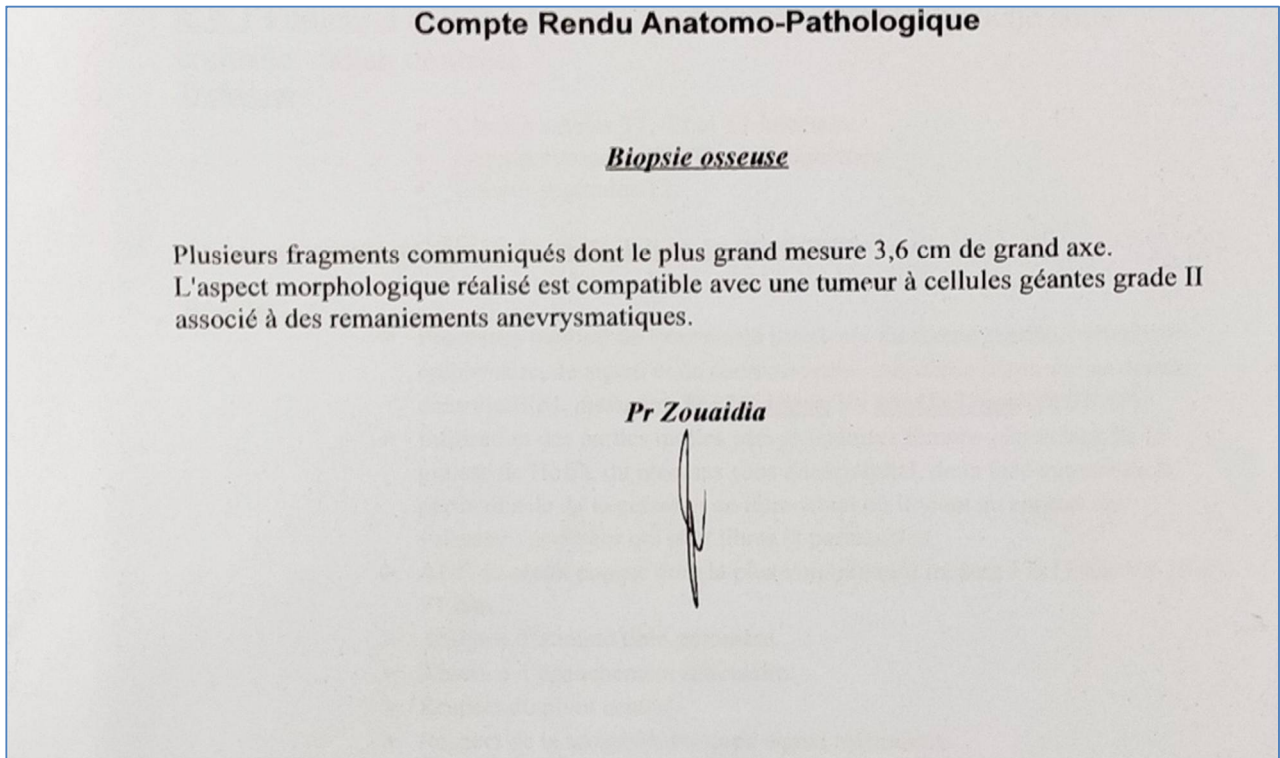


7.2. Tomodensitométrie



8. Anatomopathologie :

Le patient a bénéficié d'une biopsie osseuse le 16.06.2016 montrant un aspect histologique d'une : tumeur à cellules géantes grade II .



Compte rendu de l'examen anatomo-pathologique du Cas N4

9. Traitement :

La décision était un traitement médical par le DENOSUMAB ; décision était de démarrer un traitement par Denosumab car le traitement chirurgical nécessite une prothèse du genou qui a une durée de vie qui ne dépasse pas 7-8ans, alors que la patiente est encore jeune.

Le Denosumab : XGEVA

❖ **Bilan pré thérapeutique:**

Normal

❖ **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 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 36 injections.

❖ **Effet indésirables :**

Pas d'effets secondaires rapportés par le patient. **Evolution :**

❖ **Clinique :**

• **Douleur :**

Diminution de la douleur

• **Raideur et amplitudes articulaires :**

Amélioration des amplitudes articulaires

• **Tuméfaction :**

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

❖ Imagerie :

La réponse au traitement par le Denosumab a été satisfaisante avec un bilan radiologique qui montre une stabilité lésionnelle.

Examen : IRM MEMBRE INFÉRIEUR GAUCHE

R. C. : Tumeur à cellules géantes du membre inférieur gauche sous contrôle. Bilan contrôle

Technique :

- Coupes axiales T1, T2 et T1 injectées.
- Coupes coronales T1, T2 et T1 injectées.
- Coupes sagittales T2.

Comparativement au dernier contrôle datant du 18-09-2017

Résultat :

- Processus tumoral de l'extrémité inférieure du fémur gauche, métaphyso-épiphysaire, de signal et de comportement vasculaire identique au dernier contrôle IRM, mesurant: 86x36x34mm Vs 86x35x37mm (HxTxAP).
- infiltration des parties molles péri-articulaires fémoro-patellaires, de la graisse de Hoffa, du recessus sous quadricipital, de la face externe de la partie distale de la cuisse et en rétro-tibial où il vient au contact des vaisseaux poplités qui sont libres et perméables.
- ADP du creux poplité dont la plus volumineuse mesure 17x13mm VS 19 x 17 mm.
- Absence d'atteinte tibio péronière.
- Absence d'épanchement articulaire.
- Respect du pivot central.
- Respect de la morphologie et du signal méniscaux.

CONCLUSION :

Comparativement à l'IRM du 18-09-2017 on note une stabilité du processus tumoral.

**Dr RHOUNI
Dr SBIHI**

IRM du 09.01.2018



Résultats

I. Données anamnestiques :

1. L'âge :

L'âge des patients de notre série varie entre 16 ans et 43 ans.

2. Le sexe :

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

3. Terrain :

Nos patients avaient comme antécédents :

3.1. Cas N1 :

TCG a localisation fémoral diagnostiqué en 2016

Suite à une fracture puis opéré à 2 reprises pour tumeur a cellules géantes+ récidive.

3.2. Cas N2 :

Aucun antécédent notable.

3.3. Cas N3 :

TCG du poignet droit diagnostiqué en 2011 opérée, puis récidive locale en 2014 opéré en 2015 par Exérèse totale.

3.4. Cas N4 :

Opérée pour TCG de l'extrémité inférieure du fémur gauche

4. Motif de consultation :

1.1. Douleur :

La douleur était présente chez tous nos patients, d'allure mécanique, et révélatrice chez trois patients.

1.2. Tuméfaction :

Présente chez deux de nos patients.

1.3. Impotence fonctionnelle :

Elle était présente, mais partielle chez tous nos patients.

1.4. Fracture pathologique :

Un cas a présenté une fracture pathologique révélatrice.

1.5. Raideur :

La raideur articulaire était présente chez un 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 :

2.1. Tuméfaction :

L'examen clinique a objectivé une tuméfaction chez deux patients, une au niveau du poignet et chez l'autre au niveau sacré douloureuses à la palpation et sans signes inflammatoires.

2.2. Amplitudes articulaires :

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

III. Données Radiologiques :

1. Radiographie standard :

La radiographie standard a été réalisée chez tous nos patients et a révélé des images ostéolytiques.

2. Tomodensitométrie :

La TDM a été réalisée chez 3 patients.

3. L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM a été réalisée chez 1 patient uniquement.

IV. Données anatomopathologiques :

La biopsie a été réalisée chez tous les patients, objectivant un aspect histologique d'une tumeur à cellules géantes.

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.

1 cas : Sur des données histologiques antérieures.

VI. Traitement :

1. Chirurgical :

La chirurgie a été réalisée chez 3 patients allant jusqu'à l'exérèse complète pour le cas 3. Notons que la tumeur a récidivé chez les 3 avec localisation secondaire pulmonaire pour le cas 3 et pelvienne et endocanalaire pour le cas 2.

2. Médical : DENOSUMAB

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

2.1. Bilan et examen pré thérapeutique :

Les cas de notre série n'ont pas bénéficié d'un bilan pré thérapeutique.

2.2. Protocole utilisé :

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

120 mg toutes les quatre semaines administrées en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. Avec surveillance radiologique par tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique.

2.3. Présentation utilisée :

Pour les 4 cas de notre série on a utilisés L'Xgéva® 120mg.

2.4. 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 10 à 38 injections.

Tableau I: Voie et nombre d'injection du Dénosumab

Cas	Voie d'administration	Nombre d'injections
N1	Sous-cutanée	10injections
N2	Sous-cutanée	12 injections
N3	Sous-cutanée	38 injections
N4	Sous-cutanée	37injections

2.5. Effets secondaires :

Aucun effet secondaire n'a été repéré cliniquement ou sur les examens biologiques.

2.6. 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.

• 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 :**

Stabilisation lésionnelle

Tableau II: Evolution des lésions après traitement par denosumab

Cas	Evolution
N1	Pas de documentations pour exploitation.
N2	Amélioration sur les radiographies réalisées depuis le début du traitement marqué par la disparition des ADP sous diaphragmatiques et l'aspect stable des nodules hépatiques.
N3	Aspect stable.
N4	Absence de lésion d'allure évolutive.



Discussion

A. Rappel

I. Rôle du tissu 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.

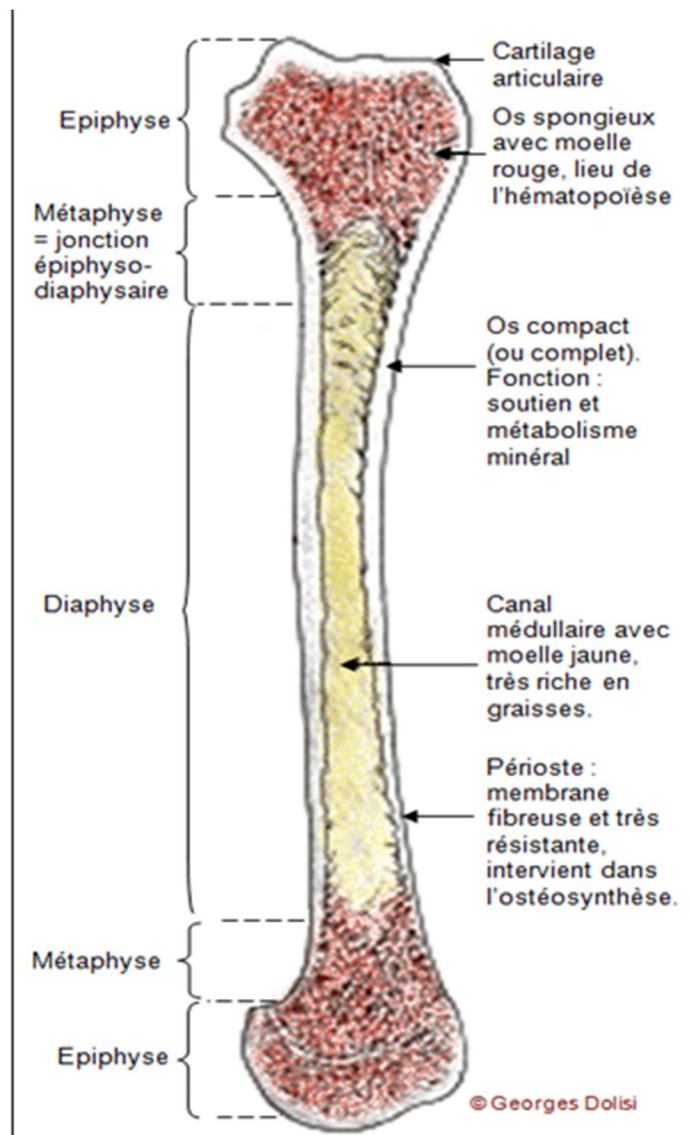


Figure 1 : Os long en coupe sagittale[7]

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

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

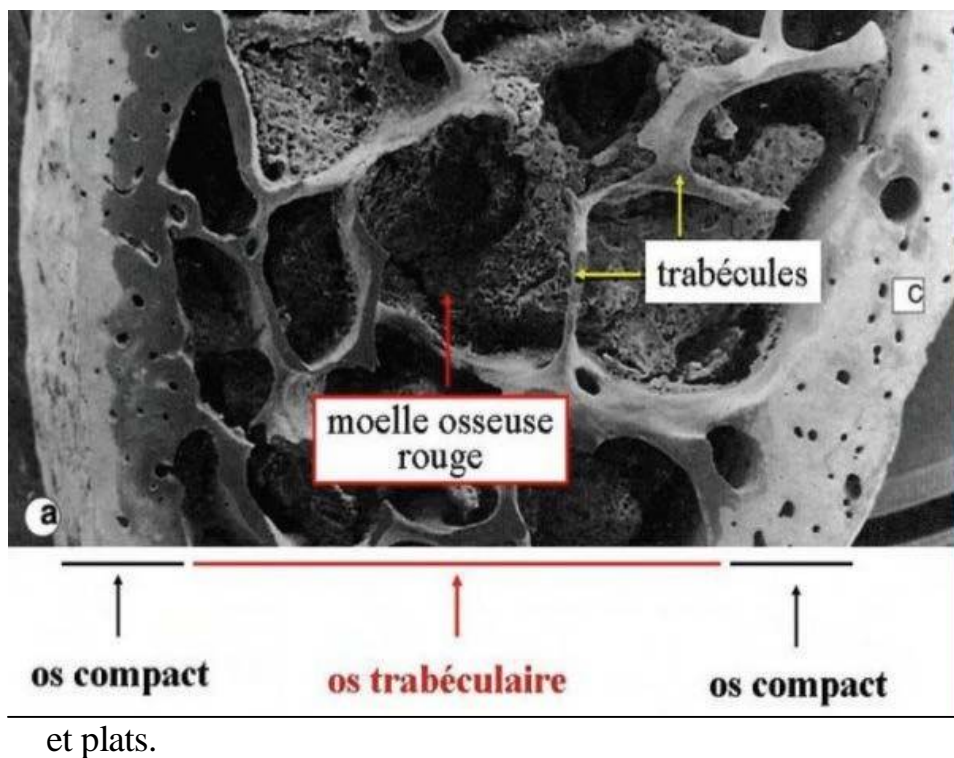


Figure 2 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).[8]

2. Microscopiquement :

On peut classer le tissu osseux de différentes manières :

2.1. 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.

2.2. 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.

2.3. 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.

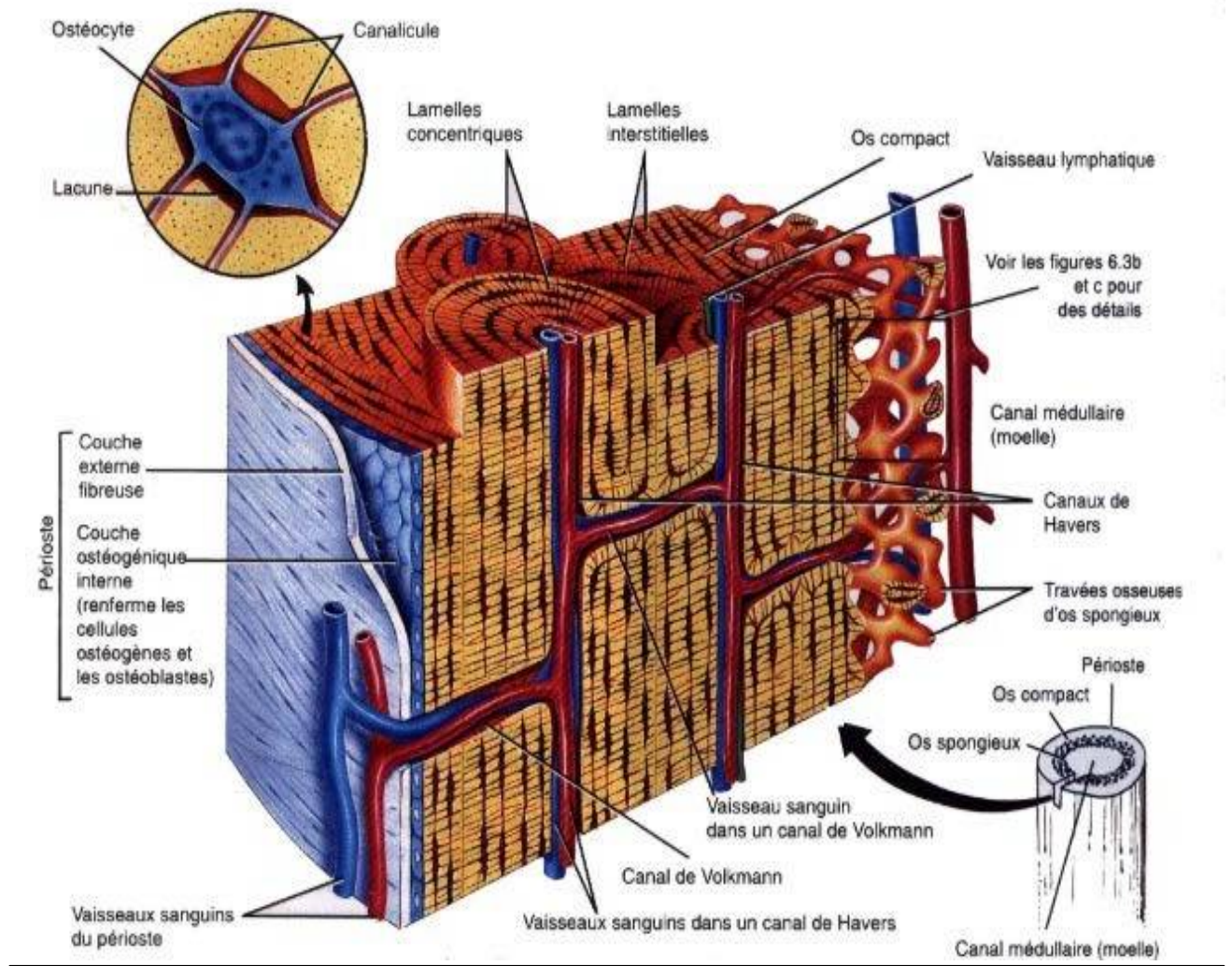


Figure 3 : Agrandissement de plusieurs Ostéons (Systèmes de Harvers) de l'os compact[9]

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 %).[10]La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation.[11]

1.1. 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 une glycoprotéine fibreuse, rigide, formant une triple hélice (2 chaînes $\square 1$ et une chaîne $\square 2$) d'une longueur de 3000 Å et de 50 Å de diamètre. Ces

chaines sont synthétisées par le Réticulum endoplasmique rugueux (RER) de l'ostéoblaste et vont subir ensuite des hydroxylations et glycosylations avant de former la 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[10], 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'ostéogénèse.

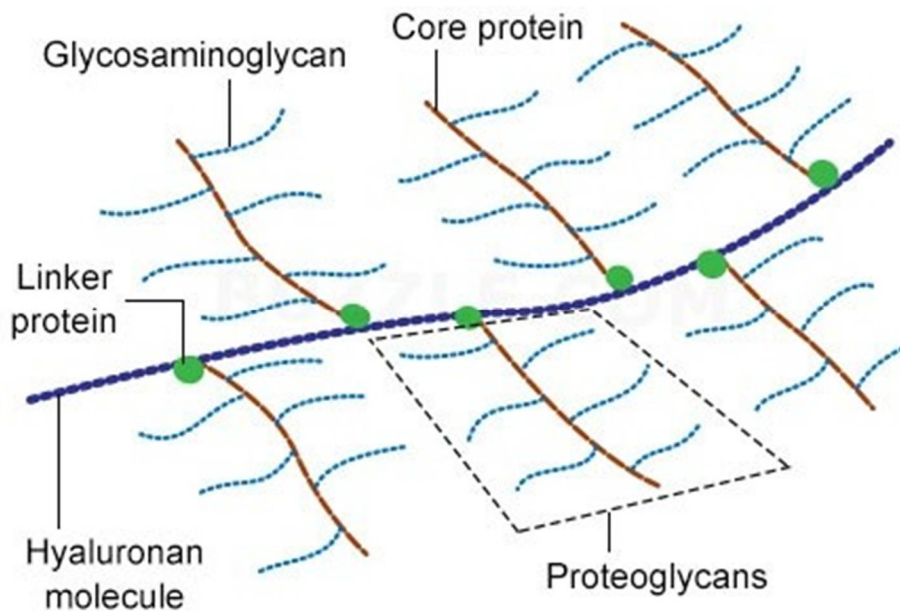


Figure 4 : Structure des Protéoglycans[12]

❖ **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 γ -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.[13]

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 D3[14]. Par ailleurs la PTH augmente l'expression de la BSP et chez l'humain.[15] Kim et Sodek ont proposé que la liaison de la BSP à la surface des ostéoblastes et ostéoclastes est régulée par les œstrogènes[16]. 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»)[17], les PGE2 (Prostaglandines 2)[18], le PDGF («Platelet-Derived-Growth-Factor»)[19], 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 $\alpha\beta5$ [20]. Dans la matrice, elle se lie au collagène, à l'hydroxyapatite et aux métalloprotéinases matricielles. 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 receptor activator of NFkB)[11], des facteurs de stimulation de colonies de macrophages (M-CSF),[21] des tumornécrosis factor (TNF) et des interleukines (IL-1, IL-6, IL-11) [22], [23]

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.[21]

1.2. 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[18].

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[19]

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.[11]

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

❖ **Minéralisation osseuse :**

La minéralisation osseuse se déroule en deux étapes indissociables :

- 1^{er} 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 μm . Les fibres de colлагène sont orientées en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice et des contraintes mécaniques.

- 2^{eme} 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^2 par gramme de cristal.[18]

Cependant, la formation des cristaux d'HAP n'est possible que si les concentrations en ions Ca^{2+} et PO_4 atteignent un certain seuil. Pour atteindre ce seuil, plusieurs facteurs interviennent :[26]

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

L'Ostéoblastes génère des vésicules matricielles riches en phosphatases alcalines qui entraînent l'accumulation de Ca^{2+} et de PO_4^- , et en pyrophosphatases qui clivent les ions 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.

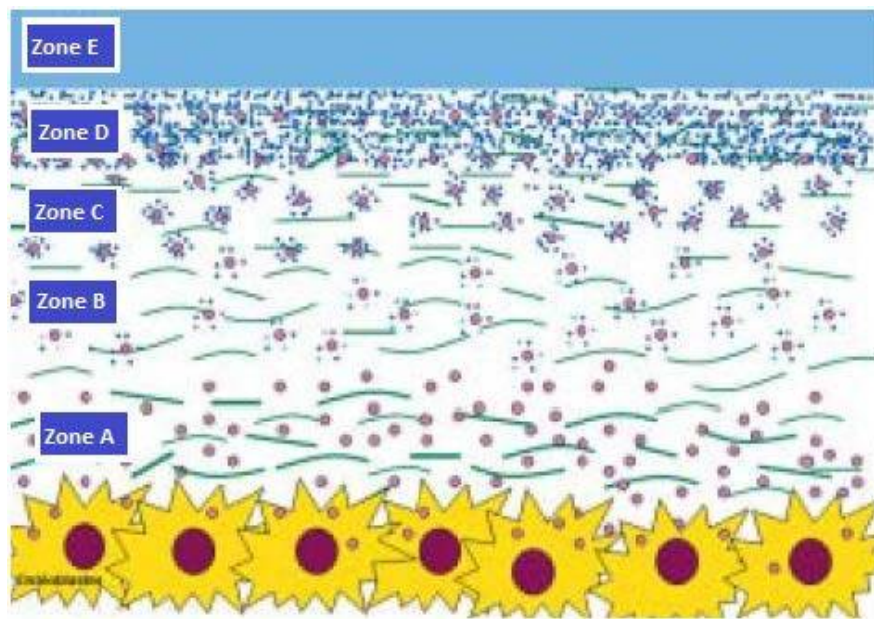


Figure 5 : Diagramme des événements survenant au cours des phases de la minéralisation.[27]

- 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.[11]

2. Cellules osseuses :

Il existe quatre principaux types de cellules osseuses :

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

2.1. 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 « endosteallining cells ».

2.2. Ostéoblastes :

Elles représentent les cellules fondamentales du tissu osseux, cellules arrondies qui dérivent des cellules ostéo progeneritrices. 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.[28]

2.3. 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.

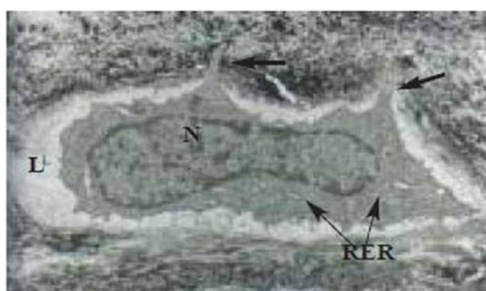
Dans ce dernier cas, ils portent le nom d'ostéocytes et sont logés dans une lacune ménagée dans la matrice appelés l'ostéoplaste. Le corps humain adulte possède environ 42 milliards d'ostéocytes.

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 [29]. 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

Figure 6 : Electro micrographie d'un ostéocyte ($\times 12000$) (Cross et Mercer, 1995)

2.4. 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.

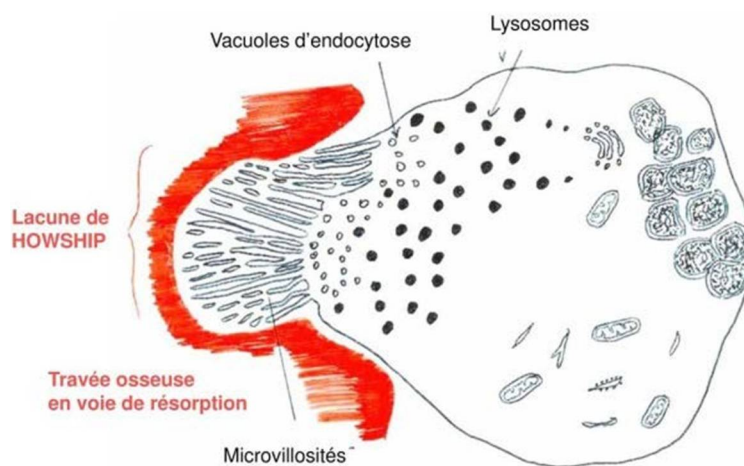


Figure 7 : Ostéoclaste[30]

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.[31] 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.[32]

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.[33]

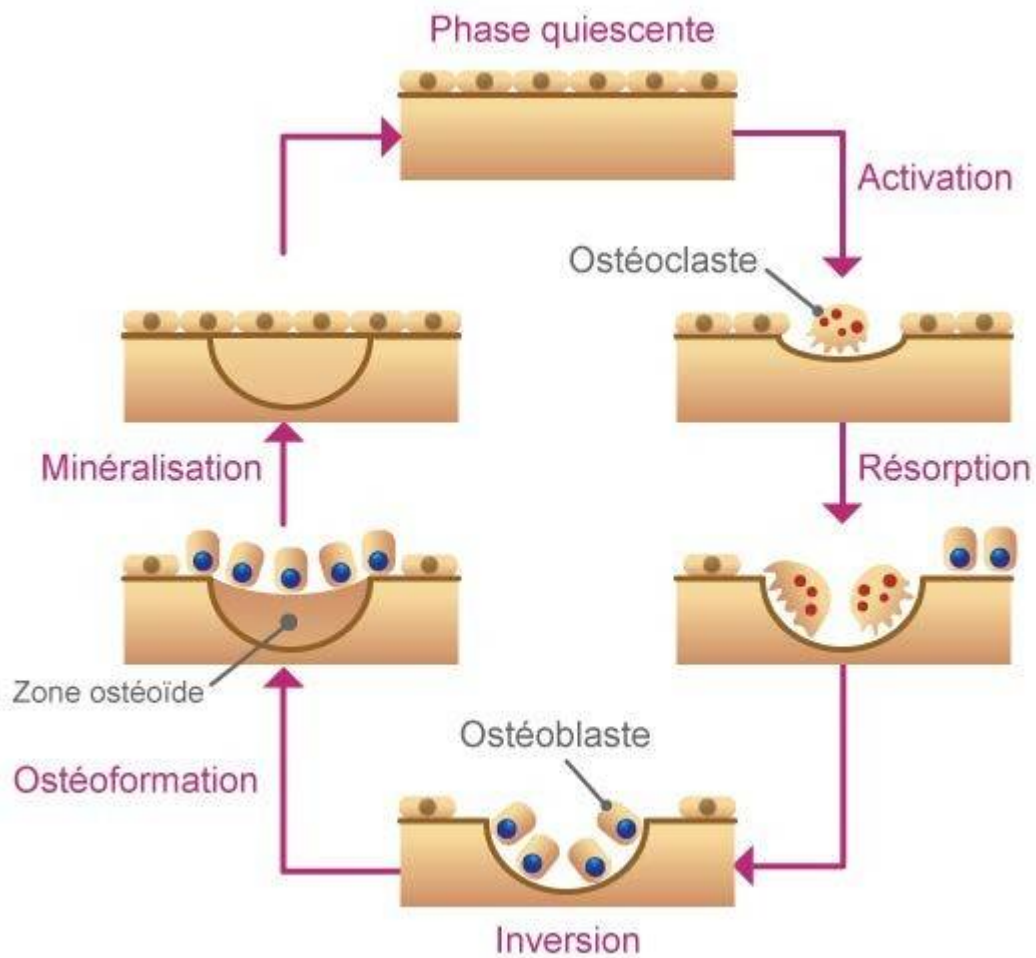


Figure 8 : Les étapes du remodelage osseux[34]

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)₂ vitamine D. Il est également la cible de certains stéroïdes sexuels (estrogènes) et des glucocorticoïdes. Ces facteurs systémiques 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 (tableau 3).

	Facteur	Effet stimulant	Effet inhibiteur
Hormonal	Calcitriol	+	
	PTH (1-34)	+	
	17β-estradiol	+	
	Leptine		-
Local	BMPs (bone morphogenetic proteins)	+	
	TGFβ	+	
	IGF, FGF	+	
	TNFα	+	-

Tableau III: Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans 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.

3.1. La voie OPG/RANK/RANKL

Il a en effet été montré, dans la fin des années 80[33], 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/RANKL/RANK qui permet une régulation très fine de la différenciation et de la fonction ostéoclastique.

3.2. 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).

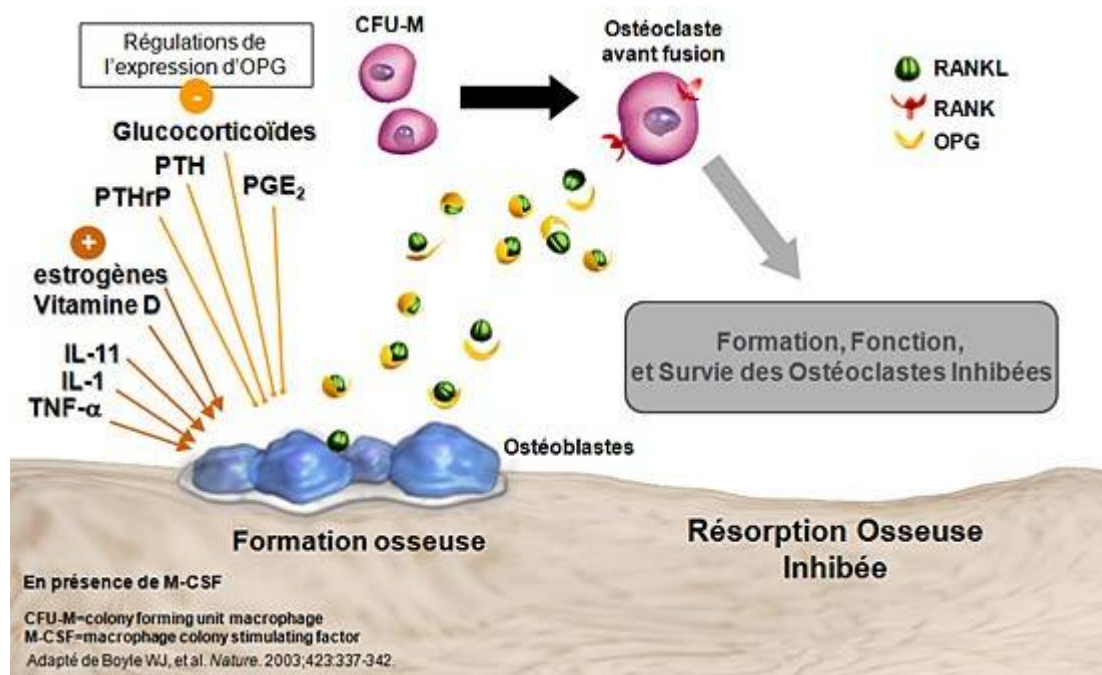


Figure 9 : L'ostéoprotégérine, OPG : un récepteur leurre qui inhibe les ostéoclastes[33]

- **RANKL : médiateur incontournable des ostéoclastes**

En 1997, le RANK Ligand (receptor activator of nuclear factor- κ 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[33]. 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.

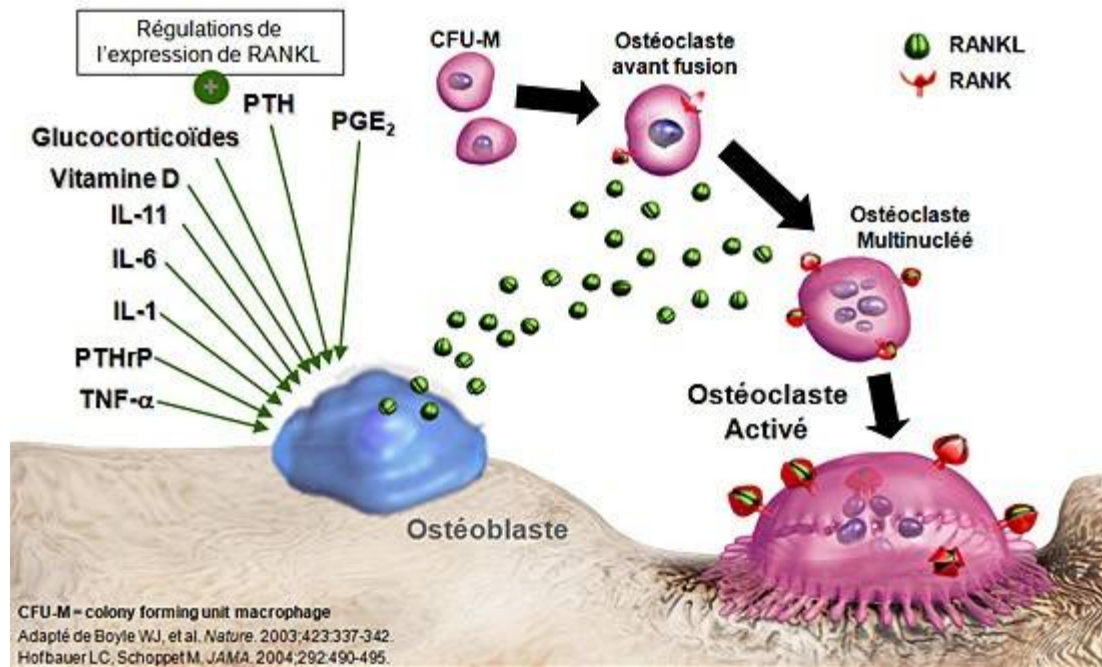


Figure 10 : RANK Ligand : médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes[33]

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[31]. 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.[29]

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

Tableau IV: Principaux facteurs hormonaux et locaux intervenant dans la régulation de la résorption osseuse par contrôle du Ratio RANKL/OPG (+ = stimulation,- = inhibition)[31]

	Facteur	RANKL	OPG
Hormonal	Calcitriol	+	
	Parathormone	+	-
	PTHrp	+	
	17 β -estradiol	-	+
Local	TNF α	+	
	IL 1	+	
	IL 6	+	
	Prostaglandines	+	

V. Les tumeurs à cellules géantes :

1. 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[36], 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.[31] [38]

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.

2. Diagnostic positif :

2.1. Clinique :

La symptomatologie clinique est non spécifique et on décrit selon un ordre décroissant : la douleur osseuse, tuméfaction locale, limitation des amplitudes articulaires[39]. La découverte au décours d'une fracture pathologique.

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

2.2. 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.

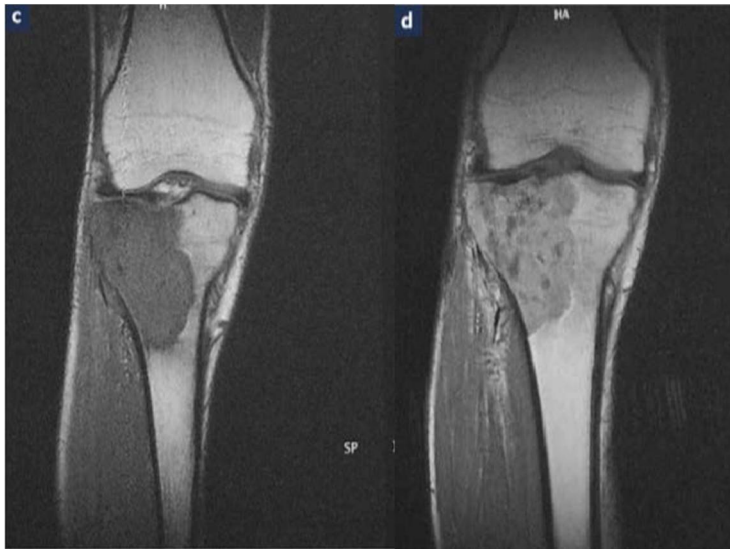
- **L'IRM :**

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.



Lacune géographique de l'extrémité supérieure du tibia avec des trabéculations intra lésionnelle (flèche blanche).

Figure 11 : Radiographie standard[40]



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

Figure 12 : IRM du genou[40]

- **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.

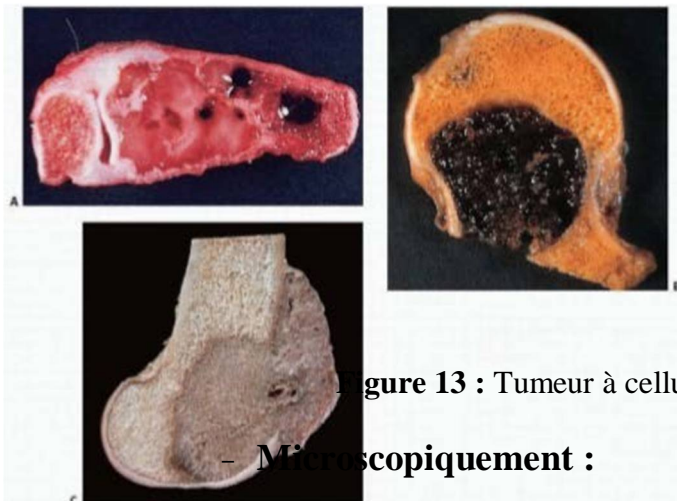


Figure 13 : Tumeur à cellules géantes (Macro.) [41]

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

- **Micropscopiquement :**

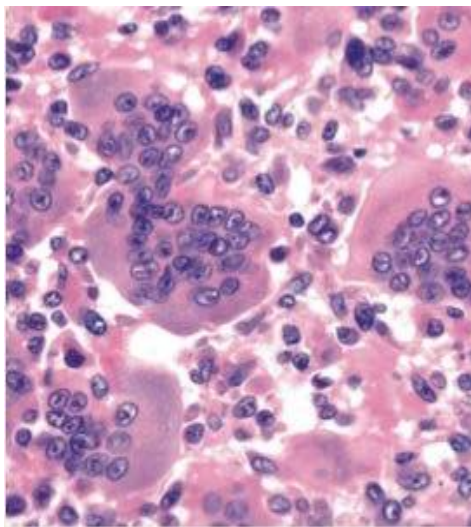
Le diagnostic d'une TCG repose sur l'association de cellules géantes et d'éléments mononucléés, ces derniers constituant le « stroma » (fig.44).

Les cellules géantes comprennent de multiples noyaux ronds ou ovalaires uniformes au nucléole proéminent. Le cytoplasme est abondant acidophile parfois microvacuolaire.[36], [37]

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.[44], [45]

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.[44]

En général, trois types de cellules ont été identifiés : les cellules géantes multinuclées exprimant le récepteur activateur du facteur nucléaire κ B (RANK), les cellules mononucléaires arrondies exprimant RANK et les cellules stromales mononucléaires ovoïdes exprimant fortement le récepteur activateur du ligand du facteur nucléaire κ B (RANKL)[40].



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 14 : Aspect microscopique des TCG. [40]

3. Traitement

3.1. Traitement chirurgical :

3.1.1. Traitement conservateur :

Le curetage-comblement est l'intervention princeps des tumeurs bénignes, c'est un geste exigeant et qui demande une minutie extrême[47]. 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.[42]

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[49], [50] 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[51]. 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[52].

- **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.

3.1.2. 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 .

- ❖ **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 »²¹⁹.

❖ **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.

3.1.3. Thérapies adjuvantes :

❖ **Chimiothérapie :**

La chimiothérapie pourrait être réservée au cas où le pronostic est d'emblée péjoratif, en raison de sa cytotoxicité.[53]

❖ **Radiothérapie :**

Les sarcomes radio induits sont prévisibles (jusqu'à 27 %), à partir de 2 ans chez les patients traités avec plus de 40 Gy[54] . 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[55], [56]. 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[57], 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. [35]

3.2. Traitement médical :

3.2.1. 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.[58]–[60]

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.[55]

❖ **Voie d'administration[55] :**

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. [58], [62], [63]

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.[64]

3.2.2. 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)[65]. 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[5], [66]. 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[6], [67]. 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[68].

- **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.[65]

- ❖ **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).

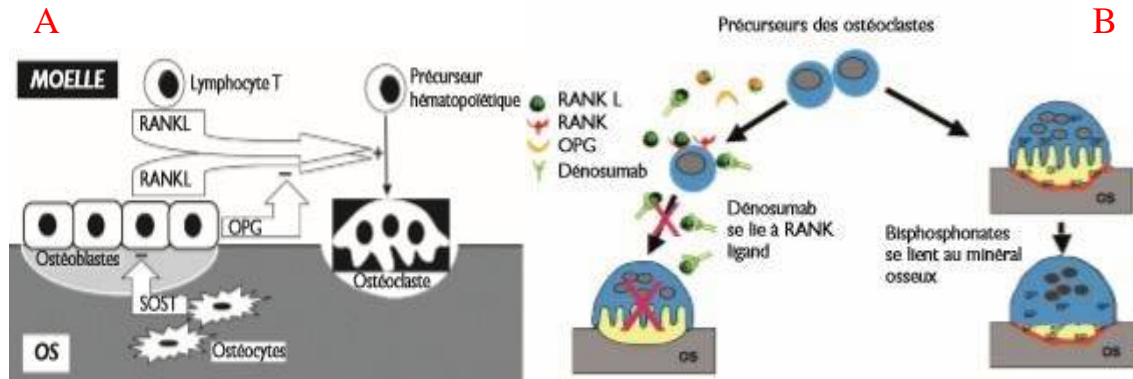


Figure 15: Régulation du remodelage osseux (A). Mode d'action des Ac anti RANKL, Denosumab, et les bisphosphonates[69]

❖ 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[70], [71]. 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 résecables ou dont l'exérèse aurait une morbidité sévère.

Le Prolia® et l'Xgeva® sont vendus en seringues pré-remplies. Le Prolia® (Figure58) est administré à raison d'une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois.



Prolia® (source : www.prolia.eu)

Figure 16 : 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[72].



Xgeva® (source : www.xgeva-international.com)

Figure 15 : 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[3]. 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[3].

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^{ème} et 15^{ème} jour, entraînent une concentration sérique multipliée par 2 dès le premier mois de traitement[72], [73]. 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[3].

Le dénosumab, contrairement aux bisphosphonates, ne présente pas de stockage osseux[3]. 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[74], [75]. 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[76]–[78].

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[65]. 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 et témoignent 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[79]. 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[80], [81].

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[82].

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[83].

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^{ème} et 15^{ème} jour du premier mois de traitement, puis d'une dose de 120 mg à renouveler toutes les 4 semaines[72], [84], [85]. De récentes publications, dont les travaux de Gaston et al [85] tendent à recommander la mise en place pendant et après chirurgie d'un traitement par denosumab, afin de réduire le risque de récurrence.

B. Discussion des résultats :

1. Sur le plan épidémiologique :

1.1. La fréquence :

La TCG représentent 5 à 10 % des tumeurs primitives de l'os[83], [84]–[86]. Seule la série de SUNG [90] s'écarte de ces chiffres avec un pourcentage de 20 %.

Elles représentent aussi 13 à 21 % des tumeurs bénignes primitives de l'os [91]+[92].

On remarque que les TCG reste une tumeur rare au niveau mondial.

1.2. L'âge :

Dans notre série l'âge de nos cas varie entre 16 ans et 43 ans avec un âge moyen de 35.3 ans.

Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature, en effet les tumeurs à cellules géantes surviennent généralement entre la deuxième et la quatrième décennie de la vie [93] ,le tableau suivant compare l'âge de no patient par rapport à d'autres études, qui s'accordent toutes pour l'âge jeune des patients.

Auteurs	Nbre de cas	Age moyen	Ages extrêmes
Campanacci [94]	327	38 ans	20 à 45 ans
Tomeno [86]	170	35	20 à 40
Derrem [95]	21	34,5	17 à 61
Sung [90]	208	27,3	12 à 63
Alkoziti [96]	7	39	29 à 51
Ettaib [97]	9	32,5	17 à 56
Notre série	4	35.3	20 à 46

Tableau V: Répartition des TCG selon l'âge dans la littérature.

1.3. Le sexe :

On note dans presque toutes les séries une légère prédominance féminine avec un pourcentage de 55 à 60 % des cas (2, 3, 7, 24, 76)[86]–[88], [98]. Cette prédominance semble plus franche chez les malades de moins de 20 ans et représente 70 pour cent, ce qui est probablement lié à la survenue, plus précoce chez elles, de la maturation squelettique.

En effet pour notre série : 3 femme pour 1 hommes soit 75 % de femmes

Le tableau suivant prouve en chiffres notre constatation :

Auteurs	Nbre de cas	Nbr de femmes	Pourcentage de femmes
Campanacci [99]	327	168	51,3
MerleD'Aubigné[100]	85	44	51,7
Derrem [95]	21	13	62
Afi [101]	22	14	63,6
Saglik [98]	72	48	66,6
Ettaib [97]	9	6	66
Notre série	4	3	75

Tableau VI: Répartition selon le sexe dans la littérature.

Cette prédominance pourrait s'expliquer par l'implication des facteurs hormonaux dans la genèse des TCG; surtout que certains auteurs rapporte que les poussées évolutives coïncident avec la prise de pilule, grossesse, avortement et traitement oestroprogestatif :

Derrem [95] rapporte dans sa série une poussée évolutive au cours d'une grossesse.

Merle d'Aubigné [100] rapporte que 1/3 des femmes qui présentaient une TCG étaient soit enceintes, soit sous pilule.

Malheureusement; on n'a pas pu avancer cette éventualité car cette notion n'était pas précisée chez nos patientes.

1.4. Le terrain :

Les TCG se développent en principe sur un os préalablement normal, encore qu'il soit classique mais exceptionnel de les voir se développer sur une maladie de Paget, qui est le plus souvent diffuse, avec parfois des formes familiales; les tumeurs sont alors multiples et siègent le plus souvent sur la voûte du crâne, le bassin et la face .[86], [87], [91], [96]

TOMENO [86] n'a rencontré aucun cas.

Dans notre travail nous n'avons rapporté aucun cas aussi, et tous nos cas de TCG se sont développés sur un os normal.

1.5. La localisation :

1.5.1. Sur le squelette:

"Près du genou loin du coude" est le siège classique de cette tumeur, puisque l'atteinte du genou (extrémité inférieure du fémur, puis supérieure du tibia et du péroné) regroupe la plupart des cas (entre 50 et 75 % des cas) comme le montre le tableau suivant :

Auteurs	% de localisation à l'EIF	% de localisation à l'EST	% de localisation à l'ESP	% de localisation au genou
Tomeno [86]	30,6	24,2	2,4	57,2
Derrem [95]	19	19	9,6	47,6
Mellouki [102]	29	25,8	6,4	61,2
Notre série	16,7	33,3	0	50

Tableau VII: Fréquence de l'atteinte du genou dans la littérature.

Peuvent être atteints encore par ordre de fréquence décroissante :

- L'extrémité inférieure du radius : 10 %.
- L'extrémité inférieure du tibia : 5 à 10 %.
- L'extrémité supérieure du fémur: 5 à 10 %.
- L'extrémité supérieure de l'humérus: 3 à 6 %.

Les extrémités inférieures de l'humérus et du cubitus sont des sièges rares. La localisation sur les vertèbres, le sacrum, le crâne, l'os iliaque, les métacarpes, métatarses est moins habituelle.

1.5.2. Sur l'os :

La localisation est très évocatrice de la lésion. Typiquement, dans 90 % des cas, la TCG se localise dans la zone métaphyso-épiphysaire des os longs; en raison du siège métaphysaire de certains TCG, particulièrement chez l'enfant, de nombreux auteurs pensent que cette tumeur se développe originellement sur la métaphyse, mais qu'elle a une grande propension à s'étendre dans l'épiphyse, très souvent, elle s'étend jusqu'à l'os sous chondral et peut même toucher directement le cartilage articulaire mais n'envahit généralement ni l'articulation ni la capsule. Autant l'atteinte métaphysaire est fréquente en matière de tumeurs des os à tel point qu'elle n'a guère de valeur diagnostique autant l'atteinte épiphysaire permet dans presque tous les cas de restreindre les hypothèses diagnostiques autour de quelques entités :

- TCG.
- chondroblastome.
- chondrosarcome à cellules claires.

Les atteintes diaphysaires pures ont été signalées dans la littérature, mais restent des exceptions, alors que l'extension vers la diaphyse est beaucoup plus marquée chez la plupart des cas à cause de la longue évolution des tumeurs avant consultation :

- DERREM [95] a retrouvé 2 cas d'extension diaphysaire sur 21 patients, soit 9,52 %.
- Sung [90] a rapporté 3 cas sur une série de 208, soit 1,44 %.
- Tomeno [86] et Decrette [103] n'en avaient pas rencontré.
- ETTAIB [97] a retrouvé 5 cas sur 7, soit 71,42 %.
- Dans notre série, nous avons retrouvé 1 cas sur 4, soit 25 %.

Dans les séries marocaines, on constate que Le pourcentage d'extension diaphysaire est beaucoup plus élevé. Ceci est due au retard de consultation.

2. Sur le plan clinique :

2.1. Le motif de consultation :

2.1.1. La douleur :

Classiquement, elle représente le symptôme le plus habituel et le plus fréquent, elle est due à la tumeur elle-même mais elle peut être liée dans quelques cas à une compression nerveuse (sciatalgie ou cruralgie) par une TCG rachidienne sacrée ou pelvienne.

C'est une douleur le plus souvent mécanique juxta-articulaire d'apparition insidieuse, d'intensité modérée qui devient de plus en plus intense et permanente .[86]–[88]

Ce qui est valable pour nous; la douleur est révélatrice de la maladie chez 3 patients soit 75% des . Or la tuméfaction était présente dans 2 cas soit 50 %.

ETTAIB [97] a rapporté que la douleur était révélatrice de la maladie dans 8 cas, soit 88 %.

MELLOUKI [102] a trouvé que la douleur était révélatrice de la maladie chez tous ses patients.

Donc la douleur est le maître symptôme de la maladie, mais elle n'est pas spécifique ou pathognomonique malheureusement.

2.1.2. La tuméfaction :

Isolée ou associée à la douleur, elle est d' apparition tardive au cours de l'évolution, peut être au premier plan dans les formes malignes, et s'explique par la progression de la tumeur à cellules géantes à l'extérieur de l'os par la destruction de la corticale et envahissement des parties molles [88]. Rarement c'est la tuméfaction qui alerte le patient [98].

Dans notre série, la tuméfaction était présente et révélatrice de la tumeur dans 2 cas soit 50 %; ce qui traduit la longue évolution de la maladie chez nos patients.

2.1.3. Les fractures pathologiques :

Les fractures pathologiques inaugurales sont possibles et même non exceptionnels,

- Tomeno [91] : 10 %
- Dreinhofer [104] : 15,3 %

- Ettaib [97] : 11 %
- Campanacci [94] : 6 %
- Notre série : 25% (1 cas)

2.2. Autres signes:

La proximité des TCG des articulations peut être responsable d'une raideur articulaire ou d'un épanchement dans les formes évoluées.

Les atteintes rachidiennes se manifestent par des lombalgies ou cervicalgies et peuvent entraîner des manifestations neurologiques avec compressions radiculaires ou médullaires lors de l'extension extra osseuse ou lors d'une fracture pathologique [105], pouvant aboutir à une paraplégie [106].

3. Sur le plan radiologique :

Plusieurs études ont analysé les changements radiologiques suivants le traitement par Denosumab [83], [107]–[116].

Les changements radiologiques décrits comprennent : la réduction de la taille de la tumeur[108], [110], [114], [117], [118], arrêt dans la lyse osseuse avec sclérose centrale et formation de nouveaux os[111], [114], [117]–[119], la formation osseuse périphérique [110], [112], [114], [118] et le rétrécissement des composants des tissus mous [15] qui ont pu être observés dans environ 66 à 100 % des patients [6, 15-18]. En outre, Traub et al. ont observé que les fractures pathologiques identifiées au début de l'étude ont consolidé totalement pendant le traitement médical [17].

Al othman et al[120]., Une étude menée sur 20 patients atteint de TCG et ont été traité par le Denosumab entre janvier 2014 et mai 2019 , à utiliser la methode “Inverse Choi density/size (ICDS)” pour évaluer la réponse de la tumeur au Denosumab, voici un schéma qui illustre le développement de l’intensité de la teumeur apres traitemant par denosumab

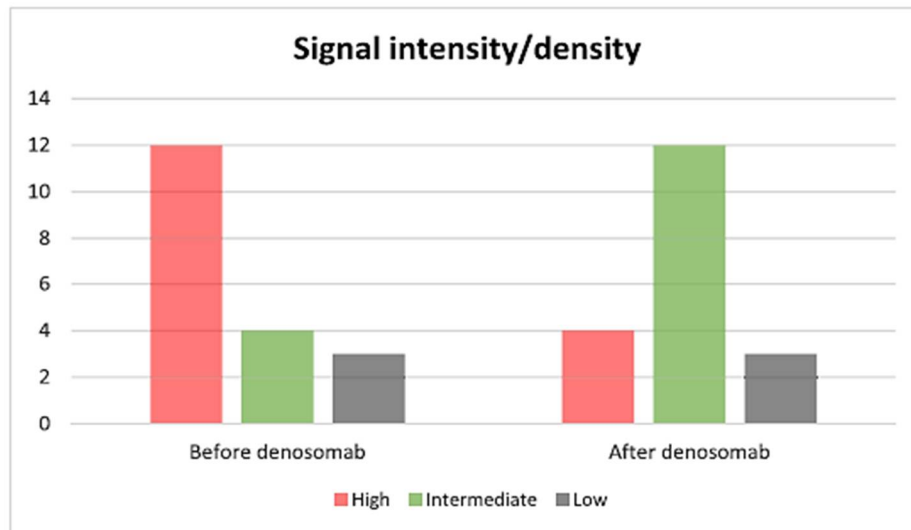


Figure 16 : Schéma de modification du signal des tumeurs traitées par le Denosumab [120]

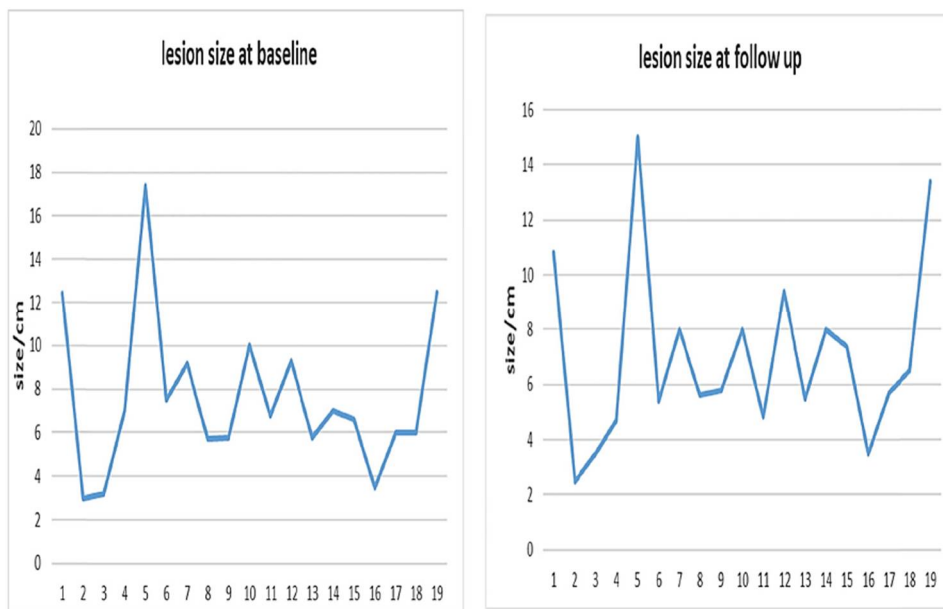


Figure 17 : Taille de la tumeur pré et post traitement[120]

Dans notre série tous nos cas montrent une stabilité lésionnelle dans les contrôles radiologiques

4. Sur le plan histopathologique :

Des études partie ont porté sur les changements histopathologiques entre le prétraitement et le post-traitement GCTB[83], [108], [110], [113], [116]–[119], [121]–[126]. La plupart de ces études ont montré soit l'absence totale de cellules géantes de type ostéoclastique [108], [118], [124], [126], soit une régression marquée de ces cellules [6, 8, 17, 19, 26]. Une réduction a également été signalée dans la population de cellules stromales/spinales de la tumeur [109], [117], [118], [121], [122], [124], [125], avec une nette diminution des RANKL-positifs.

En ce qui concerne la matrice tumorale, la plupart des études décrivent la présence d'une formation osseuse réactive/tissée ou une matrice de collagène importante[83], [83], [110], [112], [122]–[126]. Plusieurs auteurs rapportent que ces dépôts se développent principalement dans les parties périphériques de la lésion[110], [112], [123], [126].

Enfin, plusieurs études décrivent une inflammation cellulaire constituée de cellules mononucléaires, principalement les lymphocytes et les histiocytes [112], [123], [126].

5. Sur le plan thérapeutique :

5.1. Le traitement chirurgicale dans les TCG

Actuellement La chirurgie reste le gold standard dans le traitement des TCG,

Le curetage est le traitement chirurgical le plus courant visant à enlever la tumeur (résection intralésionnelle), tout en préservant autant que possible l'os. L'ablation complète de la tumeur est l'aspect le plus important de ce traitement et doit se faire à travers une fenêtrée corticale adéquate qui permet de visualiser l'ensemble du défaut. La résection radicale est généralement utilisée si l'os a subi des dommages importants ou si le patient a échoué à des options antérieures moins invasives. Le curetage intralésionnel étendu consiste en une ablation locale agressive de la tumeur, complétée par un traitement adjuvant mécanique, thermique et/ou chimique supplémentaire. On pense que le recours aux traitements adjuvants permet d'étendre la zone de destruction de la tumeur de plusieurs millimètres au-delà de la limite du curetage mécanique.

La greffe osseuse (allogreffe, composites synthétiques, etc.) ou le ciment osseux (polyméthylméthacrylate) ont tous été utilisés pour combler les vides osseux après l'excision. L'avantage potentiel du ciment osseux est qu'il crée une nécrose thermique étendant la zone de destruction de la tumeur grâce à son processus de durcissement exothermique. Le ciment osseux placé dans le vide après un curetage intralésionnel prolongé a l'avantage supplémentaire d'améliorer la stabilité structurelle de la cavité et de faciliter l'évaluation radiographique de la récurrence locale. Il est plus facile de voir des lucences se développer à proximité du ciment que des lésions remplies par une greffe osseuse[127]. Plus important encore, l'utilisation du ciment osseux a été associée à un taux statistiquement plus faible de récurrence locale lorsqu'il est utilisé pour remplir un vide osseux par rapport à la greffe osseuse [127]. L'inconvénient du ciment osseux est notamment la possibilité de dommages par nécrose thermique du cartilage articulaire et la nécessité d'enlever le ciment en cas de récurrence

locale ou de dégénérescence potentielle de l'articulation, avec la nécessité éventuelle de remplacer l'articulation.

Il a été observé que les grosses tumeurs immédiatement adjacentes à l'os sous-chondral traitées par excision intralésionnelle prolongée et par l'utilisation de ciment osseux présentaient un risque accru d'arthrose[128]. On ne sait pas exactement quelle partie du traitement (excision, traitement adjuvant ou ciment osseux) a l'effet le plus délétère sur le cartilage articulaire. L'utilisation du ciment osseux s'accompagne d'une réaction exothermique qui est censée provoquer une nécrose de la tumeur, mais qui peut également avoir des effets néfastes sur le cartilage articulaire. C'est pourquoi certains ont suggéré qu'un tampon d'allogreffe empêche la nécrose thermique des chondrocytes par la réaction exothermique du ciment osseux[128], [129]. Benevenia et al ont évalué l'efficacité de l'ajout d'une allogreffe entre le ciment osseux et le cartilage articulaire et ont constaté que cette technique réduisait l'incidence de l'arthrose, mais n'augmentait pas l'incidence de la récurrence locale. Il a été démontré que l'utilisation à la fois de la greffe osseuse et du ciment osseux autour du genou permettait de prévenir les défaillances mécaniques[130].

Le plus grand défi dans la gestion de la TCG est le taux de récurrence après la chirurgie, qui a été décrit comme atteignant 19-50% après un seul curetage[131]–[135].

La chirurgie a été réalisée chez 3 patients allant jusqu'à l'exérèse complète pour le cas 3. Notons que la tumeur a récidivé chez les 3 avec localisation secondaire pulmonaire pour le cas 3 et pelvienne et endocanalaire pour le cas 2.

5.2. La thérapie pharmacologique dans les TCG

L'utilisation de la thérapie pharmacologique dans la GCTB a été annoncée comme un traitement révolutionnaire dès les années 1990. L'évolution dans les sciences radiologiques, histologiques et pharmacologiques continuent à changer l'approche vers cette pathologie, qui passe d'une approche entièrement chirurgicale à une approche multidisciplinaire.

La thérapie pharmacologique systémique pour la GCTB, y compris la chimiothérapie, s'est révélée prometteuse. Les bisphosphonates (BP) étaient initialement utilisés en raison de leurs propriétés anti-ostéoclastiques et de leurs effets secondaires favorables profils. Une étude a noté un taux de récurrence locale de 4,2 % en utilisant Les bisphosphonates contre 30%, ces derniers semblaient être une thérapie prometteuse[64].

5.3. Développement du Denosumab comme traitement

Le Denosumab est un anticorps monoclonal humain ayant une affinité de liaison pour le RANKL, qui à son tour bloque la liaison de la protéine de surface des ostéoclastes au RANK[136]. Cette liaison diminue ensuite l'activité, la formation et la durée de vie des ostéoclastes. Il a été démontré que le Denosumab bloque la résorption osseuse (et le renouvellement des os) dans différentes maladies telles que les cancers métastatiques de la prostate et du sein, et le myélome multiple[137].

La perturbation de la relation entre RANK et RANKL pourrait hypothétiquement diminuer la formation de cellules géantes de type ostéoclastique et les cellules mononucléaires infiltratives successives dans la GCTB. Des études récentes ont montré une réduction dose-dépendante du renouvellement osseux avec une augmentation associée de la densité minérale

osseuse après l'administration d'une dose unique de Denosumab [138], [139]. Initialement développé pour le traitement de l'ostéoporose, un essai de phase I a confirmé les effets proposés sur le renouvellement osseux et un excellent profil de sécurité.[139] De plus, un essai de phase III a démontré une diminution statistiquement significative des fractures fragiles suite à l'administration du Denosumab à des patients atteints d'ostéoporose par rapport au placebo.[65]

Par la suite, l'effet du Denosumab sur les métastases osseuses chez les patients avec une malignité du sein. Une dose de 120-180 mg de Denosumab a été administrée toutes les 4 semaines avec un traitement fournissant une indication prévisible et régulière de la suppression du renouvellement des os[140]. Le schéma posologique optimal du Denosumab a été déterminée comme étant de 120 mg toutes les 4 semaines dans les des études examinant le profil d'efficacité et de sécurité optimal du médicament. Une analyse a trouvé que les femmes postménopausées ayant un diagnostic de cancer du sein ,ont enregistré une augmentation de 7,6 % de la densité minérale osseuse au niveau des lombaires de la colonne vertébrale avec l'utilisation du Denosumab [141]. De même, une étude a examiné l'utilisation du Denosumab chez les hommes ayant un cancer de la prostate connu sans caractéristiques métastatiques, recevant une thérapie de privation d'androgène, et a constaté que les hommes traités avec le Denosumab par rapport au placebo après 36 mois ont vu une diminution de l'incidence des fractures lombaires vertébrales métastatiques[142]

5.4. Le Denosumab dans le traitement des TCG

Des études ont fait surface au début des années 2000 concernant le Dénosumab et sa capacité à moduler le RANKL pourrait empêcher le mécanisme de destruction lié à la GCTB[143]. L'activité des ostéoclastes est en

corrélation avec l'expression du RANKL sur les cellules stromales, ce qui conduit hypothétiquement à la nature ostéolytique agressive de cette tumeur[144]. Le DénoSumab ayant montré sa capacité à diminuer l'activité des ostéoclastes par la voie du RANK, il a été postulé que le DénoSumab pourrait affecter de manière significative les cellules de la GCTB.

Une étude a été menée pour vérifier l'activité du DénoSumab chez 37 patients présentant une GCTB non chimio-réactive ou non résécable[83]. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée, à raison de 120 mg tous les 28 jours, avec des doses de charge supplémentaires à 8 et 15 jours dans le premier cycle.

Une réponse tumorale a été observée chez 86% des patients, marquée par l'éradication histologique complète des cellules géantes ou l'absence de progression de la maladie par évaluation radiographique. La réactivité radiographique a été définie comme un bord calcifié autour d'une tumeur de taille réduite. L'étude a également documenté une amélioration de la douleur tout en ayant une activité fonctionnelle accrue avec confirmation radiologique de la restauration osseuse. L'administration du Denosumab a été bien tolérée sans effets secondaires importants et aucune transformation maligne n'a été constatée. Branstetter et al.[121] Une démarche similaire a été adoptée, avec plus de 90 % des patients présentant une bonne réponse tumorale, et aucun effet secondaire majeur ou transformation maligne n'a été identifié. Le DénoSumab a également été étudié chez des patients présentant des tumeurs opérables prévues et des patients présentant des tumeurs non résécables (c'est-à-dire un squelette axial comprenant le sacrum et les éléments postérieurs de la colonne vertébrale)[145]. Les patients ont signalé des effets secondaires minimes et 99 % des patients n'avaient pas de progression tumorale après 13 mois de suivi.[121]

Une évaluation à neuf mois a révélé que 74 % de ces patients n'avaient pas encore subi d'opération et que 16 % d'entre eux présentaient une réduction de la morbidité de la chirurgie. Une étude clinique de phase II, plus importante, réalisée en 2015 a évalué l'utilisation du Denosumab chez 222 patients qui avaient prévu une résection mais dont la morbidité anticipée était élevée[146]. Les auteurs ont rapporté une réduction significative de la tuméfaction et de progression des tumeurs (Résécables) aux tissus mous après un traitement par Dénosumab. Au total, 86 % des patients ont démontré un bénéfice clinique, dont 48 % n'ont pas nécessité d'intervention chirurgicale. Cependant, 38 % des patients qui ont subi une résection chirurgicale ont connu une morbidité moindre que celle initialement prévue.

La nécrose tumorale est également signalée par certaines études, ce qui rend intrigante la perspective d'un traitement au Denosumab[145]. C'est pourquoi une étude prospective non randomisée a examiné si l'ajout de Dénosumab préopératoire avant le curetage de la CGTB résécable a facilité une meilleure conservation de l'articulation[117].

L'évaluation préopératoire des tumeurs GCTB peut révéler des résections potentiellement morbides, de mauvais candidats à la chirurgie avec des comorbidités, ou une localisation difficile de la tumeur. Le Dénosumab a été recommandé pour ces patients en vue d'une éventuelle résection future s'ils répondent au traitement, et comme remède pour les patients dont on a estimé qu'ils n'étaient pas des candidats à la chirurgie. Dans l'ensemble, le Denosumab peut être utilisé dans de nombreux cas de GCTB non traitables par une résection chirurgicale, avec une bonne réponse et peu ou pas d'effets indésirables.

Actuellement, il n'y a pas un facteur de risque quantifiable permettant d'identifier quand une éventuelle récurrence se produira, toutefois de nombreuses récurrences se produisent environ neuf mois après avoir cessé Denosumab. Certains auteurs ont conclu que cela s'explique par les effets inhibiteurs indirects sur les cellules stromales de la GCTB, qui entraînent un manque d'apoptose et une prolifération continue des cellules stromales[147], [148]. Par conséquent, il devient impératif d'identifier les risques de récurrence, vers lesquels les essais seront très certainement orientés à l'avenir.

Les indications secondaires du denosumab comprennent les tumeurs difficiles nécessitant un traitement néoadjuvant avant la résection afin de diminuer la morbidité. D'autres études de cas, suggèrent que le dénosumab néoadjuvant a amélioré l'environnement chirurgical[149]. La réponse au dénosumab devrait être évaluée par des moyens radiologiques, mais la diminution de la taille de la tumeur ne devrait pas être l'indicateur d'efficacité[150]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le dénosumab permettait de réduire les pertes sanguines pendant la résection. [126] Cet effet est probablement secondaire à la conversion des cellules stromales diminuant la vascularité en réduisant les facteurs liés à l'angiogénèse

5.5. Les principaux effets secondaires de la molécule :

5.5.1. 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[85].

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 8), 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[3].

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®)[3].

Tableau VIII: 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 [151].	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[152].	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[153].	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 prostatites.[152]	10,80%	5,80%
Étude sur 282 patients dont 10 adolescents atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes [84].	5,00%	Pas de donnée
Notre série de 4 patients atteints de tumeurs à cellules géantes traitées par Denosumab (les 4 sous Xgéva)	0.00%	Non utilisé

Nous rapportant aucun 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) [116]. 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.

5.5.2. 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 IX: 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[152].	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[153].	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[152].	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.

5.5.3. 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 Dénozumab 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 (Tableau10). Ils ne doivent pas être négligés car ils peuvent devenir graves.

Tableau X: 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-ménauposique recevant un traitement hormono-ablatif[154].	1,20%	1,50% (placebo)
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[154].	1.40%	1.70%
Étude en double aveugle (Prolia® - placebo) atteints d'ostéoporose post-ménauposique ou de cancer du sein ou de la prostate[3].	0,40%	<0,1%
Étude en double aveugle (Xgeva® – acidezolédronique) atteints de cancers à tumeurs solides métastatiques[3].	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[155].

-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.

5.5.4. 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[156], [157]:

- 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[3]. 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 XI: 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[152].	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.[153]	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[152].	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[158].	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 »[159].

5.5.5. 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[73], [160]. 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[161]. 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[72], [152], [153], [158]. 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[73], [162].

❖ **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[163].

✓ **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 turnover osseux[164]

✓ **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[73], [163]:

- La prise antérieure de bisphosphonate, et particulièrement si leur prise a excédé les 39 mois de traitement ou 35 injections[165].
- 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[73], [126], [163], [166]

✓ **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 XII: 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[167].	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[168].	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[152], [169].	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 prostates [170].	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[153].	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 [158].	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® [116].	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.

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

Tableau XIII: 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
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	Fréquente	Aucun cas
Réaction anaphylactique	Rare	Aucun cas
Trouble du métabolisme et de la nutrition		
Hypocalcémie, hypophosphatémie, hypovitaminose D	Fréquente	02 cas : carence en vitamine D
Affection gastro-intestinale		
Diarrhée	Fréquente	Aucun cas
Affections du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	Fréquente	Aucun cas
Affections musculosquelettiques		
Ostéonécrose de la mâchoire	Peu fréquente	Aucun cas
Fractures fémorales atypiques	Rare	Aucun cas

5.5.7. Patient sous denosumab, les précautions à 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)[116]. 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[3].



Conclusion

A la fin de cette étude de 4 cas de TCG et de la revue de littérature sur les TCG nous retenons les conclusions suivantes :

- Les TCG sont des tumeurs osseuses habituellement bénignes et relativement rares, dont les principales caractéristiques sont l'évolution tout à fait imprévisible, la propension à la récurrence et la métastase pulmonaire.
- Elles touchent essentiellement l'adulte jeune de sexe féminin, et elles atteignent de préférence l'extrémité métaphyso-épiphysaire des os longs.
- Cliniquement, elle a une expression locale se résumant en une douleur et tuméfaction de la région atteinte voire une fracture pathologique.
- Ainsi, la radiographie suspecte le diagnostic devant une image ostéolytique, de siège épiphyso-métaphysaire avec une corticale respectée le plus souvent mais peut-être soufflée, et établit des classifications pronostiques.
- L'étude histologique; de la biopsie ou de la pièce opératoire, confirme le diagnostic en montrant des cellules géantes au sein des cellules mononuclées.
- La chirurgie constitue un pilier dans le traitement des TCG
- Sans aucun doute, le denosumab permet aux patients en phase terminale ou non résecable La GCTB, une option de traitement. Une avancée majeure de la le traitement de la GCTB est l'inclusion de patients qui ne sont pas candidats pour la chirurgie intralésionnelle. Offrir de meilleurs résultats fonctionnels et la qualité de vie pour tous les patients de la devrait être l'objectif ultime.

- Toutefois, le profil des risques par rapport aux avantages des options pharmacologiques est complexe et demandant plus de données.
- Ille dénosumab est un antagoniste de haute affinité remarquablement efficace dans la GCTB. Le traitement au denosumab inhibe effectivement le renouvellement des os, mais il faut également assurer un contrôle des symptômes et des tumeurs.
- En résumé, il faut envisager d'inclure 3 à 4 mois d'une dose de 120 mg1 de dénosumab néoadjuvant dans les protocoles de traitement multidisciplinaire des patients atteints de GCTB à un stade avancé.
- Le but de cette thérapie devrait être de faciliter les interventions chirurgicales ultérieures, en rendant le curetage ou les résections simples.
- La GCTB non récupérable reste toutefois le sujet d'intérêt en ce qui concerne le traitement chronique par le dénosumab. Les questions du dosage optimal, de l'étendue de la thérapie et des intervalles entre les prises de médicaments restent à déterminer. Même si de futures études sont en cours et permettront d'élucider des réponses importantes, le dénosumab restera au premier plan de la gestion de la GCTB.



Résumés

Résumé

Titre : Traitement des Tumeurs à cellules géantes de l'os par le Denosumab : études de cas

Auteur : ZEKHNINI Ali

Mots clés : Tumeurs à cellules géantes, traitement médical, Denosumab, RANK/RANKL

Dans ce travail nous rapportons 4 observations des TCG ayant été traitées par le Dénosumab au sein de l'Institut National d'Oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah de Rabat sur une période de 4 ans.

Le but de cette étude rétrospective est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques de cette tumeur sous traitement par Dénosumab afin d'évaluer son efficacité en regard du traitement traditionnel : la chirurgie.

L'âge des patients varie entre 16 et 43 ans, avec une prédominance féminine (3 femmes et 1 homme avec un âge moyen de 33 ans). La tumeur est localisée au niveau du genou dans 2 cas, une au poignet et une au sacrum.

Cliniquement : elle se manifeste par une douleur associée ou non à une tuméfaction de la région atteinte voire une fracture pathologique.

Radiologiquement, tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie standard, qui nous a permis d'évoquer le diagnostic dans tous les cas. Alors que la TDM a été réalisée pour tous les patients, elle a permis de mieux apprécier l'extension locorégionale.

La tumeur a été confirmée histologiquement dans tous les cas, et nous avons trouvé une corrélation entre le stade radiologique et l'aspect histologique.

Un contrôle clinique, biologique, est radiologique régulier a été réalisé pour le suivi des patients.

La TCG reste une tumeur rare, qui touche surtout la femme jeune avec une localisation préférentielle au niveau du genou, son diagnostic repose sur la triple confrontation : clinique, radiologique et anatomo-pathologique, son traitement est essentiellement chirurgical. Mais cette tumeur pose des problèmes évolutifs par sa propension à la récurrence, d'où la nécessité d'un traitement plus efficace.

Abstract

Title : CGT treated with Denosumab : case of study.

Author: ZEKHNINI Ali

Keywords: giant cell tumours, medical treatment, Denosumab, RANKL, RANK.

In this work we report 4 observations of CGT treated with Denosumab at the National institute of oncology Sidi Mohamed BenAbdellah of Rabat over a 4 years period.

The goal of this retrospective study is to study the epidemiologic characteristics, private clinic and radiological of this tumour and to evaluate the medical method of treatment with Denosumab in regards with the traditional treatment : surgery .

The age of the patients varies between 16 and 43 years, with female prevalence (3 women and 1 man with 33 years an average age). The tumor is localized on the level of the knee in 2 cases, one in wrist , and one in the sacrum.

Clinically; it appears by a pain associated or not with a tumefaction with the area reached and even with a pathological fracture.

Radiologically, all patients profited from a standard radiography, which enabled us to evoke the diagnosis in 100 % these cases. the CT was carried out in our 4 cases, it made it possible to better appreciate the loco- regional extension.

The tumor was confirmed histologically in all the cases, and we found a correlation between the radiological stage and the histological aspect.

A regular clinical, biological and radiological control has been carried out for the follow-up of the patients.

The TCG remains a rare tumor, which touches especially the young woman with a preferential localization on the level of the knee, its diagnosis rests on triple confrontation: clinical , radiological the and anatomy- pathological one, its treatment is primarily surgical. But it's a tumor that poses evolutionary problems by its propensity to recurrence , hence the necessity of a more effective treatment

ملخص

العنوان: معالجة أورام الخلايا العملاقة في العظام بالدنوسوماب: دراسة حالات

الكاتب: الزخيني علي

الكلمات الأساسية: أورام خلايا عملاقة, العلاج الطبي , الدنوسوماب

لقد استعرضنا في هذه الدراسة 4 حالات أورام خلايا عملاقة، تم حصرها لمدة 4 سنوات في المعهد الوطني للأنكولوجيا سيدي محمد بن عبد الله بالرباط.

الهدف من دراستنا الاستعادية هو استعراض الخصائص الوبائية، والسريرية والمظاهر الإشعاعية لهذا الورم، الذي عولج بالدنوسوماب و اختبار مدى فعالية هذا العلاج ومقارنته بالعلاج التقليدي: الجراحة.

لوحظ أن هناك ارتفاع الإصابة في صفوف المرضى من جنس الاناث (3 اناث مقابل ذكر واحد) و قد تراوح سن المرضى ما بين 16 و43 سنة بمعدل حدد في 33 سنة.

تمركز الورم على مستوى الركبة لمرضين، بينما سجلت حالة على مستوى الرسغ، وحالة واحدة على مستوى العجز.

يعاني المرضى غالبا من ألم مصحوب أو لا بتورم الجهة المصابة، وأحيانا من كسر مرضي.

أنجز التصوير الإشعاعي المعياري في كل الحالات، وقد مكنتنا من التشخيص بالنسبة لكل الحالات. في حين أن التصوير المقطعي أنجز لتحديد الامتداد المحلي والاقليمي للورم.

الدراسة التشريحية أثبتت وجود المرض بالنسبة لكل الحالات. ولقد لوحظ وجود توافق بين الجانبين الإشعاعي والتشريحي.

تبقى الأورام ذات الخلايا العملاقة نادرة وتصيب المرأة الشابة خاصة، مع تمركز تفضيلي على مستوى الركبة، تشخيصها يعتمد على مقارنة بين المعطيات السريرية والإشعاعية والتشريحية وعلاجها جراحي بالأساس، لكن مشكلتها تكمن في ميلها الشديد لتتكرر، ومنه ضرورة إيجاد علاج أكثر فعالية.



Bibliographie

- [1]. A. Dubory, G. Missenard, C. Vincent, and C. Court, ‘Nouvelle stratégie thérapeutique des tumeurs à cellules géantes et des lésions histologiquement apparentées. Intérêt du dénosumab. À propos de 8 cas. Résultats préliminaires’, *Rev. Chir. Orthopédique Traumatol.*, vol. 101, no. 7, Supplement, p. S183, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.rcot.2015.09.110.
- [2]. S. Y. Kim, H. G. Ok, C. Birkenmaier, and K. H. Kim, ‘Can denosumab be a substitute, competitor, or complement to bisphosphonates?’, *Korean J. Pain*, vol. 30, no. 2, pp. 86–92, Apr. 2017, doi: 10.3344/kjp.2017.30.2.86.
- [3]. ‘Aurélié Gallois. Étude Clinique Rétrospective Des Ostéochimionécroses Des Maxillaires Induite Par Le Dénosumab. Sciences Du Vivant [Q-Bio]. 2017. Hal-01932026’.
- [4]. ‘Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance -CT012015033 10/04/2015 Direction de la Surveillance Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance Dr. Patrick’.
- https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/55d1a705f4e53f7e1e87e3bd1f841d55.pdf.
- [5]. S. Zaheer, M. LeBoff, and E. M. Lewiecki, ‘Denosumab for the treatment of osteoporosis’, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 11, no. 3, pp. 461–470, Mar. 2015, doi: 10.1517/17425255.2015.1000860.
- [6]. J. Cassinello Espinosa, A. González Del Alba Baamonde, F. Rivera Herrero, E. Holgado Martín, and SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology), ‘SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours’, *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.*, vol. 14, no. 7, pp. 505–511, Jul. 2012, doi: 10.1007/s12094-012-0832-0.

- [7]. 'Https://Www.Pinterest.Com/Pin/751186412828866815/'. .
- [8]. 'Http://Www.Medecine.Upstlse.Fr/Pcem2/Semiologie/Doc/Physiologie_Tissu_Osseux_2013.P df'. .
- [9]. 'Https://Bio.m2osw.Com/Gcartable/Osstruct.Htm'. .
- [10]. J. Desoutter, R. Mentaverri, M. Brazier, and S. Kamel, 'Le remodelage osseux normal et pathologique', *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, no. 446, pp. 33–42, Nov. 2012, doi: 10.1016/S1773-035X(12)71733-1.
- [11]. Vinciane TOPPETS, PASTORET V., ANTOINE N., DESSY C., and GABRIEL A., 'Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux.' 2004.
- [12]. 'Https://Biologywise.Com/Structure-Function-Of-Proteoglycans'. .
- [13]. P. Bianco, L. W. Fisher, M. F. Young, J. D. Termine, and P. G. Robey, 'Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues', *Calcif. Tissue Int.*, vol. 49, no. 6, pp. 421–426, Nov. 1991, doi: 10.1007/BF02555854.
- [14]. D. Heinegård and Å. Oldberg, 'Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules', *FASEB J.*, vol. 3, no. 9, pp. 2042–2051, 1989, doi: 10.1096/fasebj.3.9.2663581.
- [15]. S. Araki *et al.*, 'Parathyroid Hormone Regulation of the Human Bone Sialoprotein Gene Transcription Is Mediated Through Two cAMP Response Elements', *J. Cell. Biochem.*, vol. 106, pp. 618–25, Mar. 2009, doi: 10.1002/jcb.22039.
- [16]. 'Bone Sialoprotein - PubMed'.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759428/> (accessed Jul. 11, 2020).

- [17]. Y. Nakayama *et al.*, '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', *J. Cell. Physiol.*, vol. 208, no. 2, pp. 326–335, 2006, doi: 10.1002/jcp.20664.
- [18]. 'Prostaglandin E2 Stimulates Bone Sialoprotein (BSP) Expression through cAMP and Fibroblast Growth Factor 2 Response Elements in the Proximal Promoter of the Rat BSP Gene'. <https://www.jbc.org/content/278/31/28659.abstract?related-urls=yes&legid=jbc;278/31/28659> (accessed Jul. 11, 2020).
- [19]. M. Mezawa *et al.*, 'Regulation of human bone sialoprotein gene transcription by platelet-derived growth factor-BB', *Gene*, vol. 435, no. 1, pp. 80–87, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.gene.2008.12.020.
- [20]. 'Bone Sialoprotein - B. Ganss, R.H. Kim, J. Sodek, 1999'. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/10454411990100010401> (accessed Jul. 11, 2020).
- [21]. 'The Expression of Osteoprotegerin and RANK Ligand and the Support of Osteoclast Formation by Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated - PubMed'. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11108292/> (accessed Jul. 11, 2020).
- [22]. C. J. Jr, G. R, K. Rr, and B. Mj, 'Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: implications for distraction osteogenesis.', *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 90, no. 2, pp. 147–154, Aug. 2000, doi: 10.1067/moe.2000.107531.

- [23]. K. Suga *et al.*, ‘Interleukin-11 Induces Osteoblast Differentiation and Acts Synergistically with Bone Morphogenetic Protein-2 in C3H10T1/2 Cells’, <https://home.liebertpub.com/jir>, Sep. 2001. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/107999001753124435> (accessed Jul. 11, 2020).
- [24]. ‘Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter1 Basic Science Of Bone. P 007’ . .
- [25]. ‘FAWCETT D.W. Bone. In: Fawcett D.W., A Textbook Of Histology. Chapman & Hall : New York, 1994, 194-233’.
- [26]. ‘Musculoskeletal System. In: Stevens A., Lowe J., Histology. Gower Medical Publishing : London, 1992, 226-248.’
- [27]. ‘[https://Docplayer.Fr/21004808-Morphologie-Croissance-Et-Remaniement-Du-Tissu- Osseux.Html](https://Docplayer.Fr/21004808-Morphologie-Croissance-Et-Remaniement-Du-Tissu-Osseux.Html)’ . .
- [28]. ‘<https://Www.Aquaportail.Com/Definition-12860-Cellule-Osteogenique.Html>’ . .
- [29]. ‘<https://Www.Aquaportail.Com/Definition-11931-Osteocyte.Html>’ . .
- [30]. ‘Le Tissu Osseux: Histologie Etude Des Tissus. Professeur Daniel Seigneurin Année Universitaire 2010/2011 Université Joseph Fourier De Grenoble.’
- [31]. ‘Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). Le Remodelage Osseux Normal et Pathologique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(446), 33–42.’
- [32]. ‘Lafage-Proust M.-H. Ostéodystrophie Rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur,14-275-A-10, 2008.’

- [33]. 'La Voie OPG/ RANK/RANKL : Une Belle Histoire. 21e Congrès De Français De Rhumatologie (Paris): 14-17 Décembre 2008. [Http://Www.Jim.Fr](http://www.jim.fr)'.
- [34]. 'Https://Public.Larhumatologie.Fr/Remodelage-Ou-Renouvellement-Osseux'. [Https://Public.Larhumatologie.Fr/Remodelage-Ou-Renouvellement-Osseux](https://Public.Larhumatologie.Fr/Remodelage-Ou-Renouvellement-Osseux).
- [35]. 'Serge Ferrari. Remodelage Osseux : Nouvelles Approches Thérapeutiques. Rev Med Suisse 2009; Volume 5. 1325-1328.'
- [36]. 'Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study - The Lancet Oncology'. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70010-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70010-3/fulltext) (accessed Jul. 11, 2020).
- [37]. 'Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP (2006) Giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 29(1):96–99'.
- [38]. G. Luengo-Alonso, M. Mellado-Romero, S. Shemesh, L. Ramos-Pascua, and J. Pretell-Mazzini, 'Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature', *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, vol. 139, no. 10, pp. 1339–1349, Oct. 2019, doi: 10.1007/s00402-019-03167-x.
- [39]. 'Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef ; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P74 2015'.
- [40]. 'S.Semlali Et Al. Les Tumeurs A Cellules Géantes De l'os. Feuillet De Radiologie 2012;52:131-146.'

- [41]. 'Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 319.'
- [42]. '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.'
- [43]. 'Purohit S, Pardiwala DN. Imaging Of Giant Cell Tumor Of Bone. Indian J Orthop 2007; 41: 91-6.'
- [44]. 'Lesley-Ann G, MBBS, FRCR. Giant Cell Tumor 2007J Nucl Med 1986; 27: 329-38.'
- [45]. '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.'
- [46]. 'Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter9. Bone-Forming Bone Tumors And Tumor-Like Lesionsp 320'.
- [47]. 'Pr Abelmajid El Mrini ; Pr Alaoui Lamrani Youssef; Diagnostic Des Tumeurs Osseuses P47 2015'.
- [48]. 'Forest M. Les Tumeurs Osseuses De l'appareil Locomoteur. Paris : Shering-Plough,1994:791-798'.
- [49]. M. M. Malawer, J. Bickels, I. Meller, R. G. Buch, R. M. Henshaw, and Y. Kollender, 'Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study', *Clin. Orthop.*, no. 359, pp. 176–188, Feb. 1999, doi: 10.1097/00003086-199902000-00019.
- [50]. 'Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant Cell Tumors Treated By Cryosurgery. J Bone J Surg, Am 1973 ; 55:1633-1644.'

- [51]. C. G. Nelson, E. C. Krishnan, and J. R. Neff, 'Orthopaedic Pathology Third Edition. Vincent J. Vigorita MD. Chapter 6. Bone Cysts And Giant-Cell Tumor P 332', *Med. Phys.*, vol. 13, no. 4, pp. 462–468, Aug. 1986, doi: 10.1118/1.595852.
- [52]. 'Chiron P. Le point sur les allogreffes et les substituts osseux. Table ronde du GESTO 1997.1999'.
- [53]. W. J. Maloney, L. M. Vaughan, H. H. Jones, J. Ross, and D. A. Nagel, 'Benign Metastasizing Giant-Cell Tumor of Bone: Report of Three Cases and Review of the Literature', *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 243, pp. 208–215, Jun. 1989.
- [54]. W. E. Shiels and J. L. Mayerson, 'Percutaneous doxycycline treatment of aneurysmal bone cysts with low recurrence rate: a preliminary report', *Clin. Orthop.*, vol. 471, no. 8, pp. 2675–2683, Aug. 2013, doi: 10.1007/s11999-013-3043-2.
- [55]. B. K. Sanjay, F. J. Frassica, D. A. Frassica, K. K. Unni, R. A. McLeod, and F. H. Sim, 'Treatment of giant-cell tumor of the pelvis', *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 75, no. 10, pp. 1466–1475, Oct. 1993, doi: 10.2106/00004623-199310000-00007.
- [56]. M. A. Tucker *et al.*, 'Bone Sarcomas Linked to Radiotherapy and Chemotherapy in Children', *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 10, pp. 588–593, Sep. 1987, doi: 10.1056/NEJM198709033171002.
- [57]. R. E. Leggon, R. Zlotecki, J. Reith, and M. T. Scarborough, 'Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature', *Clin. Orthop.*, no. 423, pp. 196–207, Jun. 2004, doi: 10.1097/01.blo.0000128643.38390.07.

- [58]. K. B. Farrell, A. Karpeisky, D. H. Thamm, and S. Zinnen, 'Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting', *Bone Rep.*, vol. 9, pp. 47–60, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.bonr.2018.06.007.
- [59]. B. Frediani *et al.*, 'Clodronate in the management of different musculoskeletal conditions', *Minerva Med.*, vol. 109, no. 4, pp. 300–325, Aug. 2018, doi: 10.23736/S0026-4806.18.05688-4.
- [60]. S. Bernardi, M. Di Girolamo, S. Necozone, M. A. Continenza, and T. Cutilli, 'Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaws, literature review and 5 years of experience', *Musculoskelet. Surg.*, vol. 103, no. 1, pp. 47–53, Apr. 2019, doi: 10.1007/s12306-018-0548-6.
- [61]. 'anesan K, Roane D.Statpearls . Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2019-2019 Sep 30'.
- [62]. S. Otto, C. Pautke, T. Van den Wyngaert, D. Niepel, and M. Schiødt, 'Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases', *Cancer Treat. Rev.*, vol. 69, pp. 177–187, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.
- [63]. K. Miller, G. G. Steger, D. Niepel, and D. Lüftner, 'Harnessing the potential of therapeutic agents to safeguard bone health in prostate cancer', *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, vol. 21, no. 4, pp. 461–472, 2018, doi: 10.1038/s41391-018-0060-y.
- [64]. L. F. Tse, K. C. Wong, S. M. Kumta, L. Huang, T. C. Chow, and J. F. Griffith, 'Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study', *Bone*, vol. 42, no. 1, pp. 68–73, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.bone.2007.08.038.
- [65]. S. R. Cummings *et al.*, 'Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 8, pp. 756–765, Aug. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0809493.

- [66]. R. Rizzoli, U. Yasothan, and P. Kirkpatrick, 'Denosumab', *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 8, pp. 591–592, Aug. 2010, doi: 10.1038/nrd3244.
- [67]. N. Janjan, 'Bone metastases: approaches to management', *Semin. Oncol.*, vol. 28, no. 4 Suppl 11, pp. 28–34, Aug. 2001, doi: 10.1016/s0093-7754(01)90229-5.
- [68]. R. von Moos, L. Costa, C. I. Ripamonti, D. Niepel, and D. Santini, 'Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain', *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 71, pp. 80–94, 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.021.
- [69]. 'S. Ferrari. Remodelage Osseux : Nouvelles Approches Thérapeutiques. Revue Médicale Suisse – Wwww.Revmed.Ch – 10 Juin 2009'.
- [70]. M. Austin *et al.*, 'Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures', *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 3, pp. 687–693, Mar. 2012, doi: 10.1002/jbmr.1472.
- [71]. M. R. McClung *et al.*, 'Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis', *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 211–218, Jan. 2012, doi: 10.1002/jbmr.536.
- [72]. D. Kajiwara *et al.*, 'Denosumab for Treatment of a Recurrent Cervical Giant-Cell Tumor', *Asian Spine J.*, vol. 10, no. 3, pp. 553–557, Jun. 2016, doi: 10.4184/asj.2016.10.3.553.
- [73]. T. min You, K.-H. Lee, S.-H. Lee, and W. Park, 'Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics', *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 120, no. 5, pp. 548–553, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.017.

- [74]. A. Ezra and G. Golomb, 'Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption', *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 42, no. 3, pp. 175–195, Aug. 2000, doi: 10.1016/s0169-409x(00)00061-2.
- [75]. H. Fleisch, *Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient*. Elsevier, 2000.
- [76]. N. Ohga, Y. Yamazaki, K. Tsuboi, and Y. Kitagawa, '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. Berl. Ger. 1985*, vol. 46, no. 7, pp. 621–626, Aug. 2015, doi: 10.3290/j.qi.a33528.
- [77]. K. H. Taylor, L. S. Middlefell, and K. D. Mizen, 'Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy', *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 48, no. 3, pp. 221–223, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.030.
- [78]. J. Malan, K. Ettinger, E. Naumann, and O. R. Beirne, 'The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws', *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 114, no. 6, pp. 671–676, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.439.
- [79]. R. R. Goldenberg, C. J. Campbell, and M. Bonfiglio, 'Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases', *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 52, no. 4, pp. 619–664, Jun. 1970.
- [80]. S. Zhang, J. Zhang, and X. Wang, 'Comparison of tumor curettage and resection for treatment of giant cell tumor of the bone around the knee joint', *Pak. J. Med. Sci.*, vol. 32, no. 3, pp. 662–666, 2016, doi: 10.12669/pjms.323.9654.

- [81]. A. F. Kamal, E. L. Simbolon, Y. Prabowo, and E. U. Hutagalung, ‘Wide resection versus curettage with adjuvant therapy for giant cell tumour of bone’, *J. Orthop. Surg. Hong Kong*, vol. 24, no. 2, pp. 228–231, 2016, doi: 10.1177/1602400221.
- [82]. L. Huang, J. Xu, D. J. Wood, and M. H. Zheng, ‘Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation’, *Am. J. Pathol.*, vol. 156, no. 3, pp. 761–767, Mar. 2000, doi: 10.1016/s0002-9440(10)64942-5.
- [83]. D. Thomas *et al.*, ‘Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study’, *Lancet Oncol.*, vol. 11, no. 3, pp. 275–280, Mar. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.
- [84]. S. Chawla *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.*, vol. 14, no. 9, pp. 901–908, Aug. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
- [85]. C. L. Gaston *et al.*, ‘Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone’, *Clin. Sarcoma Res.*, vol. 6, no. 1, p. 15, Sep. 2016, doi: 10.1186/s13569-016-0056-0.
- [86]. ‘Tomeno. B, Forest. M. Tumeurs à cellules géantes. Cahiers d’enseignement de la SOFCOT. Conférences d’enseignement 1999. 31-50’.
- [87]. ‘Chagnon. S, Vallée. C, Blery. M et Chevrot. A.Tumeur à cellules géantes.Encyclo. Méd. Chir. Radiodiagnostic, 31488 A10, 1992, 12p.’
- [88]. ‘Turcotte. RE, Isler. M et Doyon. J.Tumeur à cellules géantes.EMC. Appareil locomoteur 14-772, 2001,10 p.’

- [89]. ‘Salig .Y, Yildiz .Y, Karakas .A, Ogut .H, Erekul .S. Giant cell tumor of bone. *Bull hosp jt Dis* 199; 58, 2: 98-104.’
- [90]. H. W. Sung, D. P. Kuo, W. P. Shu, Y. B. Chai, C. C. Liu, and S. M. Li, ‘Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients’, *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 64, no. 5, pp. 755–761, Jun. 1982.
- [91]. ‘Vinh. T.S, Tomeno .B. Tumeurs à cellules géantes. Conférences d’enseignement de la SO.F.C.OT, 1990 : 253-65.’
- [92]. J. L. Beebe-Dimmer, K. Cetin, J. P. Fryzek, S. M. Schuetze, and K. Schwartz, ‘The epidemiology of malignant giant cell tumors of bone: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (1975-2004)’, *Rare Tumors*, vol. 1, no. 2, p. e52, Dec. 2009, doi: 10.4081/rt.2009.e52.
- [93]. E. M. Lewiecki, ‘Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis’, *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 26, no. 12, pp. 2807–2812, Dec. 2010, doi: 10.1185/03007995.2010.533651.
- [94]. ‘Campanacci .M, Baldini .N, Boriani .S. Recurrence of giant cell tumor of bone after the use of cement. *J. Bone. Joint Surg.* 1998, 80-B : 370-2.’
- [95]. ‘Derrem. S. Tumeur à cellules géantes à propos de 21 cas. Thèse Med Casa ; 1993; 81.’
- [96]. ‘Alkoztiti. S. Les tumeurs à cellules géantes du genou : à propos de 7 cas. Thèse N° 287, 1998. Casablanca.’
- [97]. ‘Ettaib .A. L’apport de l’imagerie dans les tumeurs à cellules géantes. Thèse N° 97, 2000. Casablanca.’

- [98]. Y. Saglik, Y. Yildiz, A. Karakas, H. Ogüt, and S. Ereku, 'Giant cell tumor of bone', *Bull. Hosp. Jt. Dis. N. Y. N*, vol. 58, no. 2, pp. 98–104, 1999.
- [99]. U. Quint, 'Recurrence of giant-cell tumour of bone after the use of cement', *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 80, p. 370, Mar. 1998, doi: 10.1302/0301-620X.80B2.0800370.
- [100]. R. Méary, R. M. d'Aubigné, B. Tomeno, and L. Sedel, '[Giant cell tumors. Follow-up of 85 cases. Clinical experiences of the Department of Orthopedics at the Cochin Hospital]', *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, vol. 61, no. 5, pp. 391–413, Aug. 1975.
- [101]. 'Afifi. M. TCG de l'os. Thèse Med; Rabat 1991. 384.'
- [102]. 'Mellouki. I. Le traitement des TCG à propos de 31 cas. Thèse n° 345 Med; Casa 2001.'
- [103]. 'Indication et résultat du curetage-comblement dans le traitement des TCG bénignes des membres. Thèse Med Paris , 1994, université René Descarts.'
- [104]. K. E. Dreinhöfer, A. Rydholm, H. C. Bauer, and A. Kreicbergs, 'Giant-cell tumours with fracture at diagnosis. Curettage and acrylic cementing in ten cases', *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 77, no. 2, pp. 189–193, Mar. 1995.
- [105]. D. Refai, G. P. Dunn, and P. Santiago, 'Giant cell tumor of the thoracic spine: case report and review of the literature', *Surg. Neurol.*, vol. 71, no. 2, pp. 228–233; discussion 233, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.surneu.2007.07.056.
- [106]. B. K. Sanjay, F. H. Sim, K. K. Unni, R. A. McLeod, and R. A. Klassen, 'Giant-cell tumours of the spine', *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 75, no. 1, pp. 148–154, Jan. 1993.

- [107]. D. Moher *et al.*, ‘Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement’, *Syst. Rev.*, vol. 4, no. 1, p. 1, Jan. 2015, doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- [108]. T. Goldschlager *et al.*, ‘Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm?’, *J. Neurosurg. Spine*, vol. 22, no. 5, pp. 526–533, May 2015, doi: 10.3171/2014.10.SPINE13937.
- [109]. J. Martin-Broto *et al.*, ‘Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study’, *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 53, no. 9, pp. 1173–1179, Sep. 2014, doi: 10.3109/0284186X.2014.910313.
- [110]. M. Da, B. G, S. G, C. Da, F. A, and C. R, ‘Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series’, *World journal of surgical oncology*, Nov. 04, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809843/> (accessed Jul. 25, 2020).
- [111]. E. Palmerini *et al.*, ‘Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long?’, *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 76, pp. 118–124, 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.
- [112]. P. D. Roitman, F. Jauk, G. L. Farfalli, J. I. Albergo, and L. A. Aponte-Tinao, ‘Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls’, *Hum. Pathol.*, vol. 63, pp. 89–97, 2017, doi: 10.1016/j.humpath.2017.02.008.
- [113]. T. Ueda *et al.*, ‘Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial’, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 10, pp. 2149–2154, Oct. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv307.

- [114]. P. Rutkowski *et al.*, ‘Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone’, *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 2860–2868, Sep. 2015, doi: 10.1245/s10434-015-4634-9.
- [115]. ‘Full article: Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone in Norway: results from a nationwide cohort’. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2016.1278305> (accessed Jul. 25, 2020).
- [116]. S. Chawla *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.*, vol. 14, no. 9, pp. 901–908, Aug. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
- [117]. F. Traub *et al.*, ‘Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone’, *Eur. J. Cancer*, vol. 59, pp. 1–12, May 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
- [118]. A. Dubory, G. Missenard, J. Domont, and C. Court, ‘Interest of Denosumab for the Treatment of Giant-cells Tumors and Aneurysmal Bone Cysts of the Spine. About Nine Cases’, *Spine*, vol. 41, no. 11, Jun. 2016, doi: 10.1097/BRS.0000000000001350.
- [119]. M. A. Deveci, S. Paydaş, G. Gönlüşen, C. Özkan, Ö. S. Biçer, and M. Tekin, ‘Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: Prospective study of 14 cases’, *Acta Orthop. Traumatol. Turc.*, vol. 51, no. 1, pp. 1–6, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.aott.2016.03.004.

- [120]. M. Alothman, W. Althobaity, Y. Asiri, S. Alreshoodi, K. Alismail, and M. Alshaalan, 'Giant cell tumor of bone following denosumab treatment: assessment of tumor response using various imaging modalities', *Insights Imaging*, vol. 11, no. 1, Art. no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13244-020-00845-y.
- [121]. D. G. Branstetter *et al.*, 'Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone', *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 18, no. 16, pp. 4415–4424, Aug. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578.
- [122]. B. Rekhi *et al.*, 'Clinicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India', *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 157–164, Jan. 2017, doi: 10.1007/s12253-016-0123-0.
- [123]. J. Wojcik *et al.*, 'Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone Exhibits Morphologic Overlap With Malignant Giant Cell Tumor of Bone', *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 40, no. 1, pp. 72–80, Jan. 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000506.
- [124]. A. Borkowska *et al.*, 'Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone', *Oncol. Lett.*, vol. 12, no. 6, pp. 4312–4318, Dec. 2016, doi: 10.3892/ol.2016.5246.
- [125]. K. E. Erdogan, M. A. Deveci, S. Paydas, and G. Gonlusen, 'Morphologic evaluation of the effect of denosumab on giant cell tumors of bone and a new grading scheme', *Pol. J. Pathol.*, vol. 67, no. 4, pp. 392–397, 2017, doi: 10.5114/pjp.2016.65873.

- [126]. I. Girolami *et al.*, ‘Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series’, *J. Clin. Pathol.*, vol. 69, no. 3, pp. 240–247, Mar. 2016, doi: 10.1136/jclinpath-2015-203248.
- [127]. Z. Gao *et al.*, ‘Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement’, *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 15, Oct. 2014, doi: 10.1186/1471-2474-15-330.
- [128]. L. van der Heijden, M. A. J. van de Sande, A. C. Heineken, M. Fiocco, R. G. H. H. Nelissen, and P. D. S. Dijkstra, ‘Mid-term outcome after curettage with polymethylmethacrylate for giant cell tumor around the knee: higher risk of radiographic osteoarthritis?’, *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 95, no. 21, p. e159, Nov. 2013, doi: 10.2106/JBJS.M.00066.
- [129]. J. Benevenia *et al.*, ‘Supplemental Bone Grafting in Giant Cell Tumor of the Extremity Reduces Nononcologic Complications’, *Clin. Orthop.*, vol. 475, no. 3, pp. 776–783, Mar. 2017, doi: 10.1007/s11999-016-4755-x.
- [130]. W. Teng *et al.*, ‘Bone combined cement grafting in giant cell tumor around the knee reduces mechanical failure’, *Int. Orthop.*, vol. 43, no. 2, pp. 475–482, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00264-018-3939-2.
- [131]. A. H. Kivioja *et al.*, ‘Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years’, *Acta Orthop.*, vol. 79, no. 1, pp. 86–93, Feb. 2008, doi: 10.1080/17453670710014815.
- [132]. Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren *et al.*, ‘Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy’, *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 90, no. 5, pp. 1060–1067, May 2008, doi: 10.2106/JBJS.D.02771.

- [133]. H. Algawahmed, R. Turcotte, F. Farrokhyar, and M. Ghert, ‘High-Speed Burring with and without the Use of Surgical Adjuvants in the Intralesional Management of Giant Cell Tumor of Bone: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Sarcoma*, vol. 2010, 2010, doi: 10.1155/2010/586090.
- [134]. M. Balke *et al.*, ‘Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases’, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 134, no. 9, pp. 969–978, Sep. 2008, doi: 10.1007/s00432-008-0370-x.
- [135]. F. M. Klenke, D. E. Wenger, C. Y. Inwards, P. S. Rose, and F. H. Sim, ‘Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence’, *Clin. Orthop.*, vol. 469, no. 2, pp. 591–599, Feb. 2011, doi: 10.1007/s11999-010-1501-7.
- [136]. T. Brodowicz, M. Hemetsberger, and R. Windhager, ‘Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone’, *Future Oncol.*, vol. 11, no. 13, pp. 1881–1894, Jul. 2015, doi: 10.2217/fon.15.94.
- [137]. K. Fizazi *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 10, pp. 1564–1571, Apr. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.2146.
- [138]. W. C. Dougall and M. Chaisson, ‘The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases’, *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 25, no. 4, pp. 541–549, Dec. 2006, doi: 10.1007/s10555-006-9021-3.
- [139]. P. J. Bekker *et al.*, ‘A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women’, *J. Bone Miner. Res.*, vol. 20, no. 12, pp. 2274–2282, 2005, doi: 10.1359/jbmr.2005.20.12.2274.

- [140]. A. Lipton *et al.*, ‘Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases’, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 28, pp. 4431–4437, Oct. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.11.8604.
- [141]. G. K. Ellis *et al.*, ‘Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer’, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 30, pp. 4875–4882, Oct. 2008, doi: 10.1200/JCO.2008.16.3832.
- [142]. M. R. Smith *et al.*, ‘Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 8, pp. 745–755, Aug. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0809003.
- [143]. L. Huang, J. Xu, D. J. Wood, and M. H. Zheng, ‘Gene Expression of Osteoprotegerin Ligand, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of NF- κ B in Giant Cell Tumor of Bone: Possible Involvement in Tumor Cell-Induced Osteoclast-Like Cell Formation’, *Am. J. Pathol.*, vol. 156, no. 3, pp. 761–767, Mar. 2000, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64942-5.
- [144]. D. M. Thomas, ‘RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone’, *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 24, no. 4, pp. 397–403, Jul. 2012, doi: 10.1097/CCO.0b013e328354c129.
- [145]. A. López-Pousa, J. M. Broto, T. Garrido, and J. Vázquez, ‘Giant cell tumour of bone: new treatments in development’, *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 17, no. 6, pp. 419–430, Jun. 2015, doi: 10.1007/s12094-014-1268-5.
- [146]. S. Chawla *et al.*, ‘Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study’, *Lancet Oncol.*, vol. 20, no. 12, pp. 1719–1729, Dec. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.

- [147]. C. P. Y. Lau, L. Huang, K. C. Wong, and S. M. Kumta, ‘Comparison of the anti-tumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone’, *Connect. Tissue Res.*, vol. 54, no. 6, pp. 439–449, Nov. 2013, doi: 10.3109/03008207.2013.848202.
- [148]. I. W. Y. Mak, N. Evaniew, S. Popovic, R. Tozer, and M. Ghert, ‘A Translational Study of the Neoplastic Cells of Giant Cell Tumor of Bone Following Neoadjuvant Denosumab’, *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 96, no. 15, p. e127, Aug. 2014, doi: 10.2106/JBJS.M.01332.
- [149]. A. Agarwal *et al.*, ‘Denosumab Chemotherapy for Recurrent Giant-Cell Tumor of Bone: A Case Report of Neoadjuvant Use Enabling Complete Surgical Resection’, *Case Rep. Oncol. Med.*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/496351.
- [150]. S. Oguro *et al.*, ‘Giant Cell Tumors of the Bone: Changes in Image Features after Denosumab Administration’, *Magn. Reson. Med. Sci. MRMS Off. J. Jpn. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 17, no. 4, pp. 325–330, Oct. 2018, doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0072.
- [151]. ‘https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf’ . .
- [152]. A. T. Stopeck *et al.*, ‘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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 35, pp. 5132–5139, Dec. 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.

- [153]. K. Fizazi *et al.*, ‘Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study’, *Lancet Lond. Engl.*, vol. 377, no. 9768, pp. 813–822, Mar. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
- [154]. ‘[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)’ . .
- [155]. P. Lesclous, ‘Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire - Recommandations Afssaps 2011’, *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 17, no. 4, Art. no. 4, Nov. 2011, doi: 10.1051/mbcb/2011138.
- [156]. E. Shane *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. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 25, no. 11, pp. 2267–2294, Nov. 2010, doi: 10.1002/jbmr.253.
- [157]. S. Subramanian and M. J. Parker, ‘Atypical femur fractures - Patient characteristics and results of intramedullary nailing for a series of 21 patients’, *Acta Orthop. Belg.*, vol. 82, no. 2, pp. 376–381, Aug. 2016.
- [158]. A. Lipton *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 Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, no. 16, pp. 3082–3092, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.
- [159]. C. Errani *et al.*, ‘Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review’, *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. Orthop. Traumatol.*, vol. 27, no. 2, pp. 205–211, Feb. 2017, doi: 10.1007/s00590-016-1857-9.

- [160]. P. Diz, J. L. López-Cedrún, J. Arenaz, and C. Scully, ‘Denosumab-related osteonecrosis of the jaw’, *J. Am. Dent. Assoc.* 1939, vol. 143, no. 9, pp. 981–984, Sep. 2012, doi: 10.14219/jada.archive.2012.0323.
- [161]. S. L. Ruggiero *et al.*, ‘American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update’, *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 72, no. 10, pp. 1938–1956, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
- [162]. T. L. Aghaloo, A. L. Felsenfeld, and S. Tetradis, ‘Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab’, *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 68, no. 5, pp. 959–963, May 2010, doi: 10.1016/j.joms.2009.10.010.
- [163]. ‘[Http://Www.Grio.Org/Documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.Pdf](http://Www.Grio.Org/Documents/Boite-A-Outils-Osteoporose500-1401218783.Pdf)’ . .
- [164]. M. O’Halloran, N. M. Boyd, and A. Smith, ‘Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases’, *Aust. Dent. J.*, vol. 59, no. 4, pp. 516–519, Dec. 2014, doi: 10.1111/adj.12217.
- [165]. A. Bamias *et al.*, ‘Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors’, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 34, pp. 8580–8587, Dec. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.02.8670.
- [166]. ‘Guillaume B, Chappart D. Ostéonécrose De La Machoire Et Chirurgie Implantaire. Rapport Et Prévention Thérapeutique. Le Chirurgien Dentiste De France 2008; 78; 4552’.

- [167]. 'Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/Fr_FR/Document_Library/EPAR Product_Information/H uman/001120/WC500093526.Pdf' . .
- [168]. R. Bartsch, G. G. Steger, M. Gnant, and R. Ziehermayr, 'Breast Cancer: Rank Ligand Inhibition', *Breast Care*, vol. 5, no. 5, pp. 320–325, Oct. 2010, doi: 10.1159/000321122.
- [169]. M. A. Yassin, A. T. Soliman, V. De Sanctis, M. O. Abdelrahman, E. M. Aziz Bedair, and M. AbdelGawad, 'Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denusomab on beta thalassemia major-induced osteoporosis', *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 4, pp. 546–551, 2014, doi: 10.4103/2230-8210.137516.
- [170]. D. H. Henry *et al.*, 'Randomized, double-blind 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 9, pp. 1125–1132, Mar. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله علم ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 272

سنة : 2020

معالجة أورام الخلايا العملاقة في العظام بالدينوسوماب: دراسة حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد علي الزخيني

المزاد في 22 فبراير 1994 بنانسي (فرنسا)

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : أورام الخلايا العملاقة؛ العلاج الطبي؛ الدنوسوماب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد فؤاد زويديّة

مشرف

أستاذ في علم التشريح الدقيق

عضو

السيد مصطفى محفوظ

عضو

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد أحمد البردوني

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد محمد خرماز

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل