



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



Année: 2020

Thèse N°: 117

EFFICACITE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL  
DES CHONDROSARCOMES, PAR RAPPORT AUX AUTRES  
ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Mohammed Amine EL AFARI

Né le 05 Août 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine

**Mots Clés :** Chondrosarcomes; Traitement chirurgical; Alternatives thérapeutiques

Membres du Jury :

**Monsieur Ahmed EL BARDOUNI**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

**Monsieur Moulay Omar LAMRANI**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

**Monsieur Mustapha MAHFOUD**

Professeur de Traumatologie Orthopédie

**Monsieur Abdellah ABBASSI**

Professeur de Chirurgie Réparatrice et Plastique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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 Etudiantes</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  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

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

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

#### Mars 1994

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

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

#### 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

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

#### 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\*

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

#### Novembre 1997

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

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

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

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. SABBABH 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 HANCI 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. HESSISSEN 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 Avachi 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 Lhousain \*  
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. BJIJOU 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 Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### 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 Moutassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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-Phthisiologie

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 JAUDI Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAIKHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
Pr. ERRGUIG 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 Houada  
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  
Généologie-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.

#### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### PROFESSEURS AGREGES :

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
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 \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	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

# REMERCIEMENTS

***A Monsieur le Professeur EL BARDOUNI Ahmed,***

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.*

***A Monsieur le Professeur LAMRANI M. Omar,***

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et du temps que vous m'avez offert pour en discuter ensemble.*

*Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.*

***A Monsieur le Professeur MAHFOUD Mustapha,***

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

***A Monsieur le Professeur ABBASSI Abdellah,***

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

**DEDICACES**

*Toutes mes pensées ne sauront trouver les mots justes qu'il faut.*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance.*

*Aussi, je dédie simplement ce travail à ma famille, à mes amis.*

*A ma défunte grand-mère bien aimée Aïcha, je te dédis ce travail, toi qui a tenu à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui, qui m'a aimée et protégée, qui m'a inculquée toutes les bonnes valeurs auxquelles j'essaie de rester fidèle, et qui m'a encouragée à entamer ce parcours parce que tu as cru en moi. J'espère que tu es fière de moi de là où tu es.*

*A mon défunt grand-père Ahmed, je ne t'ai certes jamais connu, mais je me sens très proche de toi à travers toutes les histoires qu'on me raconte, et j'espère t'honorer en te dédiant ce travail.*

*A mon défunt grand-père Mohammed, jamais je n'oublierais à quel point tu me rendais fier de ce que je suis. J'espère être à la hauteur de tes attentes.*

*A ma grand-mère Milouda, j'espère te rendre fière.*

*A mon père, mon idole. Sans tes innombrables sacrifices jamais je n'aurais pu devenir l'homme que je suis devenu aujourd'hui. J'espère un jour te ressembler tellement je t'admire, pour ta rigueur, ton intégrité, et toutes tes grandes valeurs que tu as su m'inculquer. J'espère que tu es fier de moi.*

*A ma mère, mon premier amour. Je sais que tu as beaucoup souffert et que je t'en ai fait voir de toutes les couleurs, jamais je n'aurais pu en arriver la sans toi, ton amour, ta tendresse, ton soutien, ta présence, et ta patience. Je sais que je peux être capricieux parfois, la plupart du temps il faut dire, mais tu m'as supportée malgré cela.*

*Ce travail t'est dédié, en guise de reconnaissance, j'espère te rendre fière.*

*A mes frères, je vous aime même si je ne l'exprime pas assez souvent.  
Je vous souhaite réussite et accomplissements dans votre vie...*

*A ma famille maternelle,*

*Faouzia et Souad que je considère comme mes secondes mamans.*

*Mohammed, tu as toujours été mon meilleur ami et allié.*

*Abdelhak « Azizou », tu es le grand frère que je n'ai jamais eu.*

*Abdelmajid, tu es mon idole, le grand professeur que tu es m'as toujours inspiré par sa droiture, sa compétence, et son sens du devoir.*

*Badiaa, Sanae, vous êtes les sœurs que je n'ai jamais eu, à qui j'ai toujours pu me confier.*

*Mohammed, Ikdam, je ne peux oublier tous les conseils et le soutien que vous m'avez apporté.*

*Je salue également Hanane et Nadia, et tous les petits démons de la famille.*

*Je vous voue beaucoup d'amour et de respect, à chacun d'entre vous, et je vous remercie d'avoir rendu ma vie meilleure, à bien des occasions, et de m'avoir éclairé, et orienté vers le droit chemin.*

*A ma famille paternelle, je vous dédie ce travail.*

*A ma tante Amina et à mon petit cousin Zayd, et à mes cousins Oussama et Hamza, mes partenaires de crime.*

*A ma tante Khadija et à sa famille.*

*A ma tante Fatima, ma maitresse, qui a su faire ressortir le meilleur de l'élève incorrigible que j'étais. Je t'en suis reconnaissant.*

*A mon oncle Abdelhak et à sa famille, je n'oublierais pas nos moments de complicité.*

*A mon grand oncle Moustafa et à sa famille.*

*A ma chérie, Yasmine, my rock, je n'oublierais pas tout ce que tu as fait pour moi, sans ton aide, ton soutien et tes sacrifices, ce travail n'aurait jamais vu le jour. Je t'aime.*

*A mes meilleurs ami Soufiane, Yassine, je n'oublierais jamais tout ce qu'on a enduré ensemble durant ce long parcours, les bonnes et les mauvaises expériences, et je suis reconnaissant de tous nos moments, nos folies.*

*A tous ceux dont je ne citerais pas les noms, mais qui ont contribué à ce travail de près, de loin ou même d'un regard, merci...*

## LISTE DES ABREVIATIONS

- **CHS** : Chondrosarcome
- **MEC** : Matrice extra cellulaire
- **MO** : Microscope Optique
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **CR** : Compte rendu
- **MEM** : Maladie des exostoses multiples
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PTH LH** : Parathyroïd Hormone-Like Hormone
- **CMES** : Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique
- **EMA** : Epithelial Membran Antigen
- **NSE** : Enolase Neuro-spécifique
- **RT-PCR** : Reverse Transcriptase - Réaction en chaine par polymérase
- **Gy** : Gray
- **TOR** : Cible de la rapamycine chez les mammifères

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>Partie I : RAPPELS</b> .....	3
<b><i>I. Le tissu cartilagineux</i></b> .....	4
1. Les chondrocytes .....	4
2. La matrice extracellulaire .....	5
<b><i>II. La physiologie du cartilage</i></b> .....	9
1. La croissance osseuse .....	9
1.1 <i>L'ossification endomembraneuse</i> .....	9
1.2 <i>L'ossification endochondrale</i> .....	10
2. Le cartilage articulaire .....	11
2.1 <i>Propriétés générales</i> .....	11
2.2 <i>Organisation</i> .....	11
2.3 <i>Vieillessement articulaire</i> .....	13
<b>Partie II : MATERIEL ET METHODES</b> .....	14
• <b>OBSERVATION N° 1</b> .....	16
• <b>OBSERVATION N° 2</b> .....	21
• <b>OBSERVATION N° 3</b> .....	23
• <b>OBSERVATION N° 4</b> .....	26
• <b>OBSERVATION N° 5</b> .....	29
• <b>OBSERVATION N° 6</b> .....	32
<b>PARTIE III : RESULTATS</b> .....	34
<b>1. Localisation</b> .....	35
<b>2. Age de découverte</b> .....	36
<b>3. Sexe</b> .....	36
<b>4. Facteurs de risque</b> .....	37
<b>5. Etude clinique</b> .....	37
<b>6. Etude Paraclinique</b> .....	37
<b>6.1 Imagerie</b> .....	37
a) <i>Radiologie standard</i> .....	37

b) TDM .....	37
c) IRM .....	38
d) Bilan d'extension .....	38
6.2 Données anatomopathologiques .....	38
<b>7. Traitement</b> .....	39
7.1 Traitement chirurgical .....	39
7.2 Chimiothérapie .....	39
7.3 Radiothérapie .....	39
<b>8. Evolution</b> .....	39
<b>PARTIE IV : DISCUSSION</b> .....	40
<b>I. Epidémiologie</b> .....	41
1. Age et sexe .....	41
2. Localisation .....	41
<b>II. Facteurs de risque</b> .....	43
1. La maladie des exostoses multiples .....	43
1.1 Clinique .....	44
1.2 Radiologie .....	44
1.3 Anatomopathologie .....	46
1.4 Complications .....	47
1.5 Etiologie .....	48
1.6 Comparaison des résultats .....	48
2. La maladie d'Ollier (Ou enchondromatose/maladie des chondromes multiples) et le syndrome de Mafucci .....	50
2.1 Clinique .....	50
2.2 Imagerie .....	51
2.3 Anatomie pathologique .....	52
2.4 Pronostic .....	52
<b>III. Etude Clinique</b> .....	53
<b>IV. Imagerie</b> .....	53

1. Radiologie standard .....	53
2. TDM .....	57
3. IRM.....	58
4. Scintigraphie .....	60
<b>V. Anatomopathologie</b> .....	62
1. Classification de l’OMS.....	62
2. Chondrosarcomes conventionnels .....	64
3. Chondrosarcome dédifférencié .....	74
4. Chondrosarcome méenchymateux .....	77
5. Le chondrosarcome à cellules claires .....	80
6. Chondrosarcome myxoïde extra squelettique .....	82
7. Comparaison des résultats.....	85
8. Critères de malignité.....	86
<b>VI. Pronostic</b> .....	87
1. Indicateurs cliniques et paracliniques.....	87
2. Histo-pronostic.....	88
<b>VII. Diagnostic différentiel</b> .....	90
<b>VIII. Traitement</b> .....	92
1. Traitement des facteurs de risque : La MEM/Maladie d’Ollier.....	92
2. Traitement des chondrosarcomes .....	92
2.1 Chirurgie .....	92
a) La biopsie .....	93
b) La résection .....	93
c) L’amputation .....	94
d) Le curetage intra-lésionnel .....	94
e) Comparaison des résultats .....	94
2.2 Chimiothérapie .....	96
2.3 Chondrosarcome et chimiorésistance .....	97
2.4 La radiothérapie.....	101

2.5 Thérapies ciblées .....	105
2.6 Etudes cliniques.....	112
<b>CONCLUSION</b> .....	114
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	116
<b>RESUMES</b> .....	117
<b>REFERENCES</b> .....	121

# INTRODUCTION

Les chondrosarcomes sont un groupe hétérogène de tumeurs qui ont comme particularité la production de matrice cartilagineuse par les cellules tumorales, il s'agit de la 2<sup>ème</sup> tumeur osseuse primitive la plus fréquente après l'ostéosarcome.

Les chondrosarcomes présentent plusieurs variations anatomiques et histologiques, on distingue les chondrosarcomes centraux se développant au niveau de la cavité médullaire de l'os, les chondrosarcomes périphériques se développant au niveau cortical ou juxta-cortical, histologiquement on retrouve les chondrosarcomes conventionnels, les chondrosarcomes mésenchymateux, les CHS dédifférenciés, les CHS à cellules claires, on distingue aussi les chondrosarcomes primaires et les chondrosarcomes secondaires se développant sur des lésions osseuses bénignes préexistantes.

A cette grande variation s'ajoute la difficulté diagnostic de ces tumeurs, qui nécessite l'association d'arguments cliniques, radiologiques et pathologiques, si le diagnostic des chondrosarcomes dont le grade est élevé ne pose pas de problèmes particuliers, les chondrosarcomes de grade 1 sont difficile à distinguer des lésion osseuses bénignes comme les chondromes et les enchondromes, cette difficulté diagnostique est très problématique car la prise en charge et le traitement est différent dans les deux cas.

Notre travail aura comme objectif de réaliser une évaluation du traitement chirurgical des chondrosarcomes ainsi que son efficacité par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

# PARTIE I : RAPPELS

## I. Le tissu cartilagineux

Le cartilage est une variété de tissu conjonctif hautement spécialisé, avasculaire et non innervé, il est constitué d'un seul type de cellules : les chondrocytes et d'une matrice extracellulaire.

### **1. Les chondrocytes :**

Les chondrocytes sont des cellules volumineuses (30 à 40 $\mu$ m), arrondies ou ovoïdes, situées dans de petites logettes (ou chondroplastes) qu'elles emplissent complètement à l'état vivant. Ils possèdent un noyau central développé, des mitochondries et des vacuoles lysosomiales ainsi que de nombreux récepteurs en particulier pour l'hormone de croissance (GH), les vitamines A et D, la parathormone, les glucocorticoïdes et les œstrogènes. Les chondrocytes assurent la synthèse et la dégradation de tous les composants de la matrice extracellulaire cartilagineuse. [1]



*Figure 1 : Chondrocytes répartis dans la MEC. [1]*

## **2. La matrice extracellulaire :**

Composée de 65-80% d'eau et de 20-35% de macromolécules (protéines et glycosaminoglycanes)

Parmi les différents collagènes présents dans la MEC cartilagineuse, le collagène type II est de loin le plus abondant.

Les protéoglycanes sont principalement représentés par l'aggrécan, qui donne au cartilage ses propriétés mécaniques de résistance et d'élasticité.

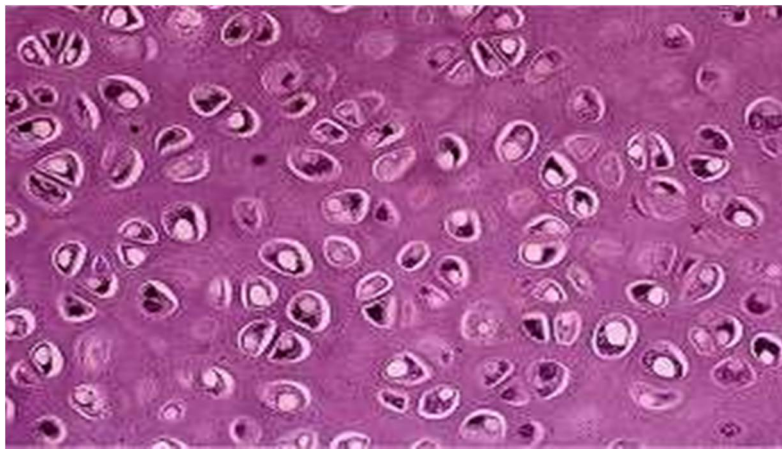
Les glycosaminoglycanes (chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate) des protéoglycanes sulfatés sont riches en radicaux acides très hydrophiles, responsables de la teneur en eau et de l'élasticité du cartilage. Ces protéoglycanes sont associés à l'acide hyaluronique et à la COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein). [1][2]

Enfin, la MEC contient des enzymes protéolytiques permettant la dégradation de la matrice au cours de son renouvellement (métalloprotéinases matricielles et aggrécanases) et de nombreux facteurs de croissance et cytokines produits par les chondrocytes ou provenant d'autres cellules (monocytes/macrophages, synoviocytes). [1]

Selon la richesse de la MEC en fibres collagènes ou élastiques on distingue 3 variétés histologiques de cartilage :

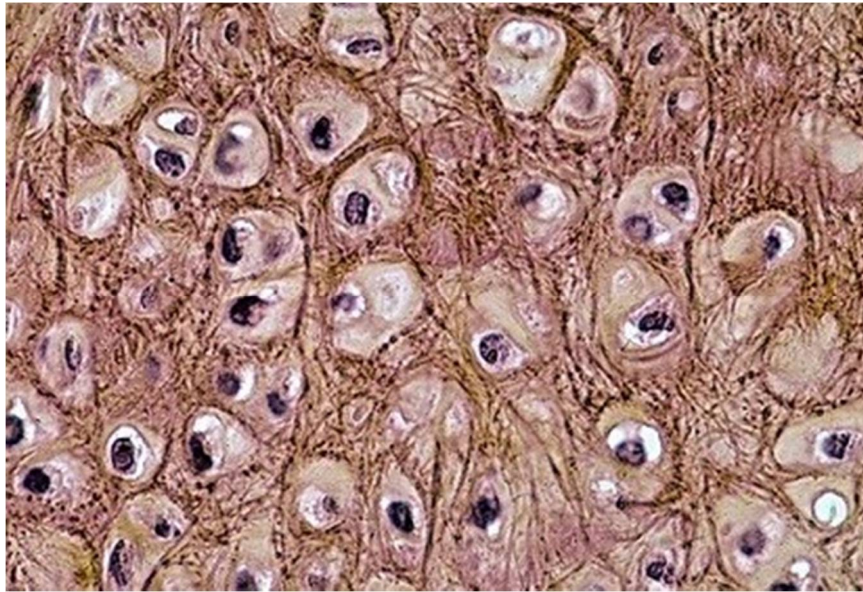
- *Le cartilage hyalin* : on l'observe dans le **squelette provisoire de l'embryon**, dans le **cartilage articulaire**, dans le **cartilage des voies respiratoires** (nez, larynx, trachée et bronches) et dans les **cartilages costaux**.

Il est constitué de chondrocytes entouré d'une matrice contenant du **collagène de type II** interagissant avec des protéoglycanes.



*Figure 2 : cartilage hyalin sous MO, on peut observer les vacuoles intra- cytoplasmiques. [1]*

- *Le cartilage élastique* : retrouvé au niveau de l'**oreille externe**, de l'**épiglotte** et de la **trompe d'eustache**, non seulement constitué de chondrocytes et d'une matrice contenant du collagène de type II, mais aussi des **fibres élastiques**.



*Figure 3 : Cartilage élastique sous MO, les fibres élastiques sont mises en évidence par l'orcéine. [1]*

- *Le fibrocartilage* : retrouvé au niveau des **disques intervertébraux**, des **ménisques** du genou, de **l'articulation sterno-claviculaire** et de la **symphyse pubienne**, il présente la particularité d'avoir une MEC rigide avec de faibles quantités de protéoglycanes et d'eau et la présence de **collagène de type I**. [3]



*Figure 4 : Fibrocartilage sous MO, la MEC est constituée de fibre de collagène de type I mis en évidence par coloration trichrome. [1]*

## II. La physiologie du cartilage

### **1. la croissance osseuse**

L'os est formé par deux processus :

- \* Un processus **d'ossification endochondrale** pour la majorité des os du corps humain, ce processus nécessite une phase cartilagineuse.
- \* Ou par processus **d'ossification endomembraneuse** où l'os est formé directement à partir de tissu fibreux, ce processus concerne les os plats (l'omoplate et l'os iliaque).

Pour la croissance osseuse des os longs, elle se fait en longueur par processus endochondral, alors que la forme de l'os est modelée par processus endomembraneux.

#### **1.1 *L'ossification endomembraneuse***

Dans ce type d'ossification, il y a prolifération et différenciation de cellules mésenchymateuse situées dans un tissu conjonctif très vascularisé, en préostéoblastes puis en ostéoblastes, avec synthèse d'une MEC particulière, les fibres de collagène forment des faisceaux irréguliers, les ostéocytes sont nombreux, la calcification est désordonnée, c'est l'os fibreux.

Les vaisseaux sanguins sont incorporés entre les travées d'os fibreux, et forment la moelle osseuse hématopoïétique.

Cet os fibreux est remodelé par la suite selon la séquence ARF (activation- résorption-formation), puis il est remplacé par de l'os lamellaire.

## 1.2 L'ossification endochondrale

C'est le processus qui aboutit à la croissance des os en longueur, et cesse à l'âge adulte.

La plaque de croissance est formée de plusieurs couches cellulaires, la zone proliférative qui se situe en périphérie, contient des chondrocytes aplatis disposés en colonnes et synthétisent la matrice.

En dessous on retrouve la zone hypertrophique, caractérisée par des chondrocytes d'une plus grande taille, puis la zone d'invasion vasculaire juste en dessous de la dernière zone, où se déroule la calcification de la matrice et l'apoptose des chondrocytes.

La formation du corps calleux après fracture, ainsi que des exostoses ou ostéochondromes, se déroule aussi par le même processus. [3]

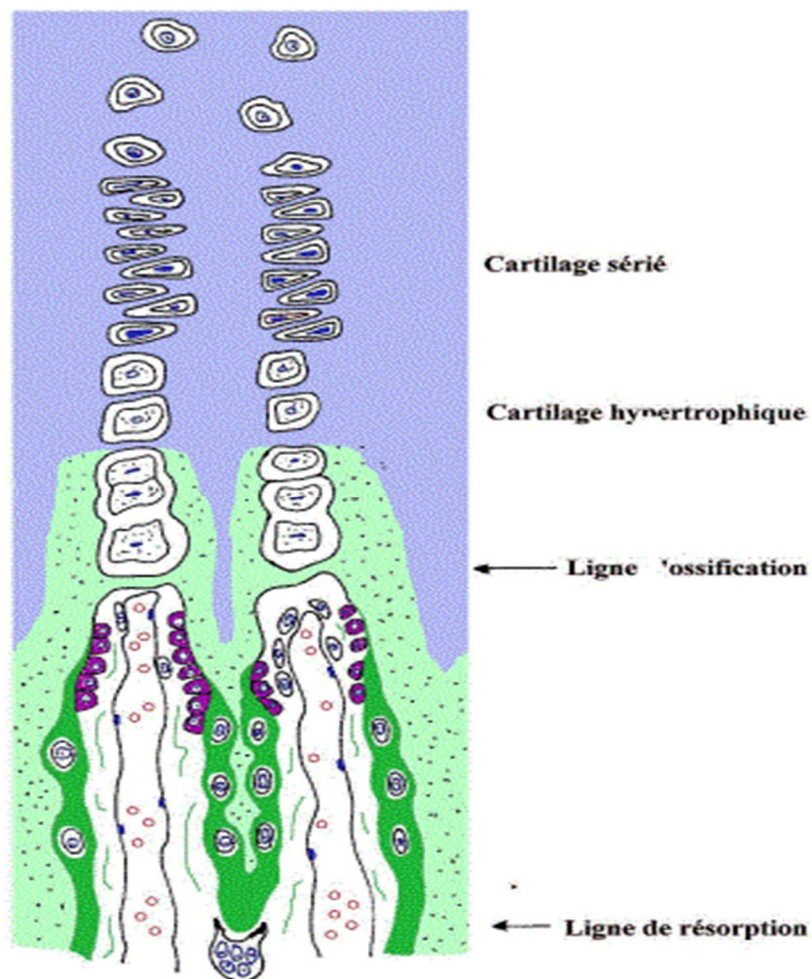


Figure 5 : Modèle d'ossification endochondrale

## **2. Le cartilage articulaire**

### **2.1 Propriétés générales**

Le cartilage articulaire va permettre le glissement des surfaces osseuses grâce à un coefficient de friction extrêmement faible. Il est résistant, élastique et lubrifié. Il joue en quelque sorte un rôle d'amortisseur, et absorbe ainsi les pressions auxquelles il est soumis.

La base de l'os sur lequel il repose (dénommé os sous chondral) joue également un rôle important dans les fonctions de résistance et de déformabilité.

La composition et l'architecture du cartilage expliquent ses propriétés biomécaniques.

Le caractère élastique est expliqué par l'hydrophilie des protéoglycanes qui autorise un mouvement de va-et-vient des molécules d'eau au cours des charges mécaniques.

La rigidité du système est assurée par un réseau des fibres de collagènes de type II. [2]

### **2.2 Organisation**

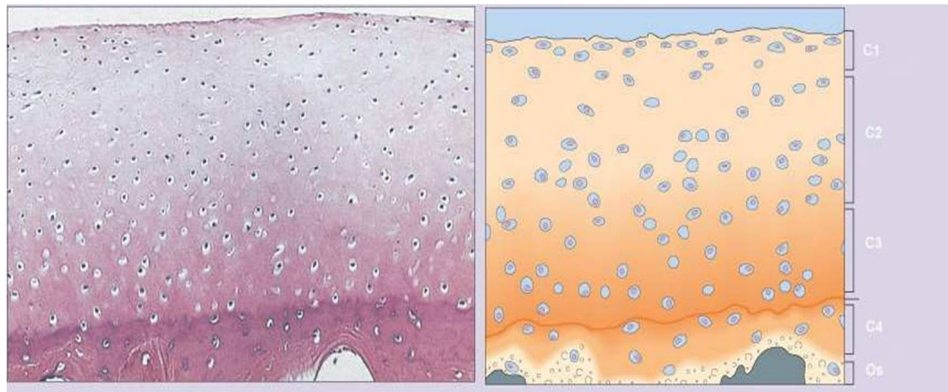
Chez les sujets jeunes le cartilage hyalin est translucide et de couleur bleu - gris. Chez les sujets âgés il devient plus jaune et opaque. Il est classiquement décrit en quatre couches successives qui diffèrent selon leurs propriétés biochimiques et anatomiques.

Le cartilage est recouvert en surface par une couche acellulaire qui permet sa nutrition à partir du liquide synovial et sa protection vis-à-vis de radicaux libres.

De la surface à la profondeur on divise morphologiquement le cartilage articulaire en quatre couches :

- C1 : couche superficielle ou tangentielle (les fibres de collagène étant parallèles à la surface), d'environ 3 % de l'épaisseur,
- C2 : couche moyenne ou transitionnelle ( $\approx 5\%$ ),
- C3 : couche profonde, radiée (à fibres verticales) la plus épaisse
- C4 : couche calcifiée (2-3%).

Ces couches correspondent à des teneurs variables des composants de la matrice et à une organisation différente des fibres de collagène dans chaque couche. Cette organisation fait penser que les fibres de collagène sont organisées en arceaux dont les extrémités s'implantent dans la couche calcifiée et dont la réflexion se fait dans les zones moyennes et superficielles, assurant une véritable « armature » au tissu cartilagineux. [4]



**Figure 6 :** Coupe histologique et schéma d'un cartilage articulaire montrant les 4 couches. La couche profonde (C3) est séparée de la couche calcifiée (C4) par une fine ligne irrégulière (« tide mark ») [4].

### 2.3 *Vieillessement articulaire*

L'épaisseur du cartilage diminue avec l'âge, son aspect devient jaunâtre et présente des lésions qui sont en général asymptomatiques.

- Histologiquement, le cartilage vieillissant présente un nombre réduit de chondrocytes surtout dans la couche superficielle, un aspect irrégulier des travées de collagène, un amincissement de la couche calcifiée, et des irrégularités de la zone de démarcation entre la couche profonde et la couche calcifiée.

- Au niveau biochimique, on note une diminution de la synthèse des protéoglycanes avec des anomalies qualitatives de ces molécules, ainsi qu'une augmentation de la concentration de l'acide hyaluronique mais une diminution de la longueur de ses filaments avec des sites d'attaches non fonctionnels, ceci a pour conséquence :

- Un retentissement sur le métabolisme du chondrocyte et son phénotype.

- Le défaut d'attache à l'acide hyaluronique favorise la protéolyse des aggrécanes.

- Une moins bonne résistance aux stimuli mécaniques du cartilage due à l'hétérogénéité des populations d'aggrécanes dans la matrice.

Le cartilage sénescence se répare moins bien que le cartilage d'un adulte jeune, ceci est observable en cas de fracture articulaire ou le risque d'évolution vers une authentique arthrose est 3 à 4 fois plus important chez les sujets de plus de 50 ans, preuve du faible pouvoir réparateur du cartilage, c'est le cas aussi dans les chondrolyses non associée à une coxarthrose qui survient exceptionnellement chez le sujet jeune, qui est un autre exemple de la défaillance de la réparation.

On note aussi une plus grande sensibilité des chondrocytes aux cytokines pro-inflammatoires, une baisse de la réponse aux facteurs de croissance (TGF- $\beta$  et IGF-1) des chondrocytes âgés.

Le vieillissement du cartilage n'est qu'un des aspects du vieillissement de l'articulation. Ainsi peuvent concourir à l'altération du cartilage avec l'âge : la désafférentation neurologique, la perte de la trophicité musculaire, les modifications biochimiques notamment des ligaments croisés, la calcification des ménisques et surtout les modifications des propriétés biomécaniques et la densité de l'os sous-chondral. [2]

# PARTIE II : MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur *six* cas de chondrosarcomes répertoriés au niveau du service de chirurgie traumatologique et orthopédique de CHU AVICENNE de Rabat et du service de chirurgie traumatologique et orthopédique de CHU HASSAN II de Fès sur une période de **4 ans** de 2015 à 2019.

Le choix de la thérapeutique a déjà été fait, et repose essentiellement sur le traitement chirurgical.

Ainsi l'analyse des dossiers comportait les renseignements ci-dessous :

Renseignements cliniques

Renseignements épidémiologiques

Renseignements radiologiques

Renseignements anatomopathologiques

Renseignements thérapeutiques (chirurgicaux et non chirurgicaux)

## OBSERVATION N° 1

Mr. E.H âgé de 19 ans, déjà opéré pour fracture de la malléole externe de la cheville droite. Il avait consulté pour une tuméfaction de la malléole externe de la cheville droite évoluant depuis 1 an, augmentant progressivement de volume sans autres signes associés.

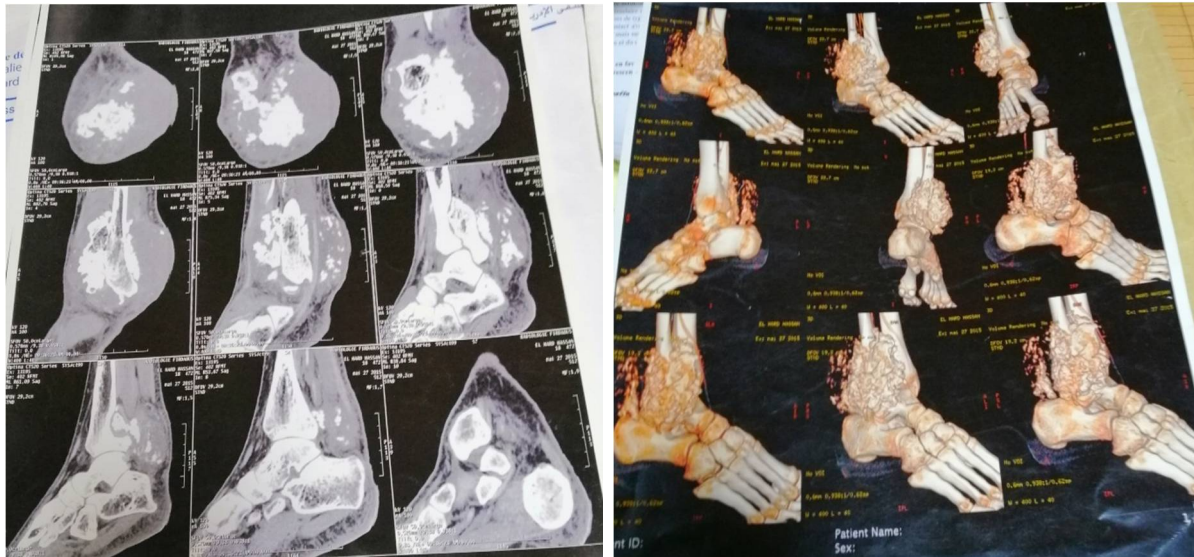
**L'examen** avait trouvé une tuméfaction indolore à la palpation, sans signes inflammatoires en regard.



Le patient bénéficia d'une **radiographie standard** de la cheville droite, qui a objectivé une exostose en regard de la malléole externe (image d'ostéo condensation)



Il bénéficia également d'une **TDM** (27/05/15), qui montre un aspect en faveur d'une exostose de la malléole externe avec signes de dégénérescence sarcomateuse.



**L'examen anatomo-pathologique** (21/08/15) avait mis en évidence chondrosarcome de faible grade (Grade I)

\* Macroscopie : plusieurs fragments sont reçus pour examen dont le plus grand mesure 20mm de grand axe

\* Microscopie : à l'analyse histologique, les prélèvements examinés ont intéressé un tissu osseux siège d'une prolifération tumorale de nature cartilagineuse.

Cette prolifération est faite de lobules de taille et de forme variable.

Ces lobules sont séparés par des tractus fibro-vasculaires.

Ces lobules renferment des chondrocytes centraux mononucléés ne présentant pas d'atypies cytonucléaires.

Cependant, la cellularité est plus élevée en périphérie des lobules. Elle est faite de chondrocytes mononucléés, binucléés ou multinucléés renfermant des noyaux augmentés de volume hyperchromatiques ou vésiculeux et fortement nucléolés présentant quelques figures de mitoses atypiques.

## Traitement (14/09/15)

Intervention : résection large du péroné par voie de gèrnezze externe du pilon tibial droit + arthrodèse tibio astragalienne

Sous AG, Installation en DD, billot sous la fesse droite, garrot à la racine du membre.

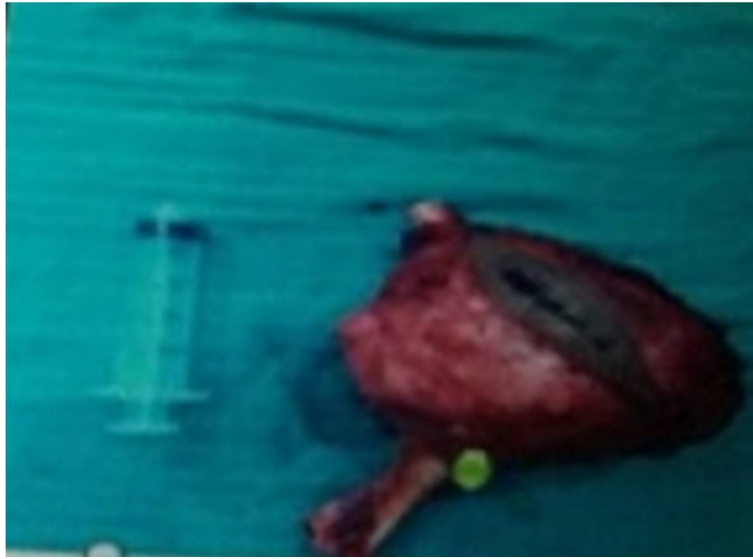
1<sup>e</sup> temps : voie d'abord antéro externe englobant la cicatrice de la biopsie

- Décollement progressif de la peau en externe et en postérieur
- En per opératoire : tumeur volumineuse à peu près 10cm x 10cm, profonde, envahissant la partie externe du pilon tibial
- Contrôle du pédicule tibial postérieur par voie interne
- Contrôle par la même voie antéro externe du pédicule tibial antérieur et ligature du pédicule péronier
- Extraction en bloc de la tumeur sans la voir après ostéotomie du péroné distal à à peu près 2 cm de la tumeur
- Libération des parties molles
- Progressivement :
  - o Tendon d'Achille
  - o Section des péroniers
  - o Retinaculum des extenseurs
  - o Capsule
  - o Aponévroses musculaires



Jusqu'à accouchement complet de la tumeur

- Aspect macroscopique satisfaisant, aucun résidu tumoral vu macroscopiquement à comparer aux données anapath
- Fermeture plan par plan sur drain de Redon aspiratif
- Envoi de la pièce à l'anapath
- Ordonnance



*Pièce opératoire*



*Image per opératoire après résection large*

**Evolution :**

Les suites opératoires étaient simples.



Mais l'évolution a été marquée par une récurrence de la tumeur 2 ans plus tard, pour laquelle le patient a bénéficié d'une **biopsie** (25/09/2017), dont les résultats ne figurent pas sur le dossier.

## OBSERVATION N° 2 (30/01/18)

Mr. B.D, âgé de 42 ans, sans antécédents particuliers, avait consulté pour une diminution de la mobilité de l'épaule gauche avec l'apparition d'une tuméfaction en regard, évoluant depuis 6 mois, augmentant progressivement de volume, accompagnées d'une douleur de type inflammatoire surtout nocturne rendant la mobilisation de l'épaule encore plus difficile. Par ailleurs le patient avait consulté chez un guérisseur (pas de documents)

**L'examen** avait trouvé une tuméfaction de l'épaule gauche dure, indolore à la palpation et immobile par rapport au plan profond avec disparition du sillon delto-pectoral, ainsi que des traces de brûlures en regard. La mobilité passive était limitée par la douleur alors que la mobilité active était presque impossible.

Le reste de l'examen était sans particularités.

Le patient bénéficia d'une **radiographie standard** de l'épaule gauche évoquant une tumeur lytique.

La **TDM** retrouve une tumeur ostéolytique épiphysio-métaphysio-diaphysaire de l'extrémité supérieure de l'humérus.

**L'examen anatomo-pathologique** (05/02/18) avait mis en évidence un chondrosarcome de l'humérus proximal gauche.

**Traitement** (07/02/18)

Intervention : résection de la tumeur scapulo-humérectomie

Temps opératoires : patient en DD sous AG, billot sous le bord spinal de l'omoplate

Badigeonnage champagne

Incision selon la voie delto-pectorale élargie à la portion du 1/3 moyen de l'humérus

Dissection plan par plan

Repérage du pédicule axillaire écarté par des lacets

Longue portion du biceps est mise en évidence et sectionnée à sa partie supérieure

Incision du sub scapulaire et mise en évidence de l'articulation scapulo humérale

La dissection plan par plan se continue à la partie moyenne de l'humérus avec mise en évidence du 1/3 moyen de l'humérus

La dissection de la partie postéro-latérale de l'épaule (tumeur par rapport au plan superficiel)

Ostectomie au niveau du 1/3 moyen de l'humérus

Ostectomie du scapula au niveau du col de l'omoplate à l'aide d'une scie électrique

Hémostase soigneuse pendant tout l'acte chirurgical

Fermeture plan par plan avec mise en place d'un drain de Redon

Pansement stérile

**Evolution** : les suites opératoires étaient simples. L'évolution a été favorable, avec une amélioration fonctionnelle permettant une vie normale.

## OBSERVATION N°3

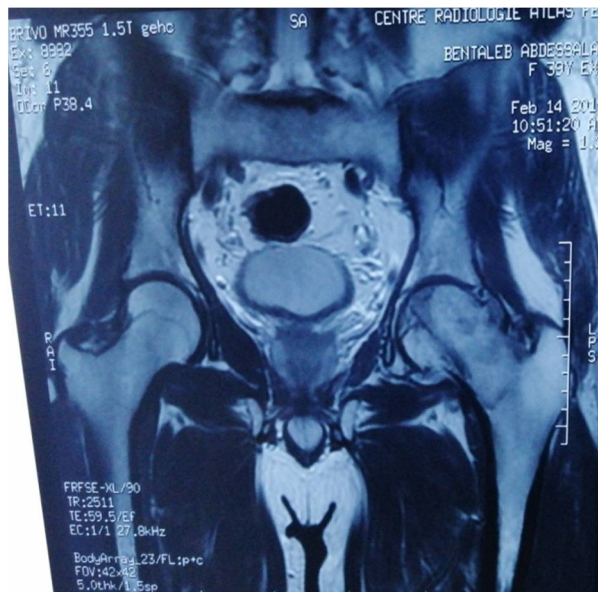
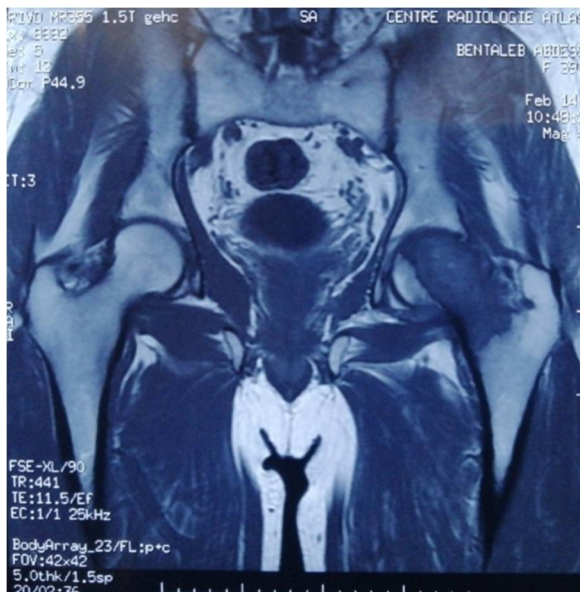
Mr. B.A, âgé de 39 ans, avait présenté une douleur de la hanche gauche évoluant depuis 2 ans, augmentant progressivement en intensité et en fréquence, avec une impotence initialement partielle puis subtotale.

**L'examen** avait trouvé une boiterie à la marche.

La mobilité passive et active était limitée par la douleur.

Le reste de l'examen était sans particularités.

Le patient bénéficia d'une **IRM du bassin** (14/02/19), qui a retrouvé une lésion intra-osseuse au niveau de la tête et du col fémoral gauche (83 x 40mm), d'allure maligne.



**L'examen anatomo-pathologique : Biopsie scano-guidée (15/04/19)**

Aspect histologique et immuno-histochimique fait évoquer en premier un chondrosarcome dédifférencié.

En absence d'ostéogénèse directe, un ostéosarcome ne peut être confirmé sur ces prélèvements.

Il bénéficia également d'une **TDM TAP** (18/04/19), objectivant un processus tumoral cervico-céphalique fémoral gauche, avec absence de localisation secondaire.

**Traitement (24/05/19)**

Le patient était candidat pour une résection large.

Sur la base de ce diagnostic, aucun traitement adjuvant n'a été administré.

**Pièce opératoire (23/05/19)**

Pièce d'amputation de 12 x 7 x 4cm, sans lésion macroscopique.

Limites des parties molles indemnes de toute prolifération tumorale.

La limite osseuse et la tranche de la lésion sont en décalcification.

## Evolution

Les suites opératoires étaient simples, avec une cicatrisation cutanée sans complications et une amélioration fonctionnelle permettant une vie normale.



*Radio post exérèse (17/06/18)*

#### OBSERVATION N° 4 (08/03/18)

Mr. B.A, âgé de 30 ans, sans antécédents particuliers, avait consulté pour une tuméfaction de la hanche gauche, évoluant depuis quelques mois, accompagnée d'une limitation de la mobilité.

**L'examen** avait trouvé une boiterie à la marche.

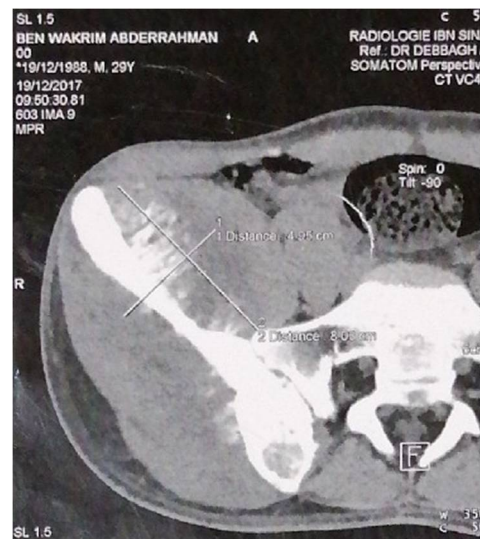
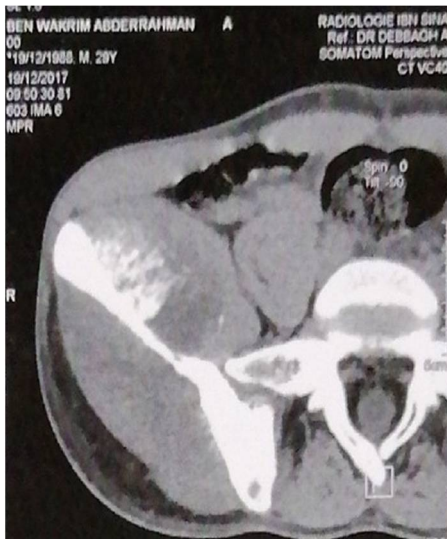
La mobilité passive et active était limitée par la douleur.

Le reste de l'examen était sans particularités.

**La radiographie standard :**



A la TDM :



**L'examen anatomo-pathologique (22/03/18) :**

\* Macroscopie : fragment de 6cm de grand axe.

A la coupe, aspect blanc grisâtre avec présence de foyer mucoïde.

\* Microscopie : aspect morphologique compatible avec un chondrosarcome myxoïde extra squelettique.

**Traitement** (06/04/18)

Le patient était candidat pour une résection large.

Sur la base de ce diagnostic, aucun traitement adjuvant n'a été administré.

Intervention : résection large au niveau de l'os iliaque.

Patient en DL, sous AG.

Badigeonnage, drapage

Incision sur la crête iliaque de haut en bas

Dissection plan par plan

Repérage de la masse sur l'os iliaque occupant tout l'hémi bassin, arrivant jusqu'à l'os iliaque et écartant les muscles

Exérèse de la tumeur avec marges saines

Fermeture plan par plan sur DDRA

Pansement stérile

Pièce opératoire adressée à l'anapath

**Evolution :** les suites opératoires étaient simples. L'évolution a été favorable, avec une amélioration fonctionnelle permettant la reprise d'une vie normale.

## OBSERVATION N° 5 (03/18)

Il s'agit d'un patient âgé de 20 ans, sans antécédents particuliers, suivi depuis 9 mois pour une exostose ostéogénique de l'aile iliaque droite. Ayant présenté des douleurs brutales du bassin du côté droit, avec des signes inflammatoire à aggravation progressive, sans notion de fièvre ni d'altération de l'état général.

**L'examen** avait trouvé une douleur provoquée à la pression ou à la manœuvre de flexion/extension du bassin.

Le rachis était flexible.

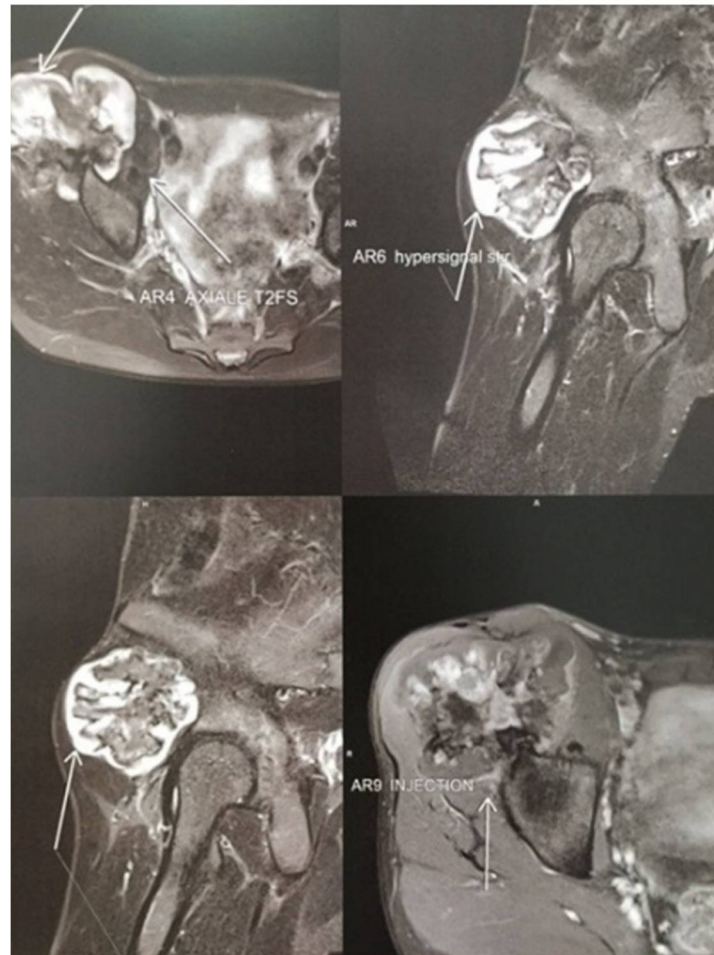
Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

**La biologie** : VS à 80mm/h, CRP = 18 mg/l, NFS normale.

Le patient bénéficia d'une **radiographie standard** antéropostérieure de la hanche droite, qui a révélé une masse en chou fleur lobulée et calcifiée, faisant saillie de l'os iliaque droit.



L'**IRM** du bassin a conclu à l'existence d'un ostéochondrome de l'aile iliaque droite, avec composante cartilagineuse hétérogène rehaussée après injection, faisant suspecter une dégénérescence maligne sans signe d'envahissement des organes pelviens.



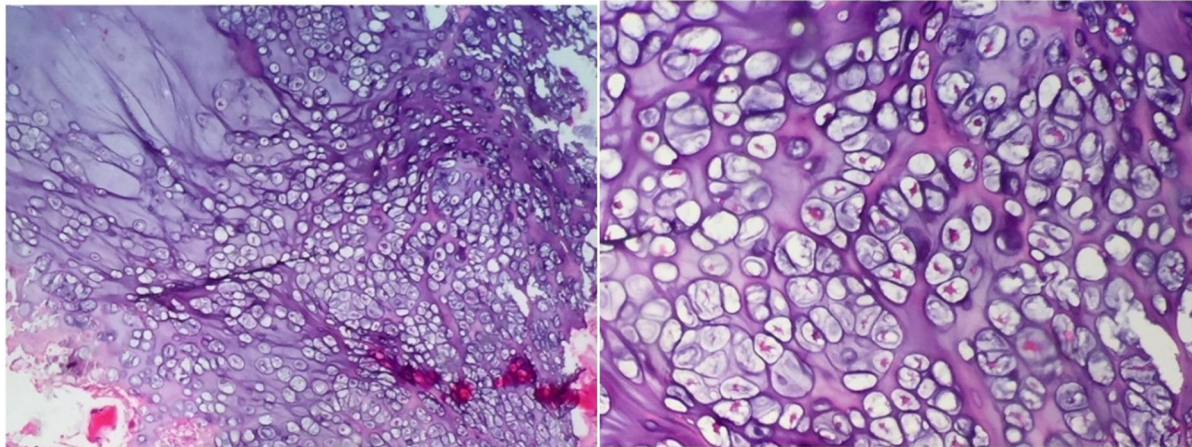
**L'examen anatomo-pathologique** avait mis en évidence un chondrosarcome de bas grade.

\* Macroscopie : tissu d'apparence grossièrement cartilagineuse.

\* Microscopie : prolifération dense hyper cellulaire de chondrocytes désorganisés, menus d'atypies nucléaires modérées de quelques figures mitotiques.

Certains chondrocytes étaient augmentées de tailles, bi nucléés et dodus.

Le diagnostic de chondrosarcome de bas grade a été retenu.



*Aspect microscopie du chondrosarcome  
de bas grade*

*Champs hyper cellulaire de  
chondrocytes désorganisés.*

### **Traitement**

Le patient était candidat pour une résection large.

Sur la base de ce diagnostic, aucun traitement adjuvant n'a été administré.

### **Evolution**

Les suites opératoires étaient simples.

Le patient a depuis été surveillé avec une surveillance pulmonaire de routine par un scanner, et une surveillance locale avec des radiographies et un examen physique.

Il est maintenant à 1an de la résection chirurgicale et se porte bien sans aucune limitation fonctionnelle évidente ou signalée.

## OBSERVATION N° 6 (02/15)

Mme. N.F, âgé de 28 ans, sans antécédents particuliers, avait consulté pour une tuméfaction de la face externe du tiers supérieur de la cuisse gauche, indolore, évoluant depuis 1 an, ayant augmenté de volume depuis 5 semaines environ.

**L'examen** avait trouvé une tuméfaction sous cutanée de la face externe du tiers supérieur de la cuisse gauche de 10cm de diamètre environ.

Sans douleur ni signes inflammatoires en regard.

Le reste de l'examen était sans particularités.

La patiente avait bénéficié d'une **IRM du membre inférieur**, qui a objectivé une masse tumorale assez bien limitée de 8 x 13 x 14,6 cm, siégeant en sous cutané au niveau de la face externe du tiers supérieur de la cuisse gauche, multiloculée, de signal hyper intense en T1, hypo intense en T2, discrètement hétérogène, encapsulée, sans extension osseuse, ni intra musculaire.

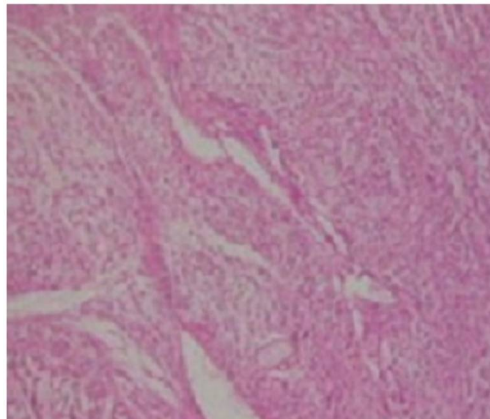


**Bilan d'extension générale : négatif.**

### **L'examen anatomo-pathologique :**

\* Microscopie : prolifération tumorale d'architecture nodulaire délimitée par des septas fibro-vasculaires, qui abritent des cellules à cytoplasme abondant éosinophile, avec des noyaux rond chromatiques, ces cellules se disposent en cordons et en pseudo acini en périphérie de ces nodules.

Donc l'analyse histologique a conclu à un chondrosarcome myxoïde extra squelettique.



### **Traitement**

La patiente a bénéficié d'une exérèse complète de la tumeur, suivie d'une poly chimiothérapie de 6 semaines.



*Vue per opératoire montrant la résection carcinologique de la tumeur.*

### **Evolution**

Les suites opératoires étaient simples.

A 12 mois de recul, on ne note pas de récurrence locale, ni de métastases à distance.

# PARTIE III : RESULTATS

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

<b>Sexe / Age</b>	<b>Siège</b>	<b>Type histologique</b>	<b>Grade</b>	<b>Traitement</b>
H / 19 ans	Cheville	CHS conventionnel	Bas grade (grade 1)	Chirurgie
H / 42 ans	Humérus	CHS conventionnel	Bas grade (grade 3)	Chirurgie
H / 39 ans	Fémur	CHS dédifférencié	Haut grade (grade 3)	Chirurgie
H / 30 ans	Os iliaque	CHS myxoïde extra squelettique	-	Chirurgie
H / 20 ans	Os iliaque	CHS conventionnel	Bas grade (grade 1)	Chirurgie
F / 28 ans	Cuisse	CHS myxoïde extra squelettique	-	Chirurgie Poly chimio

*Tableau 1 : récapitulatif des données de l'étude*

## **1. La localisation :**

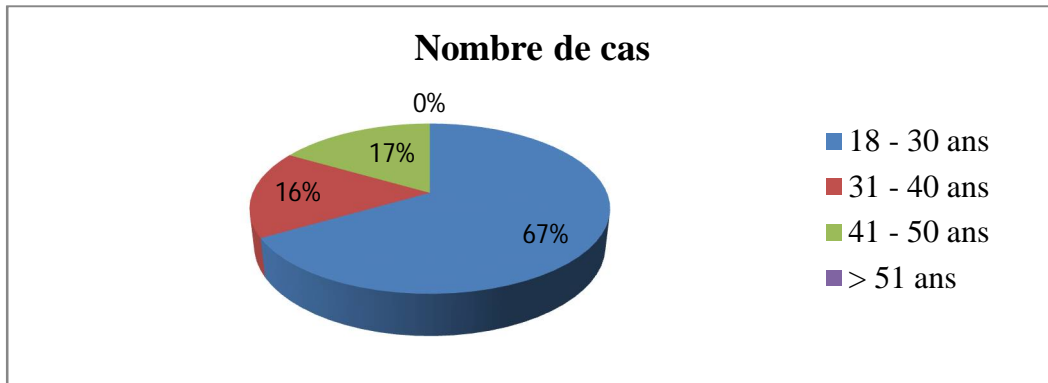
La répartition des tumeurs selon leur localisation a été la suivante :

- 1 CHS au niveau de la cheville
- 1 CHS au niveau de l'humérus
- 1 CHS au niveau du fémur
- 2 CHS au niveau de l'os iliaque
- 1 CHS au niveau de la cuisse

## 2. L'âge de découverte :

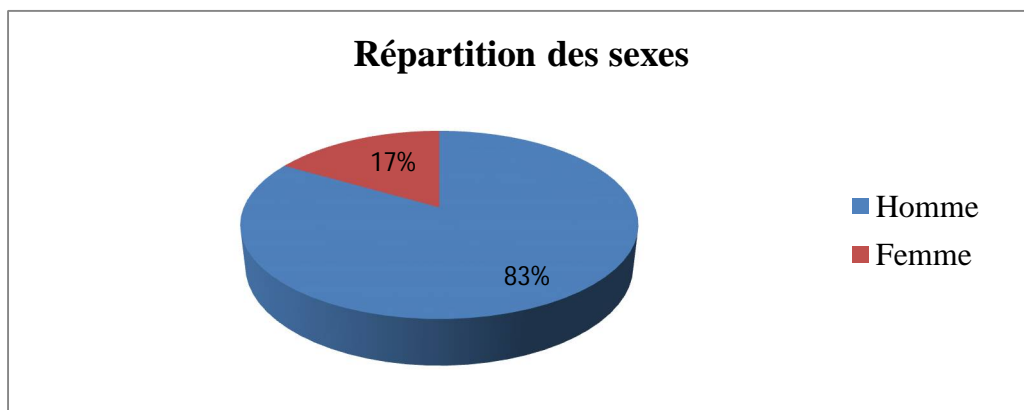
L'âge des patients au moment du diagnostic variait entre 19 ans et 42 ans

La moyenne d'âge était de 30 ans



## 3. Le sexe :

La répartition entre les deux sexes était de 5 hommes et 1 femme.



## 4. Les facteurs de risque :

Dans le 1<sup>e</sup> cas, le patient présentait une exostose de la malléole externe droite.

Dans le 6<sup>ème</sup> cas, le patient présentait une exostose ostéogénique de l'aile iliaque droite.

On note cependant l'absence de la maladie d'Ollier (enchondromatose /maladie des chondromes multiples) ou le syndrome de Mafucci chez tous les patients.

Par ailleurs, aucun autre facteur de risque n'a été retrouvé chez les autres patients, à savoir ni traumatisme ni infection ni irradiation.

## 5. Etude clinique :

L'apparition d'une tuméfaction qui augmente de taille de façon progressive était le symptôme commun à tous les cas, cette tuméfaction était douloureuse dans 66% des cas (4/6).

## 6. Etude paraclinique :

### 6.1 Imagerie :

#### a) Radiographie standard :

La radio standard a été réalisée chez tous les patients et a mis en évidence la tumeur dans tous les cas.

#### b) TDM :

La tomodensitométrie a été réalisée chez les 4 premiers patients non seulement à visée diagnostique mais aussi dans le cadre du bilan d'extension, elle montrait :

- Dans le 1<sup>er</sup> cas : exostose de la malléole externe avec signe de dégénérescence sarcomateuse.
- Dans le 2<sup>ème</sup> cas : tumeur ostéolytique épiphyso-métaphyso-diaphysaire
- Dans le 3<sup>ème</sup> cas : tumeur ostéolytique de la tête et du col fémoral associée à une petite collection hypodense juxta céphalique.
- Dans le 4<sup>ème</sup> cas (compte rendu non retrouvé dans le dossier)

*c) IRM :*

- Dans le 3<sup>ème</sup> cas : lésion intra-osseuse au niveau de la tête et du col fémoral gauche, d'allure maligne.
- Dans le 5<sup>ème</sup> cas : l'IRM a été réalisée d'emblée : ostéochondrome de l'aile iliaque droite, avec composante cartilagineuse hétérogène rehaussée après injection, faisant suspecter une dégénérescence maligne sans signe d'envahissement des organes pelviens
- Dans le 6<sup>ème</sup> cas : masse tumorale assez bien limitée, siégeant en sous cutané au niveau de la face externe du tiers supérieur de la cuisse gauche, multiloculée, de signal hyper intense en T1, hypo intense en T2, discrètement hétérogène, encapsulée, sans extension osseuse, ni intra musculaire.

*d) Bilan d'extension :*

Un bilan d'extension a été réalisé chez tous les patients, et n'a pas objectivé d'extension locorégionale ni générale.

**6.2 Données anatomopathologiques :**

On a retrouvé **2** cas de chondrosarcomes de faible grade (grade 1), **2** cas de chondrosarcome de haut grade (grade 3), et **2** cas de chondrosarcomes myxoïdes extra squelettiques.

## **7. Traitement**

### **7.1 Traitement chirurgical :**

La résection chirurgicale complète avec marges saines a été le traitement de choix pour les cas étudiés. L'abord et la technique chirurgicale variaient selon le siège du chondrosarcome.

### **7.2 Chimiothérapie :**

Une seule patiente (6<sup>ème</sup> cas) a été traitée par poly chimiothérapie pendant 6 semaines, après avoir bénéficié d'une résection chirurgicale.

### **7.3 Radiothérapie :**

Aucun patient n'a été traité par radiothérapie.

## **8. Evolution**

- Dans le 1<sup>er</sup> cas : l'évolution a été marquée par une récurrence de la tumeur 2 ans plus tard.
- Dans le 2<sup>ème</sup> cas : l'évolution était favorable, sans complications.
- Dans le 3<sup>ème</sup> cas : pas de complications et retour fonctionnel permettant une vie normale.
- Dans le 4<sup>ème</sup> cas : l'évolution était favorable sans complications.
- Dans le 5<sup>ème</sup> cas : 1 an après la résection chirurgicale, le patient se porte bien sans aucune limitation fonctionnelle évidente ou signalée.
- Dans le 6<sup>ème</sup> cas : A 12 mois de recul, on ne note pas de récurrence locale, ni de métastases à distance.

# PARTIE IV : DISCUSSION

## I. Epidémiologie

### 1. Age et sexe

Les tumeurs primitives de l'os sont une entité rare et constituent seulement 1% des tumeurs en général, parmi elles les chondrosarcomes occupent la deuxième place en terme de fréquence après l'ostéosarcome, son incidence est de 1-4 cas/100.000 en Europe [5][6]. Il existe une prédominance masculine rapportée dans la littérature avec un sexe ratio de 2 selon **Evans** [7] concordant ainsi avec nos résultats.

L'âge de survenue se situe en général entre 40 et 70 ans [8] avec un âge moyen de 43 ans selon **J. Douglas** [9]. *Dans notre étude, l'âge moyen était de 30 ans, ce qui peut être expliqué par le nombre limité de cas.*

Etude	J. Douglas	Francis <i>et al.</i>	Notre série
Age moyen	43 ans	47 ans	30 ans

**Tableau 2** : Comparaison de l'âge moyen de survenue dans différentes études. [8][9]

### 2. Localisation

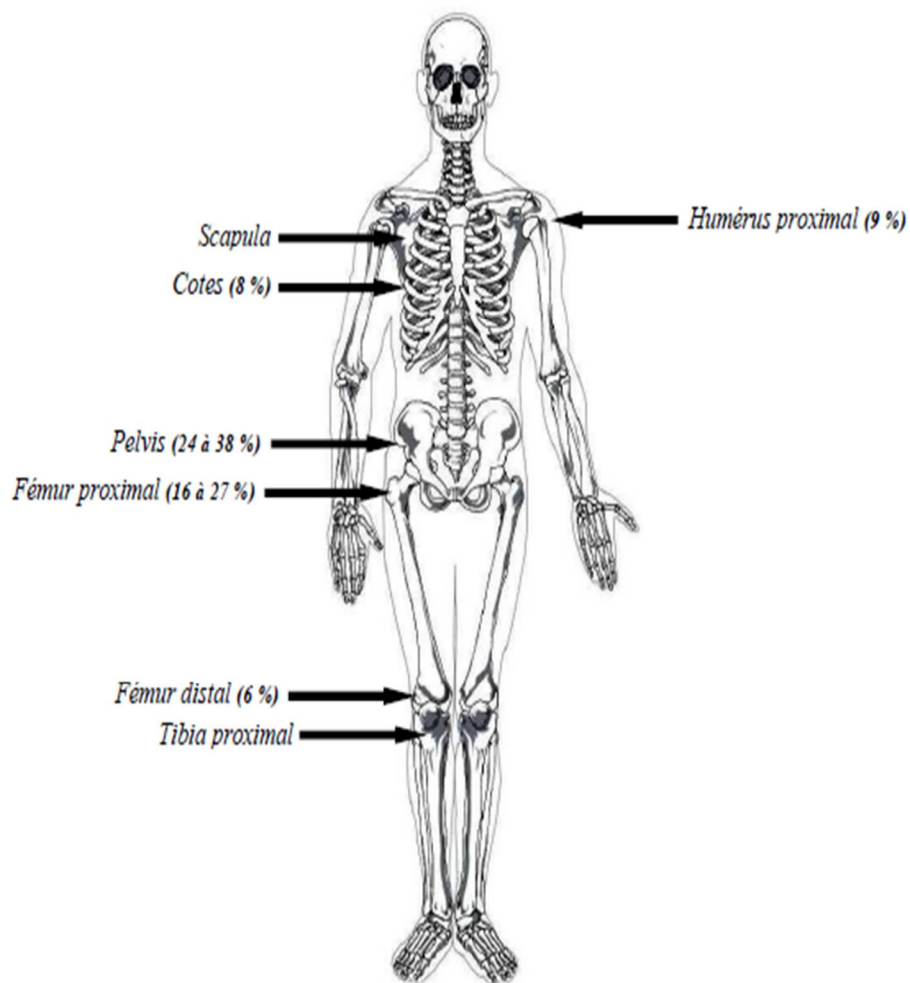
Tout le squelette peut être atteint, mais les sites les plus fréquemment atteints sont :

- Le pelvis dans 24 à 38%, suivi du fémur proximal dans 16 à 27%.
- Les côtes dans 8% des cas, l'humérus proximal dans 9%, et le fémur distal dans 6% des cas. [8]
- La localisation rachidienne reste rare (1 à 7%), ainsi que l'atteinte des mains et pieds (1 à 3%). Cette dernière survient surtout dans le contexte d'enchondromatose ou maladie d'Ollier. [10]

Dans notre série, il y a une prédominance de l'atteinte pelvienne (2 cas). Ceci concorde avec les données de la littérature.

Chez les autres patients, on a retrouvé 1 cas par localisation (cheville, humérus proximal, fémur proximal, cuisse).

Ce résultat peut être expliqué par le nombre limité de cas, d'autres études englobant un plus grand nombre de patients permettraient de confirmer ou non une variation épidémiologique propre à notre population.



**Figure 7 :** localisations fréquentes des chondrosarcomes

## II. Facteurs de risque :

Environ 10% des chondrosarcomes surviennent sur des lésions osseuses bénignes préexistantes [8][11], ce sont les chondrosarcomes secondaires. Si le risque de transformation maligne d'une lésion osseuse bénigne isolée est très faible (environ 1% pour l'ostéochondrome solitaire), il est plus important dans la maladie des exostoses multiples (3%) [12], la maladie d'Ollier (20 à 50%) [13] et encore plus élevée dans le syndrome de Maffucci (environ 100% selon **Schwartz et al.**) [14]

### **1. La maladie des exostoses multiples**

La MEM est une maladie autosomique dominante caractérisée par de multiples tumeurs bénignes cartilagineuses (ostéochondromes ou exostoses) se développant au niveau de la métaphyse des os longs principalement, son incidence est d'environ 1/50 000 [15][16], elle apparaît dès l'enfance 2-3 ans et continue son développement jusqu'à la puberté ou elles cessent de croître, leur croissance à l'âge adulte doit suspecter une transformation maligne, ces multiples lésions subissent le processus d'ossification endochondrale, ainsi les os subissant une ossification endomembranaire sont en général épargnés. [15][17]

Les principaux os atteints sont la partie proximale et distale du fémur, le tibia proximal et distal, l'humérus proximal, le radius distal et le péroné distal par ordre de fréquence. [15]

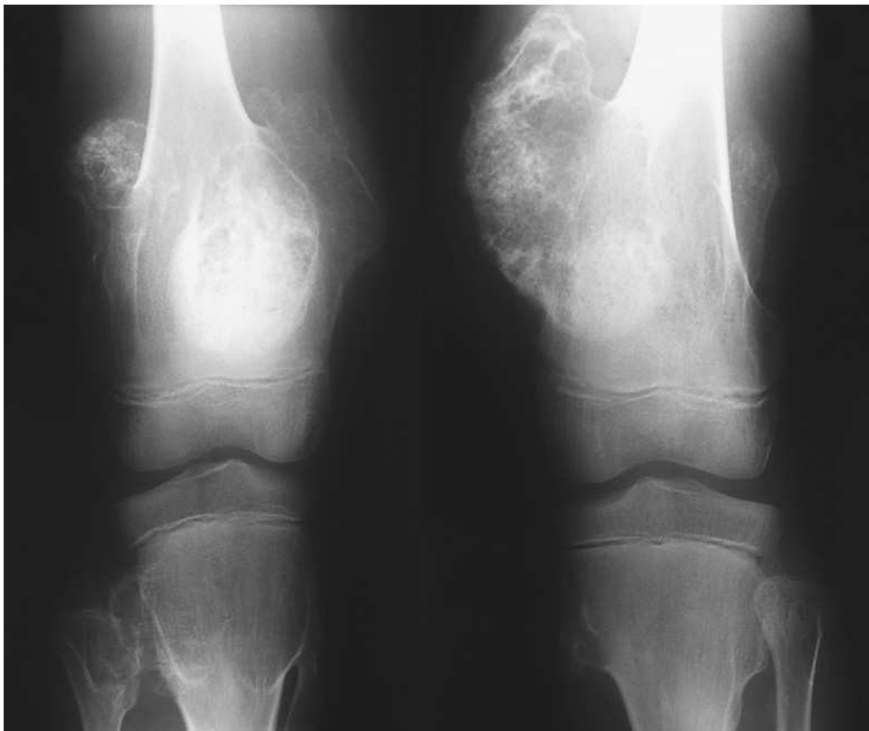
## 1.1 Clinique

La croissance de ces tumeurs dès l'enfance peut donner lieu à des déformations des membres et une croissance asymétrique des os longs avec raccourcissement des membres. [18]

## 1.2 Radiologie

Les exostoses apparaissent sous forme d'excroissances osseuses sessiles ou pédiculées, la coiffe cartilagineuse est radio-transparente et peut contenir des calcifications, l'os cortical et spongieux de l'exostose est en continuité avec l'os sous jacent. [19]

On doit suspecter une transformation maligne devant une augmentation du volume de l'exostose, de coiffe cartilagineuse > 2 cm [20], ou de lobulation de la coiffe.



*Figure 8 : Localisation symétrique d'ostéochondromes fémoraux. [15]*



*Figure 9 : Aspect radiologique d'ostéochondromes à localisation fémoro-tibiale chez une fille de 11 ans présentant une MEM. [15]*

### 1.3 Anatomopathologie

L'exostose comprend trois parties :

- **La capsule fibreuse** : elle a la valeur d'un périchondre fertile et ses couches profondes donnent naissance à des cellules cartilagineuses.
- **La couche cartilagineuse** : D'épaisseur variable, elle est constituée de cartilage hyalin au contact de la capsule, mais ce cartilage subit la même évolution que le cartilage métaphysaire au cours de l'ossification enchondrale, de la périphérie à la profondeur on note plusieurs zones :
  - Le cartilage sérié ou les chondrocytes se disposent en colonnes parallèles à l'axe de l'exostose, séparé de MEC.
  - Le cartilage hypertrophique, ou les chondrocytes deviennent volumineux, avec un cytoplasme très clair riche en glycogène et en phosphatase Le cartilage calcifié, dont la substance fondamentale se charge de calcium ce qui entraîne une basophilie.
  - La zone d'ossification proprement dit ou les bourgeons vasculaires de la moelle sous jacente envahissent les colonnes de chondrocytes hypertrophiques en détruisant les cellules avec survenue du processus d'ossification endochondrale décrit auparavant.
- **L'os** : ainsi au cartilage succède un os bien différencié, avec une mince corticale en périphérie et des travées osseuses orientés comme les colonnes de chondrocytes, une cavité médullaire apparaît souvent dans la partie centrale de la tumeur. [21]

#### 1.4 Complications

La MEM peut causer plusieurs complications : déformations osseuses, bursite, compression des structures adjacentes (tendons, vaisseaux et nerfs) voir même la compression médullaire qui est une complication sévère mais très rare. La complication la plus crainte est la transformation maligne en chondrosarcome dans 2 à 5% des cas. [15]



*Figure 10 : Aspect d'ostéochondrome avec la coiffe cartilagineuse (haut) et les foyers d'ossification en bas fusionnant avec l'os trabéculaire.*

### **1.5 *Etiologie***

la MEM est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante, deux gènes ont été identifiés : EXT1, et EXT2. [15][22][23]

Il est suggéré que EXT sont des gènes suppresseurs de tumeurs et qu'une mutation de ces gènes seraient donc responsables de la MEM [15][24], le risque de chondrosarcome serait plus important chez les malades portant une mutation du gène EXT1 par rapport à EXT2. [15][25]

### **1.6 *Comparaison des résultats***

*Dans notre série, on a retrouvé 2 cas de chondrosarcomes secondaires sur une exostose, soit 33% des cas, comparé aux 10% rapportés dans la littérature [11][10].*

Les exostoses étaient de localisation fibulaire distale, et iliaque. Ceci concorde avec la littérature [15][18].



*Figure 11 : M.A, patiente de 30 ans atteinte de MEM qui a présenté un CHS secondaire à la transformation maligne d'une exostose fémorale distale.*

## 2. La maladie d'Ollier (Ou enchondromatose / maladie des chondromes multiples) et le syndrome de Mafucci

- ❖ L'**enchondrome** est une tumeur cartilagineuse bénigne assez fréquente qui se développe dans la région **métaphysaire intra-médullaire** des os à ossification enchondrale.
- ❖ **La maladie d'Ollier** est définie par la présence de multiples enchondromes et est caractérisé par une distribution asymétrique et une variabilité de ces tumeurs que ce soit dans la localisation, la taille, leur nombre ou leur évolution dans le temps. La maladie d'Ollier est une maladie rare sans caractère héréditaire avec une incidence de 1/100 000, les localisations les plus fréquentes sont le fémur, le tibia, l'os iliaque, puis les os de la main. [26]
- ❖ **Le syndrome de Mafucci** est l'association d'enchondromes multiples à des lésions vasculaires à type d'hémangiomes, phlébectasies et lymphangiomes.

### 2.1 Clinique

Les symptômes apparaissent dans les premières années de vie et incluent des déformations osseuses, des raccourcissements osseux, les localisations au niveau des extrémités sont responsable de tumeurs palpables et déformant les mains/pieds, parfois le seul signe clinique est le raccourcissement des membres. Les déviations axiales sont aussi observées et peuvent être importantes. [26][27]

## 2.2 Imagerie

Les enchondromes apparaissent sous forme d'image radio-transparente, de localisation métaphysaire des os longs ou au niveau des os des mains et pieds, avec des contours nets et un aspect homogène, parfois on observe des calcifications intra-tumorales,

la corticale reste intacte, parfois les enchondromes sont regroupés en « cluster » responsables d'un élargissement métaphysaire.

Les signes de transformation maligne doivent être recherchés qui sont l'érosion corticale, l'extension vers les parties molles, irrégularités de l'enchondrome et une minéralisation non uniforme. [26][27][28]



*Figure 12 : Image radiologique montrant un enchondrome de la partie inférieure du radius chez une fille de 7 ans atteinte de la maladie d'Ollier. [26]*

### **2.3 Anatomie pathologique**

L'observation macroscopique des enchondromes montre en général des nodules cartilagineux de forme ovale, siégeant à l'intérieur de l'os, sous le microscope on trouve généralement des chondrocytes de petite taille, typiques, avec une MEC comportant parfois des remaniements myxoïdes, on peut retrouver aussi des calcifications, des foyers de nécrose ou d'ossification enchondrale.

Les enchondromes sont caractérisés par une grande variance au niveau de la cellularité et phénotypes des chondrocytes, cette hétérogénéité dépend de l'âge et de la localisation des enchondromes, ceci pose un problème diagnostique avec les chondrosarcomes de bas grade car les critères de malignité histologiques utilisés dans le grading des chondrosarcomes ne peuvent être appliqués dans le contexte de la maladie d'Ollier. [26][27]

### **2.4 Pronostic**

Le pronostic de la maladie d'Ollier est difficile à évaluer [27], il est d'autant plus mauvais que le début de l'évolution est précoce, les atteintes phalangiennes sont responsables de déformations osseuses importantes et d'une altération du pronostic fonctionnel, mais la principale complication est la transformation maligne en chondrosarcome qui a lieu chez l'adulte jeune en général, ce risque est estimé à 5 jusqu'à 50% des cas, il est encore plus important dans le syndrome de Maffucci qui a un plus mauvais pronostic que la maladie d'Ollier. [6][14][26][29]

*Dans notre série on ne rapporte pas de cas de maladie d'Ollier parmi les chondrosarcomes secondaires étudiés.*

### III. Clinique

L'installation des symptômes est insidieuse et progressive (d'un an à deux ans), mettant en évidence la croissance lente de ces tumeurs, les signes sont non spécifiques, mais les circonstances de découverte les plus fréquentes sont la douleur chronique et/ou la découverte de tuméfaction [7][9].

*Ces données concordent avec nos résultats, la tuméfaction douloureuse a été le symptôme le plus fréquemment reporté dans nos cas.*

Les fractures pathologiques sont rares (3%), et sont en général rencontrés dans les CHS de haut grade. [9]

Cependant cette symptomatologie reste variable et non spécifique, et la clinique ne joue pas un grand rôle dans l'établissement du diagnostic.

### IV. Imagerie

#### **1. Radiologie standard**

La radiologie standard joue un grand rôle dans le diagnostic de CHS, elle permet de faire la différence entre les CHS centraux et périphériques, si les signes radiologiques d'un CHS de haut grade sont reconnaissables, la radiologie standard est d'un apport limité dans les CHS de bas grade et ne permet pas en général de les différencier des autres tumeurs bénignes cartilagineuses, principalement les ostéochondromes et les enchondromes. [30][31]

Les CHS sont **des tumeurs ostéolytiques**, elles apparaissent sous forme d'image **radio-transparente avec des calcifications intra-tumorales en pop-corn**, les limites sont floues et la corticale est rompue surtout dans les CHS de haut grade avec une **extension vers les parties molles** et une réaction périostée. [32]

Une taille tumorale importante (> 5cm) fait aussi fortement suspecter la nature maligne de la tumeur. [30]

La radiologie standard ne permet pas de différencier de façon fiable entre les CHS de bas grade et les enchondromes ou ostéochondromes, [32] bien qu'il existe des critères d'agressivité qui peuvent aider dans le diagnostic, ces critères sont décrits dans la partie diagnostic différentiel.

C'est l'examen complémentaire de première intention qui a été réalisé chez nos patients, il a permis de visualiser la tumeur chez tous les cas et de suspecter la nature maligne des tumeurs.

*Dans notre série, l'aspect le plus observé est celui d'images ostéolytiques avec calcifications.*



**Figure 13** : jambe droite en incidence de face et de profil, montrant une lésion ostéolytique pérmeative fibulaire proximale de siège épiphyso-métaphyso-diaphysaire, produisant des calcifications punctiformes floconneuses.

*Ceci est associé à une réaction périostée continue et irrégulière de la diaphyse fibulaire et tibiale. Densification des parties molles surales. [36]*



*Figure 14 : E.H, patient de 34 ans portant d'une MEM, qui présente un CHS périphérique conventionnel de grade 1 du fémur proximal, on note l'importante ostéolyse ainsi que l'extension aux tissus mous.*

L'aspect radiologique peut varier selon le type histologique.

Le CHS à cellules claires apparaît souvent sous forme d'images ostéolytiques bien limitées mais au niveau des épiphyses des os longs parfois s'étendant vers la métaphyse, les calcifications intra-tumorales sont souvent présentes. [34]

Le CHS méenchymateux, se présente sous forme de lésions mal limitées, avec ostéolyse et extension aux parties molles, mais les calcifications typiques du CHS conventionnel sont moins fréquentes dans ce type histologique [35].

Le CHS dédifférencié est un CHS d'évolution rapide et de pronostic effroyable, il se présente avec des images ostéolytiques mais souvent avec effraction corticale [33], parfois dans un contexte de fracture pathologique.



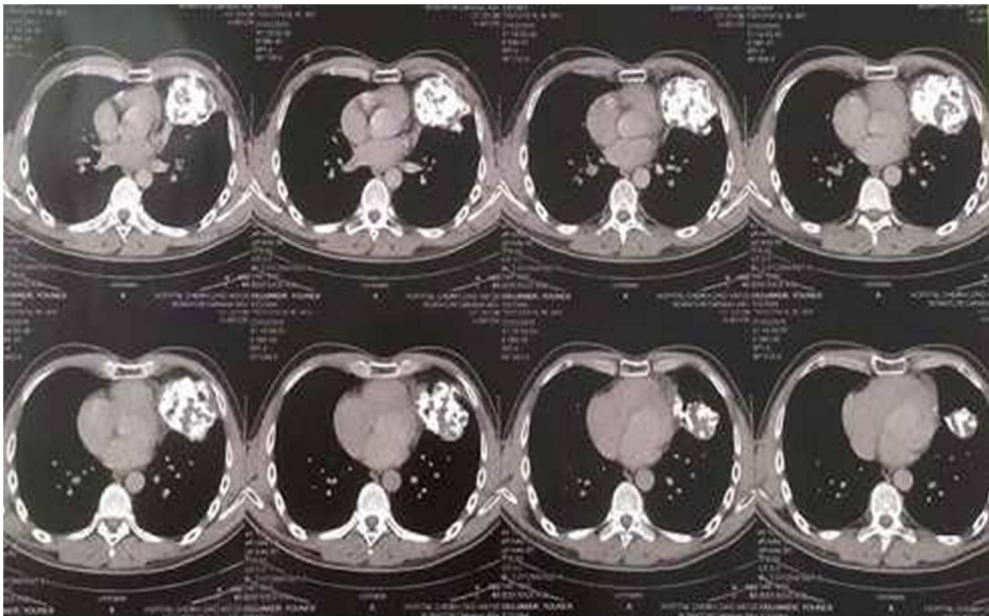
*Figure 15 : CHS dédifférencié de l'humérus droit chez un patient de 76 ans, avec destruction corticale et fracture pathologique. Service de traumatologie du CHU Oujda.*

Néanmoins, ces images restent non spécifiques et l'examen anatomopathologique reste le moyen le plus fiable pour établir le diagnostic de ces variantes.

## 2. TDM

Le scanner est la seconde étape si les clichés standards ne suffisent pas. Il permet une meilleure visualisation de la matrice tumorale ainsi que des éléments favorables au diagnostic tels que des petites calcifications et une matrice floconneuse, qui sont des critères permettant d'affirmer la nature cartilagineuse, une lyse de la corticale et un envahissement des parties molles. Il est, de plus, possible de mesurer l'épaisseur de la coiffe non calcifiée d'une tumeur : fine dans le cas de tumeurs bénignes et, épaisse (plus de 3 cm) dans le cas d'un chondrosarcome.

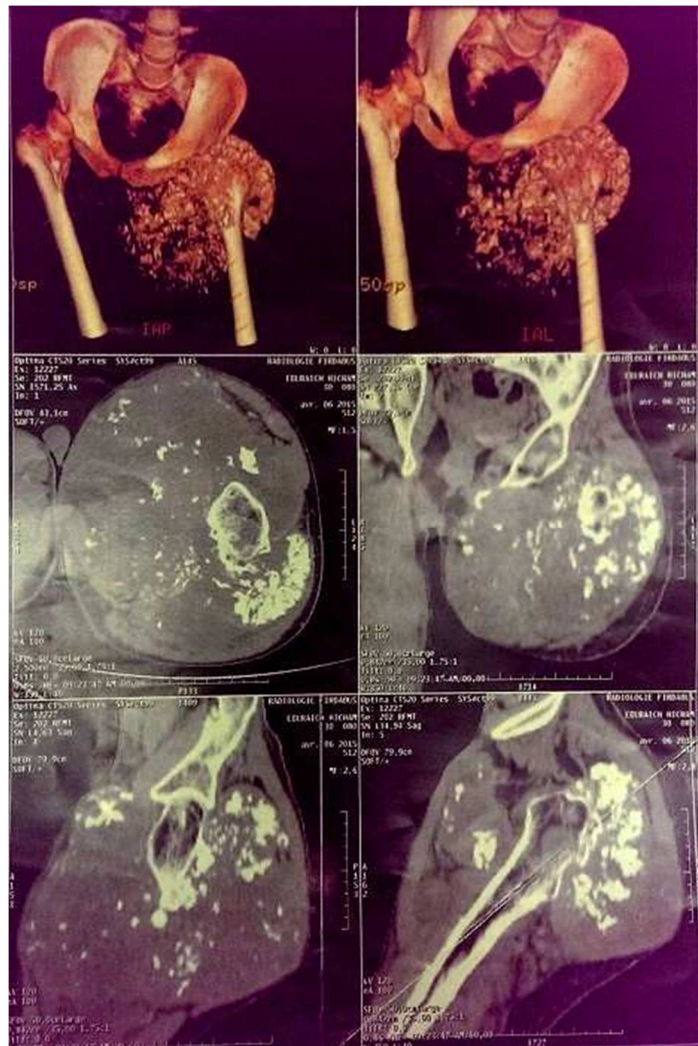
L'interprétation doit toujours tenir compte du contexte clinique bien évidemment.



*Figure 16 : O.Y, patient de 37 ans qui présente un CHS costal, à noter qu'en dehors du contexte clinique de douleur pariétale, l'interprétation était en faveur de kyste hydatique calcifié.*

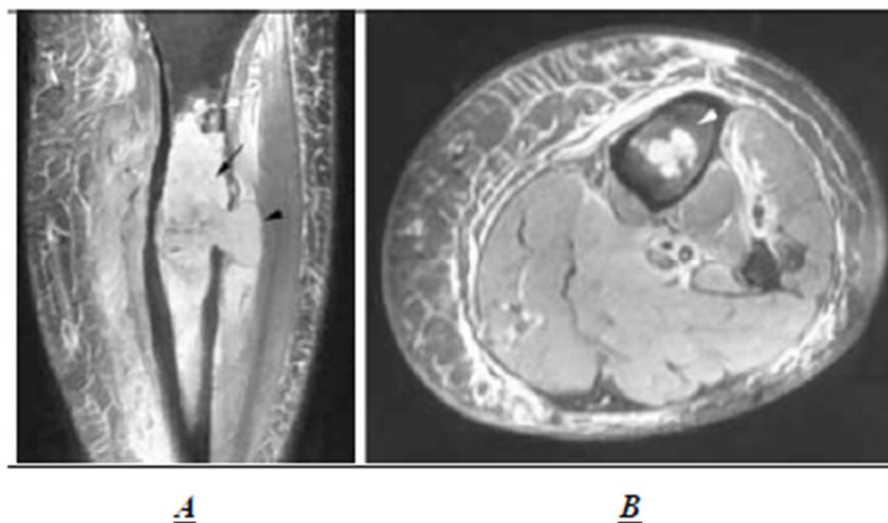
### 3. IRM

Le principal avantage de l'IRM est sa résolution spatiale. Même si elle analyse mal les calcifications et les lyses corticales limitées, elle peut détecter, plus aisément que les techniques précédentes, des niveaux liquides dans des cavités à fort contenu protéique et l'œdème péri-tumoral. Elle permet également l'évaluation de l'extension intra-osseuse, la mise en évidence du dimorphisme tumoral et la détection d'un envahissement des parties molles.



*Figure 17 : IRM d'un patient de 34 ans, qui présente un CHS de la partie proximale du fémur, l'IRM montre une importante extension aux parties molles.*

L'aspect lobulaire du tissu chondrosarcome peut ainsi être visualisé [37], les lobules apparaissant sous forme de logettes.



**Figure 18** : Visualisation d'un chondrosarcome dédifférencié de la diaphyse tibiale gauche par IRM [37]

**A** : IRM coupe coronale pondérée T2

**B** : IRM coupe axiale pondérée T2 passant par la composante cartilagineuse (flèche) ayant un aspect en logettes de haut signal T2.

Parmi les techniques d'IRM, nous pouvons citer une technique appelée "Gadolinium enhanced magnetic resonance imaging" (dGEMRIC) qui utilise un agent de contraste, le gadolinium [39-40]. Après injection en IV de l'agent de contraste anionique de gadolinium, ce dernier atteint le cartilage et se distribue inversement à la concentration en protéoglycanes car il est repoussé par les charges négatives de ces macromolécules. En revanche, en cas de lésion et dégradation du cartilage, le produit de contraste persiste [41].

Cette technique est donc une méthode non invasive d'évaluation indirecte de la concentration en protéoglycanes du tissu cartilagineux [42]. Cependant, elle ne semble pas avoir été exploitée pour l'imagerie du chondrosarcome.

#### **4. La scintigraphie**

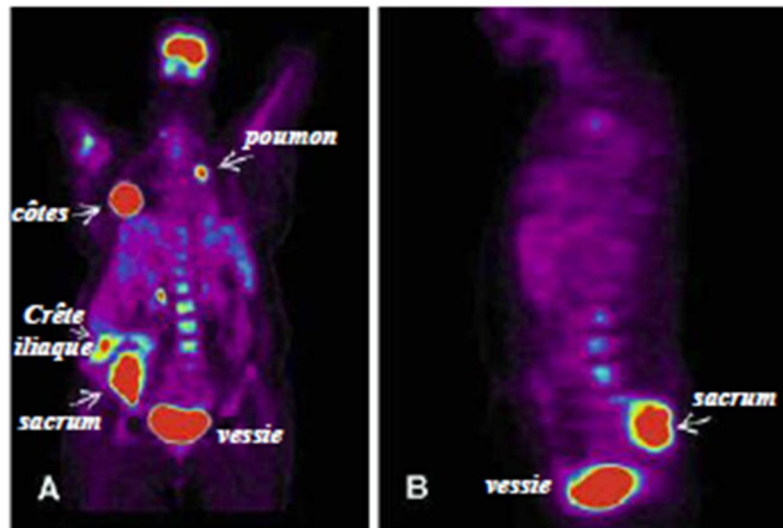
Alors que les techniques d'imageries morphologiques telles que la radiographie, le scanner ou l'IRM permettent d'obtenir des informations quant à la localisation et la taille de la tumeur, la scintigraphie va apporter l'information fonctionnelle et aide au diagnostic, au staging et à l'évaluation de la réponse à la thérapie. Ce type d'imagerie est complémentaire de l'imagerie anatomique, puisqu'il permet d'étudier certains processus physiologiques et peut ainsi mettre en évidence des dysfonctionnements relatifs à une pathologie avant même que des anomalies morphologiques ne soient visualisables en imagerie anatomique.

Cette technique consiste à injecter un radiotracer qui peut être soit, un radionucléide libre tel que l'iode 123 ou le Thallium 201, soit l'association d'un ligand et d'un radionucléide, le ligand ayant une affinité sélective pour un organe, un tissu ou une fonction.

Quelque soit le radiotracer, il doit répondre à un certain nombre de critères :

- Il doit être le plus stable possible dans l'organisme.
- Il doit être capable de franchir les barrières pour atteindre sa cible.
- Il ne doit pas perturber les processus physiologiques et doit donc être administré à une très faible concentration (dose traceuse).
- Il doit rester lié à sa cible et, au contraire, être éliminé très rapidement lorsqu'il est libre.
- Il doit être de très faible toxicité sur le plan biologique et radiotoxicologique.
- La liaison entre le ligand et le radionucléide doit être stable in vivo de manière à ce que le signal du radionucléide détecté reflète bien la présence du ligand dans l'organisme

Le radionucléide émet un rayonnement adapté à sa détection *in vivo* par les équipements d'imagerie. De plus, la période effective du radiotracer, prenant en compte la période physique et biologique, doit être à la fois, suffisamment longue pour permettre l'examen d'imagerie, mais aussi, suffisamment courte pour ne pas entraîner d'exposition excessive pour le patient.



**Figure 19 : Imagerie TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, récurrence d'un chondrosarcome maxillaire [43].**

*Femme ayant eu un chondrosarcome traité par chirurgie 5 ans auparavant.*

*L'imagerie TEP met en évidence des métastases hyper métaboliques au niveau du sacrum et de l'ilium droit, ainsi que des lésions au niveau des côtes droites, des poumons et au niveau de la colonne.*

*Histologie : chondrosarcome mésoenchymateux de grade II.*

## V. Anatomopathologie

### **1. Classification de l'OMS**

La nouvelle classification de l'OMS des tumeurs osseuses et des tissus mous de 2013 classe les tumeurs chondrogéniques en quatre catégories : bénignes, intermédiaires (localement agressive), intermédiaires (métastasent rarement), malignes. [58]

#### **1.1 *Bénignes* :**

- ✓ Les ostéochondromes
- ✓ Les chondromes : enchondromes et chondromes périostés, ostéochondromyxome
- ✓ L'exostose sous-unguéale
- ✓ Prolifération ostéochondromateuse parostéale bizarre : La chondromatose synoviale

#### **1.2 *Intermédiaires (localement agressives)* :**

- ✓ Le fibrome chondromyxoïde
- ✓ Le chondrosarcome conventionnel de grade 1 : aussi appelé tumeur cartilagineuse atypique.

#### **1.3 *Intermédiaires (métastasent rarement)* :**

- ✓ Le chondroblastome

#### **1.4 *Malignes* :**

- ✓ Le chondrosarcome conventionnel de grades 2 et 3
- ✓ Le chondrosarcome dédifférencié
- ✓ Le chondrosarcome mésoenchymateux
- ✓ Le chondrosarcome à cellules claires.

Classes OMS des tumeurs osseuses/ Comportement tumoral	Types tumoraux
Tumeurs bénignes	
Tumeurs à potentiel de récurrence locale	Ostéoblastome Fibrome desmoplastique osseux Kyste anévrysmal Histiocytoses langerhansiennes Maladie d'Erdheim-Chester  Fibrome chondromyxoïde
Tumeurs à potentiel métastatique faible	Chondroblastome TCG Hémangiome épithélioïde
Tumeurs malignes (sarcomes)	Chondrosarcome de grade I

Tumeur cartilagineuse atypique/chondrosarcome grade I (à réserver aux tumeurs des os longs)

Type	Incidence (% de l'ensemble des chondrosarcomes)	Grade (O' Neal et Ackerman)
<b>Chondrosarcome conventionnel</b>	85 %	
<b>Central I ou II</b>	<b>85%</b> (CS mains et pieds=3%)	<b>Grade I (26 à 50%)</b> Grade 2 (30-60%) Grade 3 (8 à 25%)
Périphérique II	15%	
<b>Chondrosarcomes (variantes rares)</b>	15%	
Dédifférencié	6-10%	3
Mésenchymateux	2%	3
Périosté	2%	1-2
(rattaché au CS central OMS 2013)		
À cellules claires	1%	1 ou grade composante conventionnelle

**Tableau 3 & 4 : Principales modifications de la nouvelle classification de l'OMS 2013.**

De ce fait, le CHS conventionnel de grade 1 n'est plus considéré comme une tumeur maligne mais intermédiaire ou localement agressive ou tumeur cartilagineuse atypique, à noter aussi que le CHS périosté est rattaché aux CHS conventionnels dans la nouvelle classification.

## 2. Chondrosarcomes conventionnels

Les chondrosarcomes conventionnels constituent environ 85% de l'ensemble des chondrosarcomes, ils peuvent être catégorisés selon leur localisation en centraux (se développant à partir de la cavité médullaire) ou périphériques, les chondrosarcomes centraux tendent à être primaires alors que les CHSs périphériques sont plutôt secondaires à des tumeurs ou lésions osseuses bénignes préexistantes.

La grande majorité des chondrosarcomes conventionnels sont centraux et primaires (environ 85%), alors que les chondrosarcomes périphériques et secondaires constituent 15%.

Une entité plus rare des CHSs conventionnels est le CHS juxta-cortical ou périosté (1%) se développant au niveau de la surface osseuse, histologiquement il est semblable au CHS conventionnel mais il est à différencier du CHS périphérique car le CHS juxta-cortical présente un excellent pronostic après chirurgie locale uniquement. [59][60]

### 2.1 Macroscopie

Les chondrosarcomes sont habituellement des tumeurs de grande taille, lobulées, aux contours souvent mal définis. Les lobules tumoraux sont blanc nacrés, gris-bleus, parfois myxoïdes, Elles peuvent contenir des foyers d'ossification, des plages de nécroses, ou la présence de kystes intra-tumoraux.

La corticale adjacente peut soit être le siège d'une perméation tumorale, soit être amenuecée, refoulée progressivement dans les lésions de croissance lente, soit encore comporter des zones d'ostéosclérose réactionnelle résultant du comblement des canaux de Havers par le chondrosarcome. Les espaces médullaires sont infiltrés, mais des fragments d'os spongieux peuvent parfois persister entre les coulées tumorales. L'extension dans les parties molles est fréquente. Dans les formes centro-médullaires, les réactions périostées sont rares. [61]

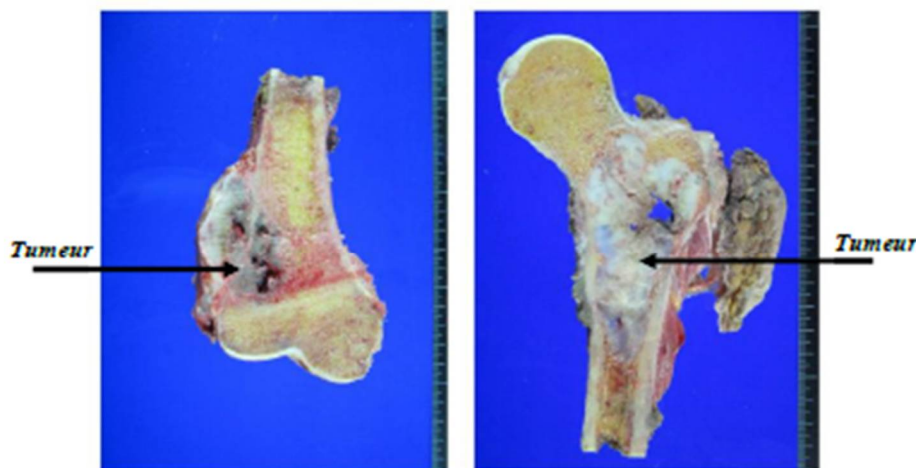
*C'est l'aspect observé dans l'étude macroscopique dans notre série.*

## 2.2 Microscopie

Les chondrosarcomes sont constitués de lobules tumoraux de taille et de forme irrégulières, délimités par des septa conjonctifs, et non par du tissu ostéo- médullaire comme c'est le cas dans les enchondromes. Des fragments d'os spongieux résiduel, englobés par la prolifération, persistent parfois au sein de ces lobules, témoignant de la perméation du tissu ostéomédullaire par la tumeur. Cette perméation du spongieux ne doit pas être confondue avec les foyers d'ostéogenèse réactionnelle intra-tumoraux.

Au sein des lobules, la cellularité est souvent importante, prédominant en périphérie. Les chondroblastes tumoraux ont un noyau volumineux, à chromatine densifiée. Les aspects de binucléation sont fréquents. Une activité mitotique peut parfois être individualisée, essentiellement dans les tumeurs de haut grade. La matrice tumorale peut être chondroïde ou myxoïde. L'existence de zones myxoïdes au sein d'une tumeur cartilagineuse est un critère orientant vers la malignité. Des plages de remaniements nécrotiques peuvent être présentes, mais sont aussi observées dans les chondromes. [61]

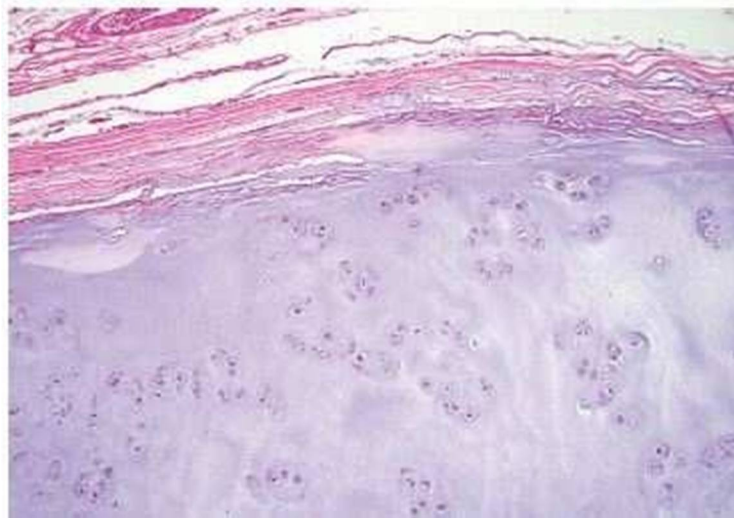
Les CHS conventionnels sont gradés selon la classification proposée par **O'neal et Ackermann** en 1952 et reprise par **Evans**, elle tient compte du **degré de différenciation**, la **cellularité**, les **anomalies nucléaires** et les **remaniements** de la MEC. [62][7]



*Figure 20 : à droite, un CHS de 6.5cm du fémur distal, envahissant les tissus avoisinants, à gauche un CHS central de 9.5 cm du fémur proximal, on note l'aspect lobulé ainsi que la destruction corticale. [63]*

✓ *Le chondrosarcome conventionnel grade 1 :*

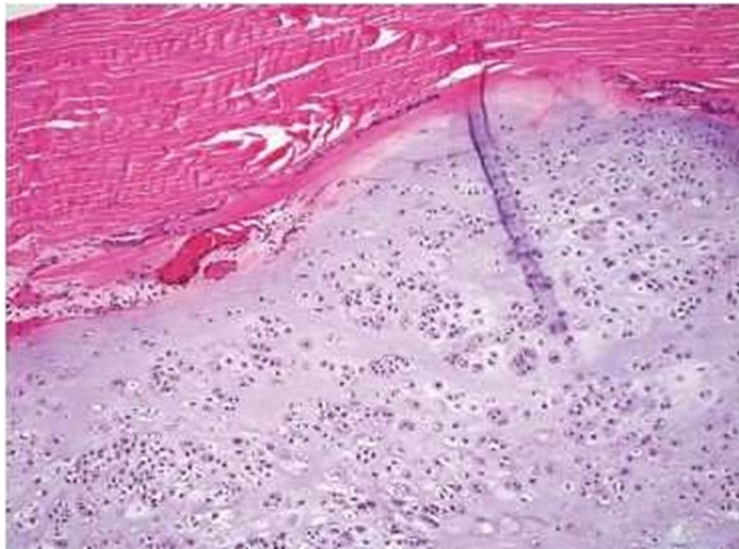
Correspond à une tumeur cartilagineuse et bien différenciée, la cellularité est légèrement augmentée par rapport à un chondrome, les noyaux sont hyperchromatiques avec des binucléations occasionnelles, pas d'activité mitotique, et les remaniements myxoïdes sont en général absents. [63][7]



*Figure 21 : CHS conventionnel de grade 1 avec matrice chondroïde et extension vers les tissus mous. [63]*

✓ *Le chondrosarcome grade 2 :*

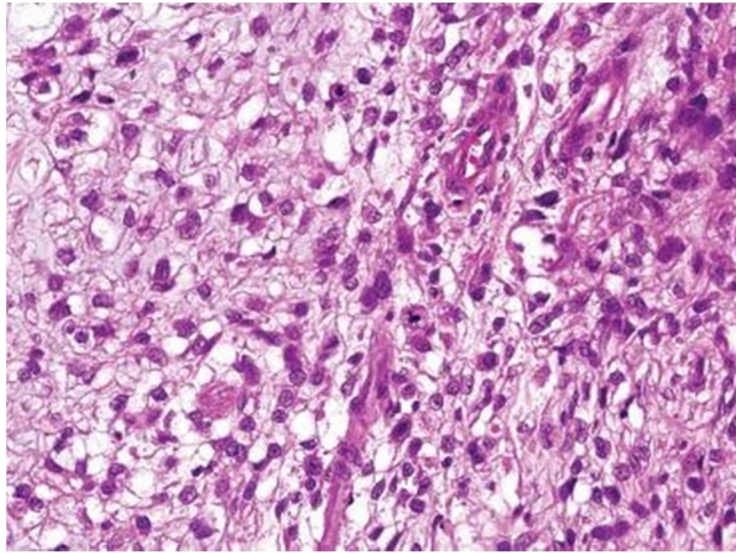
La tumeur est cartilagineuse et manifestement maligne, la cellularité est plus élevée par rapport au grade I, les atypies nucléaires sont plus nombreuses et les noyaux sont hyperchromatiques et volumineux, on peut trouver des remaniements myxoïdes et nécrotiques de la MEC. [63]



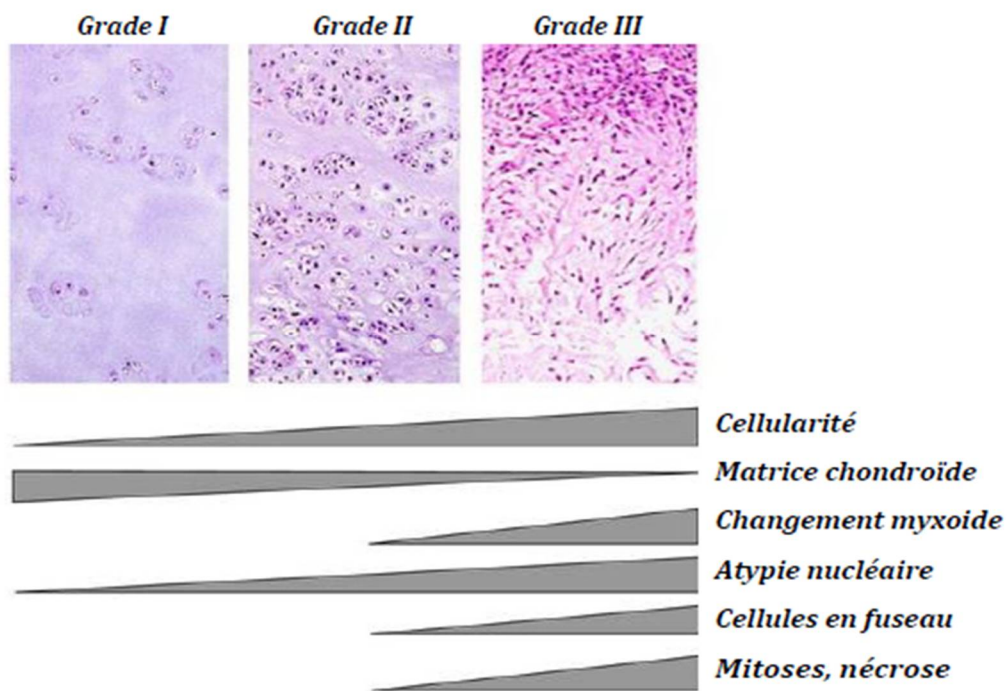
*Figure 22 : CHS conventionnel de grade 2 avec une cellularité plus importante et une extension aux tissus mous.[63]*

✓ *Le chondrosarcome grade 3 :*

La nature cartilagineuse est difficile à établir, la lésion est très cellulaire (> grade 2), les atypies cyto-nucléaires sont elles aussi plus marquées (> grade 2) avec des mitoses facilement observables, on note la présence de plages à cellules fusiformes, l'absence de calcifications et l'importance des remaniements myxoïdes et nécrotiques. [63]



*Figure 23 : CHS de grade 3 avec une cellularité et des atypies cyto-nucléaires plus importantes. [63]*



**Figure 24** : Grading d'Oneal et Ackerman utilisé pour les CHS conventionnels [63]

Dans une étude réalisée par **Bjornsson [64]** en 1998 sur 344 cas de chondrosarcomes conventionnels sur une période de 80 ans, la répartition des grades était la suivante :

- 60,9% des tumeurs étaient de grade 1
- 35,3% étaient de grade 2
- et seulement 3,2% étaient de grade 3.

Une autre étude réalisée en 2002 par **Fiorenza [65]** montre une répartition de grades de 49% pour le grade 1, 41% pour le grade 2 et 10% pour le grade 3.

Ci-dessous un tableau comparatif de la répartition des grades dans les différentes études :

Grade du CHS	Etude de Bjornsson	Etude de Fiorenza	Notre étude
<i>CHS de grade 1</i>	60.9%	49%	<b>66,6%</b>
<i>CHS de grade 2</i>	35.3%	41%	<b>0%</b>
<i>CHS de grade 3</i>	3.2%	10%	<b>33,3%</b>

**Tableau 5** : répartition des grades histologiques des CHS dans différentes études comparés à notre série.

*Dans notre étude on remarque une prévalence du CHS du grade 1 ce qui concorde avec les données des deux autres études.*

Par ailleurs, plusieurs facteurs peuvent influencer le grading histologique des tumeurs, notamment :

- La détermination du grade des CHS est basée sur une évaluation subjective des différents critères de malignité, ce qui peut être responsable de variabilité non négligeable entre les différents pathologistes.
- La difficulté diagnostic entre chondrome et chondrosarcome de grade I peut être responsable d'un sous diagnostic de ce dernier.
- Le diagnostic tardif de ces tumeurs dans notre contexte. En effet, les CHS sont des tumeurs à croissance lente avec une symptomatologie discrète dans la plupart des cas, ce qui pousse rarement les patients à consulter dans les délais, de plus, les patients porteurs de lésions osseuses bénignes font rarement un suivi clinique et radiologique de leur tumeurs, ce suivi est d'autant plus important chez les malades porteurs de facteurs de risque (MEM ou maladie d'Ollier).

### **2.3 Biologie moléculaire**

Il n'existe pas pour le moment de marqueur fiable ou de cible thérapeutique spécifique au chondrosarcome conventionnel, plusieurs tentatives ont été réalisées, l'utilisation des différents types de collagène (surtout X et II) ainsi que les protéoglycanes (aggrécane) comme différents marqueurs moléculaires de prolifération ou différenciation tumorale n'as pas été un succès. [63][66]

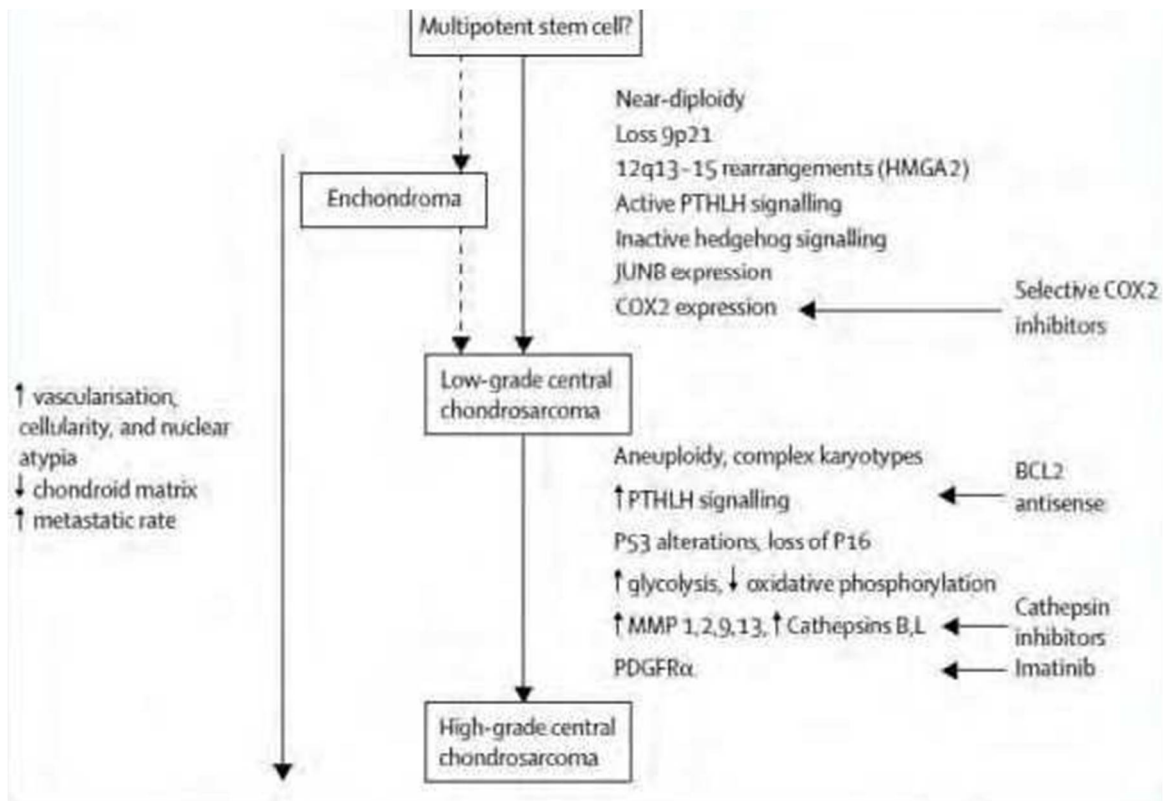
Cependant, la voie de signalisation Hedgehog qui joue un rôle important dans le développement des enchondromes et des chondrosarcomes centraux pourrait être une cible thérapeutique.

On retrouve aussi la mutation IDH1/IDH2 dans plus de 50% des chondrosarcomes conventionnels. [70]

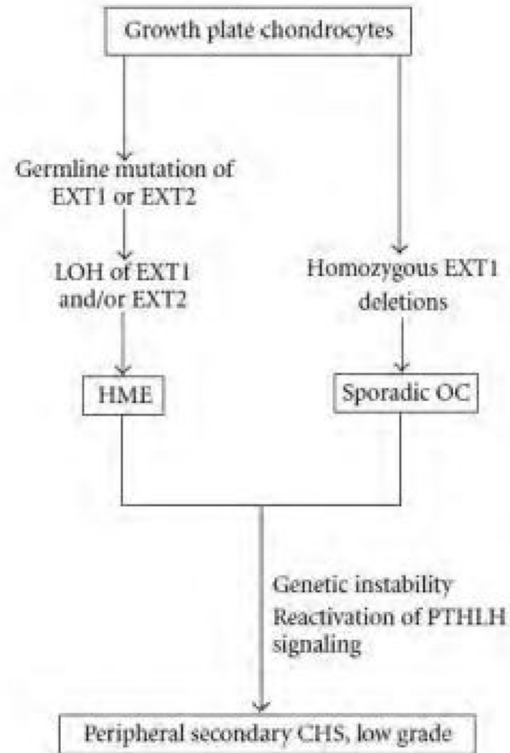
On retrouve aussi des mutations du gène de p53 ainsi qu'une surexpression de cette protéine dans les chondrosarcomes de haut grade, mais c'est un événement tardif dans l'évolution de la tumeur. [63][67]

Pour les chondrosarcomes secondaires, on retrouve les mutations présentes dans les maladies des exostoses multiples, principalement une mutation des gènes EXT1 et EXT2 situé dans les chromosomes 11p11-12 [63][68], ou la mutation PTHR1 retrouvé chez des patients présentant une enchondromatose. Ces mutations sont responsables d'un dérèglement du système régulateur de prolifération et différenciation cartilagineuse IHH et PTHLH et ainsi la formation d'ostéochondromes. [69]

Cette altération est responsable d'une instabilité génétique et une réactivation de la voie PTHLH favorisant ainsi la transformation maligne [63]



*Figure 25 : module génétique proposé par Bovè pour le développement des CHS centraux. [63]*



**Figure 26 :** *Génétique du développement du CHS secondaire à la MEM /Ostéochondrome solitaire. [63]*

On retient donc que même si l’histologie des CHS conventionnels primaires et secondaires est semblable, ils sont totalement différents sur le plan génétique et moléculaire, la génétique du développement des CHS primaires est mal élucidée alors que pour les CHS secondaires elle est mieux connue, on ne dispose pas pour le moment de marqueur fiable pour établir un pronostic plus précis ni pour une éventuelle cible thérapeutique.

### **3. Chondrosarcome dédifférencié**

C'est une variante distincte du chondrosarcome caractérisée par la présence :

- D'un contingent cartilagineux bien différencié qui peut être soit un chondrosarcome conventionnel de bas grade ou une autre tumeur cartilagineuse bénigne (enchondrome par exemple).
- Avec une transition abrupte vers un contingent sarcomateux de haut grade.

#### **3.1 *Epidémiologie et localisation***

Représente environ de 1.4 à 10% de l'ensemble des chondrosarcomes [71][72]. *Dans notre série, ce taux est de 16%.*

L'âge moyen de survenue est de 59 ans [71][73]. *Dans notre série le cas retrouvé de CHS dédifférencié était chez un patient de 39 ans.*

La localisation est typiquement pelvienne, fémorale proximale, humérale, fémorale distale ou costale [74].

*Dans notre série notre seul cas avait une localisation fémorale proximale.*

### 3.2 Macroscopie

L'examen macroscopique méticuleux peut révéler la composante cartilagineuse de bas grade adjacente à une masse hémorragique et nécrotique avec généralement une destruction et une extension aux tissus mous. [72]



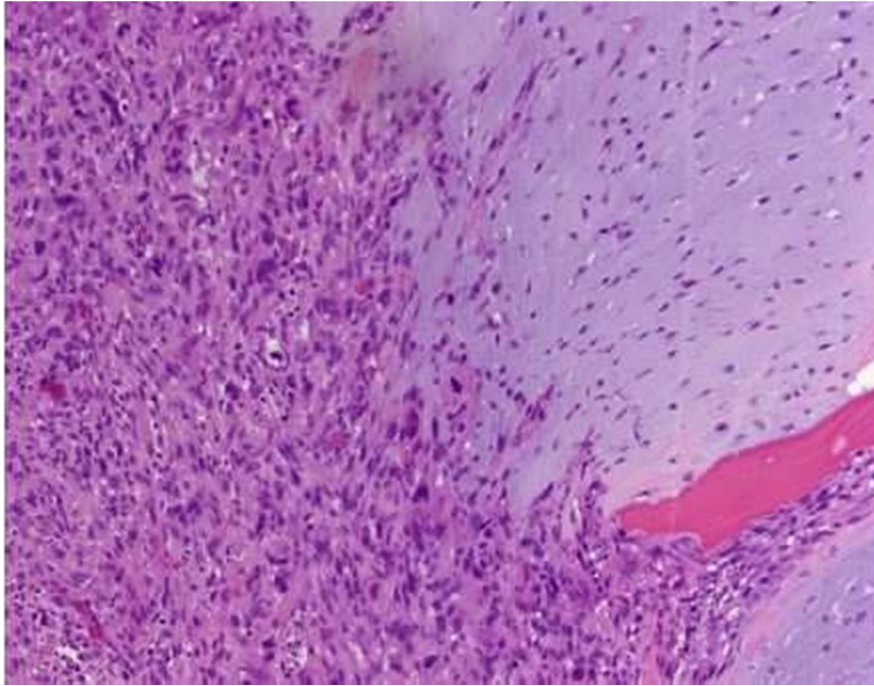
**Figure 27** : composante sarcomateuse (gauche) avec nécrose invasion extra- osseuse, accompagné d'un CHS de bas grade (droite) dans un CHS dédifférencié. [72]

### 3.3 Microscopie

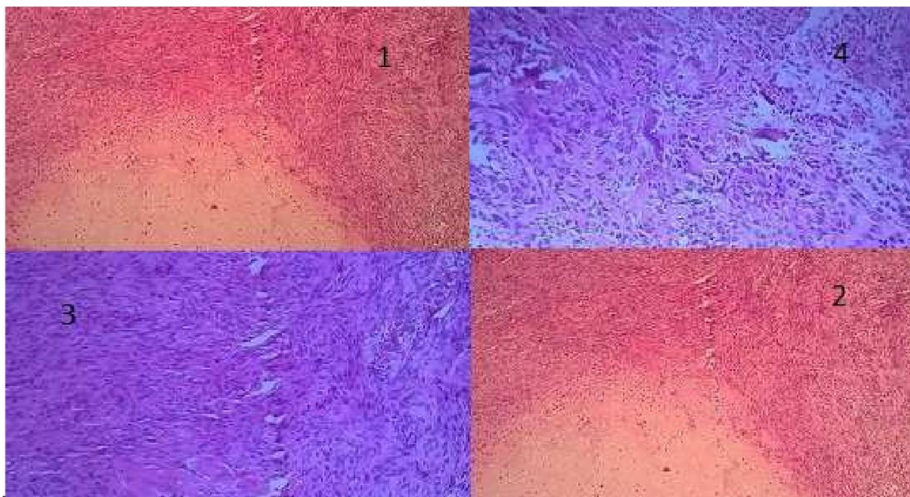
La composante cartilagineuse correspond en général à un chondrosarcome de bas grade alors que la partie dédifférencié peut être une composante sarcomateuse de haut grade ou un ostéosarcome, plus rarement une différenciation rhabdomyosarcomateuse ou angiosarcomateuse. [72][75][76].

Le CHS dédifférencié s'accompagne d'un envahissement des parties molles, ainsi que des métastases à distance.

*Dans notre série, le seul CHS dédifférencié observé ne s'est accompagné d'aucune localisation secondaire.*



**Figure 28** : CHS dédifférencié, on note la transition abrupte entre les deux contingents : CHS de bas grade (droite), composante sarcomateuse de haut grade (gauche). [72]



**Figure 29** : Chondrosarcome dédifférencié de l'humérus chez un patient de 76 ans. CHU Oujda.

### **3.4 *Biologie moléculaire***

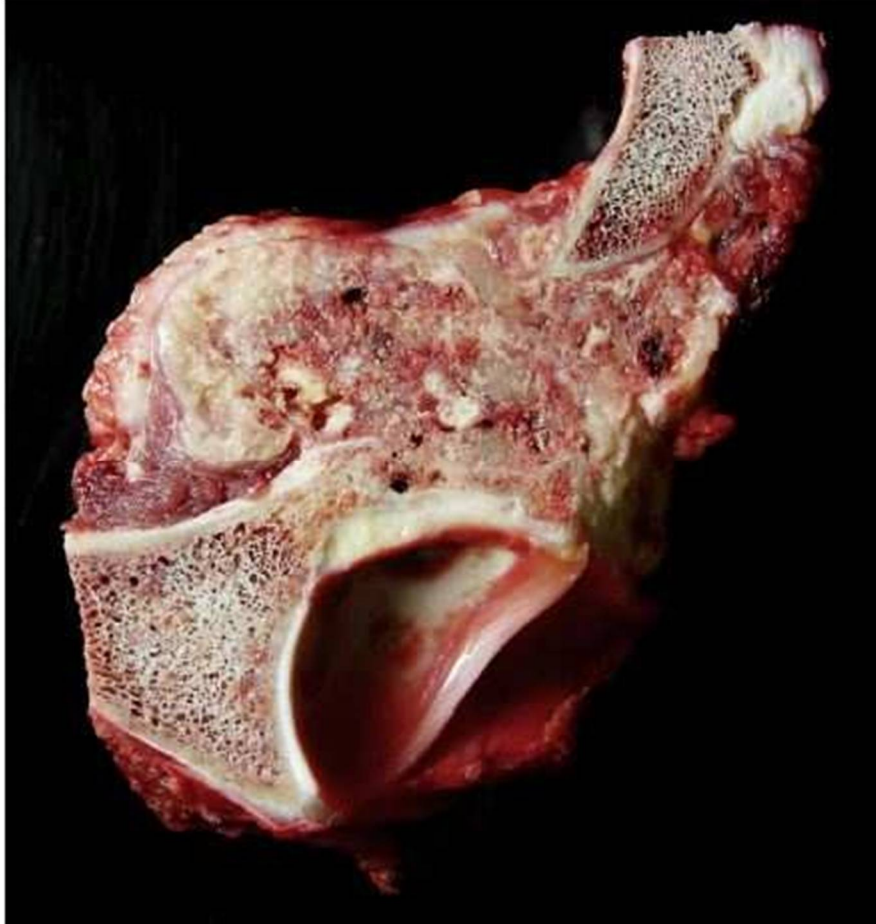
Une étude réalisée en 1999 met en évidence une origine commune aux deux composantes sur le plan génétique. En effet, on retrouve plusieurs altérations et mutations communes aux deux contingents, comme la surexpression de la P53 ainsi qu'une délétion identique sur l'exon 7 du gène de P53. D'autres altérations génétiques sont aussi retrouvées. [74]

## **4. Chondrosarcome méenchymateux**

Le CHS méenchymateux est une variante histologique agressive du CHS décrite pour la première fois en 1959 par **Lichtenstein** et **Bernstein** [72][77], la majorité des patients atteints sont d'un âge jeune d'entre 20 et 30 ans parfois moins [72][78]. Il présente la particularité d'atteindre les os ou les tissus mous, mais l'atteinte osseuse est plus fréquente [35], ils sont de localisation crânio faciale en général, mais peuvent atteindre les côtes, les vertèbres, l'omoplate et le pelvis, ainsi que les os longs des extrémités. [72][78] Ils représentent moins de 2% des chondrosarcomes. [59]

#### **4.1 Macroscopie**

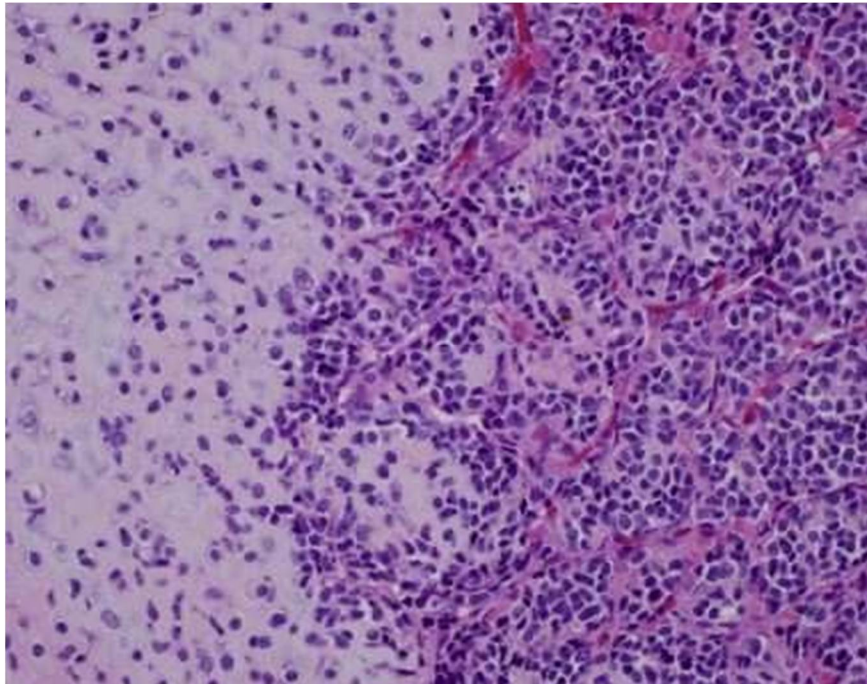
La tumeur est généralement mal limitée, des régions hémorragiques, nécrotiques et des calcifications peuvent être identifiées, l'aspect lobulé est rare. [71]



*Figure 30 : CHS mésoenchymateux de la hanche, entourant l'acétabulum avec une extension aux tissus mous. [72]*

## 4.2 Microscopie

Le CHS mésoenchymateux est caractérisé par un bi-morphisme histologique, on observe l'association d'un contingent très cellulaire ressemblant à une tumeur à petites cellules avec plusieurs foyers à différenciation cartilagineuse (qui peut s'ossifier ou se minéraliser), à un contingent indifférencié avec des cellules rondes ou ovoïdes, avec une vascularisation de type hémangio-péricytaire. Les deux contingents ne sont pas démarqués l'un de l'autre de façon nette. [35][72][77]



**Figure 31** : CHS mésoenchymateux avec une composante indifférenciée à droite de cellules ronds se mêlant dans la composante chondrocytaire bien différenciée. [72]

### **4.3 Biologie moléculaire**

Des études ont mis en évidence une translocation robertsonienne intéressant les chromosomes 13 et 21 et responsable du réarrangement particulier observé [79], bien que 60% de ces tumeurs présentent une surexpression de P53, aucune mutation n'a été trouvée dans les exons 5 à 9 du gène p53. [80]

*Dans notre série, le CHS mésoenchymateux n'a pas été mis en évidence, cette variante reste très rare mais la connaissance de son aspect et pronostic est importante.*

## **5. Le chondrosarcome à cellules claires**

Autre variation histologique rare, le CHS à cellules claires a été décrit par **Unni et al.** en 1976 [68]. Il représente 0.4 à 2.5% des chondrosarcomes [34][71], l'âge de survenue est variable avec un pic entre 30 et 50 ans et avec une prédominance masculine. [34][82]

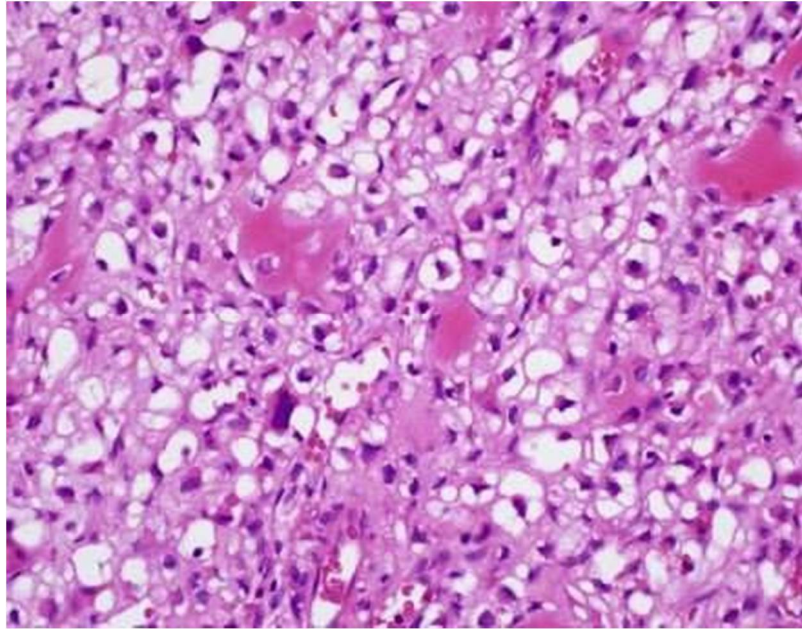
La localisation est en général épiphysaire au niveau proximal du fémur ou de l'humérus, plus rarement au niveau fémoral distal, tibial, et autre sites atypiques qui incluent les os du bassin, les vertèbres, côtes et sternum. [34]

### **5.1 Macroscopie**

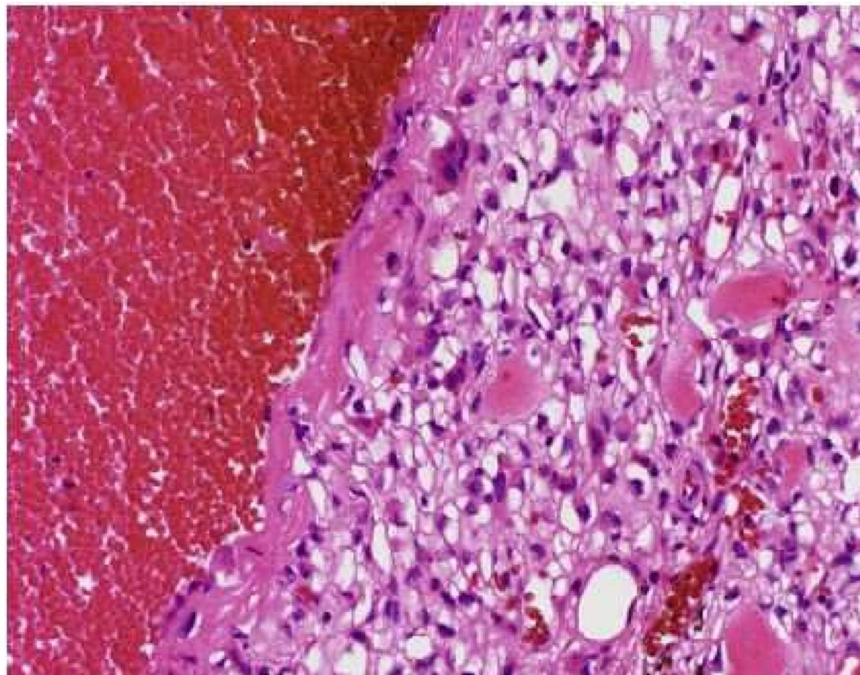
Les tumeurs ont un aspect bien délimité cartilagineuse avec parfois des formations ayant l'allure d'un kyste osseux anévrysmal hémorragique. [83]

### **5.2 Microscopie**

Les cellules tumorales présentent des limites bien nettes avec un cytoplasme abondant et clair, s'organisant en lobules ou cordons, on peut parfois y apercevoir les cellules géantes ostéoclaste-like, s'y associent aussi des zones de chondrosarcome conventionnel de bas grade avec des foyers de calcification ou d'ossification réactionnelle, ainsi que des kyste osseux anévrysmale-like et hémorragiques. [72][83]



**Figure 32 :** Chondrosarcome à cellules claires, avec nappes de cellules à cytoplasme clair ainsi que des cellules géantes multinucléées ostéoclaste-like. [72]



**Figure 33 :** CHS à cellules claires avec pseudo kyste osseux anévrysmale hémorragique. [72]

*Dans notre série, le CHS à cellules claires n'a pas été mis en évidence, cette variante reste très rare et ne représente que 0.4 à 2.5% selon la littérature.*

### **5.3 Biologie moléculaire**

Il n'y a pas d'anomalies cytogénétiques ou aberrations chromosomiques récurrentes dans le chondrosarcome à cellules claires [72][84], les mutations d'iso-citrate déshydrogénase (IDH1/IDH2) qui sont rapportés dans 50% des CHS conventionnels n'ont pas été retrouvées dans le CHS à cellules claires.

Il est à noter qu'on rapporte des cas rare de CHS à cellules claires survenant chez des malades souffrant de maladie d'Ollier. [72][83]

## **6. Chondrosarcome myxoïde extra squelettique**

Le CMES est une entité rare distincte sur le plan clinique, histologique, immunohistochimique, cytogénétique et évolutif.

Elle survient chez le sujet adulte vers l'âge de 50 ans avec une prédominance masculine et un sex-ratio de 2/1 [87].

Les membres représentent la localisation la plus fréquente (80%).

Son siège est en fait ubiquitaire, mais une localisation au niveau de la cuisse et du genou doit attirer l'attention [88]. Les autres sites possibles sont : les doigts, intracrânien, rétro-péritoine, plèvre et os [89].

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, souvent, il s'agit de douleurs ou d'une tuméfaction qui peut ulcérer la peau.

Les images radiologiques ne sont pas spécifiques : un aspect pluri-nodulaire et un hyper signal en T2 sont observés à l'IRM.

### **6.1 Macroscopie**

Elle se présente sous la forme d'une masse bien limitée par une capsule fibreuse, ferme, homogène, grise ou gélatineuse à la coupe. La taille moyenne rapportée est de 7 cm (1 - 25 cm).

## 6.2 Microscopie

L'aspect histo-pathologique usuel est celui d'une tumeur d'architecture pluri-nodulaire, faite de massifs, de lobules et/ou de travées.

Les cellules tumorales sont monotones, de taille moyenne, le plus souvent rondes ou légèrement allongées, au cytoplasme clair ou éosinophile.

Des inclusions rhabdoïdes sont observées dans 10% des cas.

Le noyau est en général de petite taille, réniforme ou ovoïde, à chromatine fine, laissant apparaître un petit nucléole.

Les atypies cyto-nucléaires et l'activité mitotique sont en général discrètes.

*Dans les formes typiques*, les cellules sont dispersées dans une trame plus ou moins abondante, volontiers myxoïde. Des foyers de différenciation cartilagineuse sont exceptionnellement observés. La composante cellulaire peut être plus ou moins dense. Des variantes plus cellulaires sont décrites, avec des dispositions cellulaires en nappes (formes solides), mais aussi des formes pseudo-épithéliales et pseudo-glandulaires.

*Dans les formes pauci-cellulaires*, les cellules peuvent être fusiformes, rappelant la morphologie des myo-fibroblastes. La matrice myxoïde est colorée par le bleu Alcian aux pH 2,5 et 1, coloration résistante à la hyaluronidase, suggérant la présence de sulfates chondroïtiques. Les cellules tumorales expriment toujours la vimentine, dans environ un tiers des cas la protéine S 100 (marquage typiquement faible et focal), et souvent le CD 99. La cytokératine et l'EMA sont parfois exprimés de façon focale [85]. Les autres marqueurs ne sont pas exprimés, sauf parfois la NSE, la synaptophysine, plus rarement la chromogranine, suggérant une possible différenciation neuroendocrine [85, 86].

### 6.3 *Biologie moléculaire*

Le CMES est associé le plus souvent à une translocation chromosomique récurrente t(9;22) (q22;q12), conduisant à un réarrangement génétique entre le gène EWS, localisé sur le chromosome 22, et le gène TEC, localisé sur le chromosome 9 [85]. Le réarrangement peut être recherché par RT-PCR sur tissu fixé. D'autres translocations sont plus rarement observées [86]: t(9;15) (q22; q12), t(9;17) (q22;q11.2), t(9;17;15) (q22;q11;q22), t(2;13) (q32;p12), et t(11;22) (q11;p11).

### 6.4 *Evolution*

Sur le plan évolutif, le CMES est caractérisé par une agressivité locale par rapport à leur homologue squelettique, avec des récurrences locales assez fréquentes (50%). L'évolution est lente avec une survie prolongée et le pronostic à long terme est défavorable (30 à 70% de survie à dix ans) [87, 90]. Les métastases surviennent dans la moitié des cas, elles sont de localisations souvent pulmonaires, parfois au niveau des tissus mous, de l'os, des ganglions ou du cerveau.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de facteurs pronostiques bien établis, et ils sont pour la plupart sujet à controverse.

Les principaux facteurs de mauvais pronostic rapportés sont la survenue chez l'homme, l'âge tardif de survenue, une taille tumorale supérieure à 10 cm, le siège proximal, le caractère incomplet de l'exérèse chirurgicale initiale, l'absence de réséquabilité et la découverte de métastases au moment du diagnostic [85, 90, 91]. Les critères histopronostiques tels que la nécrose, l'activité mitotique, le degré de différenciation ne semblent pas influencer le pronostic [92,93].

*Dans notre série, 2 cas ont été reportés. L'un siégeant au niveau de l'os iliaque, et l'autre au niveau de la cuisse. Ce qui rejoint les données de la littérature.*

## 7. Comparaison des résultats

Notre étude rejoint la littérature.

*Les chondrosarcomes conventionnels* de grade 1 sont les types le plus fréquemment rencontrés (2 cas), et le CHS de grade 3 est moins fréquent (1 cas).

*Pour les autres variantes*, elles restent rares. On rapporte 1 cas de CHS dédifférencié, 2 cas de CHS myxoïde, et aucuns cas de CHS mésenchymateux ni de CHS à cellules claires. Les variantes ont constitué environ 50% des cas, On se permet de comparer notre travail à la grande série réalisée par **Giuffrida et al.** [71] qui a regroupé 2890 cas de chondrosarcomes sur une dizaine d'années (de 1973 à 2003).

Type histologique	Etude Giuffrida <i>et al.</i>	Notre étude
<i>Conventionnel</i>	82 %	<b>50 %</b>
<i>Dédifférencié</i>	1.4 %	<b>16 %</b>
<i>A cellules claires</i>	0.4 %	<b>0 %</b>
<i>Mésenchymateux</i>	4.4 %	<b>0 %</b>
<i>Myxoïde</i>	9.8 %	<b>33 %</b>

**Tableau 6** : Comparaison des répartitions des types histologiques du CHS.

*La fréquence des CHS conventionnels dans notre étude rejoint celle de Giuffrida [71],* cependant on remarque des différences dans la fréquence des autres variantes.

Les variantes histologiques restent rares mais leur connaissance est importante car leur pronostic est différent, comme nous allons le détailler dans le chapitre « pronostic ».

## 8. Critères de malignité

### ➤ Cytologiques :

- Cellularité
- Taille importante des noyaux
- Densification de la chromatine
- Pluri-nucléations
- Mitoses

### ➤ Architecturaux :

- Organisation en lobules de grande taille, irréguliers, séparés d'épais septums fibreux
- Résorption des travées osseuses médullaires et englobement des travées osseuses résiduelles par la tumeur
- Atteinte corticale (rupture, résorption, perméation)
- Extension aux parties molles

### ➤ Remaniements :

- Remaniements myxoïdes extensifs
- Nécrose spontanée
- Présence de kystes

Ces caractéristiques cytologiques et histologiques sont utilisées pour établir le grade du chondrosarcome.

Une corrélation entre les signes cliniques, les radiographies et les analyses histologiques sont essentielles pour un diagnostic optimal, une bonne évaluation de l'agressivité de la tumeur et du potentiel métastatique. A partir d'un seul critère d'agressivité, la chirurgie est recommandée.

## VI. Pronostic

Le pronostic dans les CHS dépend de plusieurs facteurs, mais **le grade** et **le sous-type histologique** reste le paramètre le plus efficace pour la détermination du pronostic de ces tumeurs.

### **1. Indicateurs cliniques et paracliniques**

La taille de la tumeur peut être un indicateur de la probabilité de récurrence et de la survenue de métastases.

La localisation anatomique du CHS a aussi son importance, la localisation pelvienne par exemple a un plus mauvais pronostic car il est beaucoup plus difficile de réaliser un traitement curatif dans ce cas, comparé à la localisation au niveau des os longs des extrémités. Les CHS à localisation phalangienne ont un excellent pronostic car ils donnent rarement des métastases.

L'extension aux tissus mous est un facteur de mauvais pronostic avec un risque élevé de récurrence après traitement. [6]

## 2. Histo-pronostic

Le grade du CHS est **le facteur le plus fiable** pour établir le pronostic ainsi que prédire l'évolution de la maladie, plus le grade est élevé plus le pronostic est mauvais et la probabilité de métastases est importante.

L'étude **d'Evans [7]** en 1977 qui a comporté un suivi sur 10 ans de 71 cas de chondrosarcomes a mis en évidence la corrélation entre le grade histologique et la survie à 10 ans.

- ✓ Pour les tumeurs de **grade 1**, la survie était de 83%.
- ✓ Les tumeurs de **grade 2** présentaient un taux de survie de 64%.
- ✓ Les CHS de **grade 3** avaient un taux de survie à 10 ans de 29%. Une autre étude de **Fiorenza .F [65]** en 2002 a montré un taux de survie à 10 ans de 89% pour les tumeurs de grade 1, 53% pour le grade 2 et 38% pour le grade 3.

Taux de survie à 10 ans	Etude d'Evans 1977	Etude de Fiorenza 2002
<i>CHS de grade 1</i>	83 %	89 %
<i>CHS de grade 2</i>	64 %	53 %
<i>CHS de grade 3</i>	29 %	38 %

*Tableau 7 : Survie à 10 ans de patients atteints de chondrosarome selon le grade histologique.*

Autre facteur déterminant dans le pronostic des CHS est **le type histologique**, le CHS dédifférencié présente un pronostic effroyable avec 90% des patients qui décèdent de métastases durant les 2 premières années. [6][94]

Le CHS à cellules claires présente un meilleur pronostic, avec un taux de survie à 5 ans de presque 100% [71] et à 10 ans de 89%, 15% des malades qui présentent des métastases succombent à la maladie. [34]

Le CHS mésoenchymateux, quant à lui, est plus agressif, avec un taux de survie à 5 ans entre 42% et 52%. Cependant les études à ce sujet présentent un nombre limité de cas vu la rareté de ce type histologique. 23% des cas présentent des métastases et décèdent de la maladie dans quelques mois. [71][95]

*Dans notre série, le manque de données relatives à l'évolution et au suivi à long terme ne nous a pas permis de comparer nos résultats à la littérature.*

## VII. Diagnostic différentiel

\* En cas de **chondrosarcome central**, il peut faire discuter :

- ***Chondrome bénin*** : se pose essentiellement avec le chondrosarcome de bas grade (l'examen anatomopathologique permet de redresser le diagnostic).
- ***Infarctus osseux*** : typiquement diaphysaire central, parsemé de calcifications pouvant être source de confusion diagnostique. Intérêt de la TDM et/ou de l'IRM qui ne montrent pas (dans le cas de l'infarctus osseux) de masse tissulaire tumorale.
- ***Ostéosarcome chondroblastique*** : seule l'histologie redressera le diagnostic (mise en évidence de prolifération sarcomateuse accompagnée d'ostéogénèse d'origine tumorale, qui est absente en cas de chondrosarcome).

La distinction est primordiale car la prise en charge est différente : chimiothérapie initiale pour l'ostéosarcome, et chirurgie pour le chondrosarcome.

- ***Fibrosarcome, Plasmocytome***
- ***Tumeur à cellules géantes, chondroblastome*** : seront discutés en cas de chondrosarcome épiphysaire

\* En cas de **chondrosarcome périphérique**

- ***Ostéochondrome*** : la médullaire et la corticale sont en continuité avec le fût osseux. Il peut toutefois dégénérer en chondrosarcome de type périphérique.

La perte du contour de l'exostose, l'apparition de petites calcifications, un épaississement de la coiffe cartilagineuse (TDM) ainsi que des lacunes à la base d'implantation sont des signes d'alerte.

- ***Ostéosarcome ostéogène juxtacorticale*** : généralement massivement calcifié, il est homogène et mieux limité.

<b>CHS</b>	<i>Diagnostic différentiel</i>	
	<i>Tumeurs cartilagineuses</i>	<i>Autres tumeurs malignes</i>
<b><u>CHS conventionnel</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chondrome/enchondrome</li> <li>- Fibrome chondromyxoïde</li> <li>- Chondroblastome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéosarcome chondroblastique</li> <li>- Mélanome métastatique</li> </ul>
<b><u>CHS dédifférencié</u></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéosarcome conventionnel</li> <li>- Sarcome pléomorphe indifférencié</li> </ul>
<b><u>CHS méenchymateux</u></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcome d'Ewing</li> <li>- Ostéosarcome à petites cellules</li> <li>- Synoviosarcome</li> <li>- Lymphome</li> </ul>
<b><u>CHS à cellules claires</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chondroblastome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcome rénal à cellules claires métastatique.</li> </ul>

*Tableau 8 : Principaux diagnostics différentiels des chondrosarcomes.*

## VIII. Traitement

### **1. Traitement des facteurs de risque : La MEM / Maladie d'Ollier**

En l'absence de symptomatologie clinique, les exostoses ne requièrent aucun traitement, cependant la chirurgie est souvent nécessaire devant une atteinte de la fonction articulaire, déformation de membre ou compression vasculaire ou nerveuse. La surveillance annuelle des malades est primordiale surtout si les exostoses sont de localisation pelvienne ou le risque de transformation maligne est plus important.

Pour la maladie d'Ollier, la chirurgie est le traitement de choix pour les complications notamment les fractures pathologiques, les déformations et troubles de croissance osseuse ainsi que la transformation maligne. Le suivi annuel des patients est recommandé.

### **2. Traitement des chondrosarcomes :**

#### **2.1 Chirurgie :**

Le chondrosarcome est un cancer chimio et radio-résistant, le traitement le plus efficace donnant les meilleurs résultats est la chirurgie carcinologique, c'est-à-dire **la résection complète avec marges chirurgicales saines**.

C'est le traitement exclusif des CHS conventionnels et de bas grade (à cellules claires), un traitement essentiel dans les autres variantes (mésenchymateux et dédifférencié), ainsi que la 1<sup>e</sup> étape du traitement des CHS myxoïde (tumeur initiale et métastases).

#### *a) La biopsie*

La biopsie est une étape importante qui doit précéder le traitement chirurgical, sauf si le diagnostic est évident sur les clichés radiologiques.

Elle doit être chirurgicale, car comme on vient de voir, le diagnostic des CHS est difficile et nécessite donc une grande quantité de tissu tumoral, ce qu'une biopsie à l'aiguille ne permet pas. [61][96]

Le trajet de la biopsie sera choisi afin qu'il y est excision en monobloc avec la tumeur lors de la résection, selon **Anract et al.** [61], les rares cas de récidives sur cicatrice de biopsie sont survenus sur des chondrosarcomes.

Lorsque le diagnostic de chondrosarcome ne fait aucun doute radiologiquement (devant une exostose dont la transformation maligne est évidente), la résection chirurgicale peut être réalisée d'emblée. [61]

#### *b) La résection*

Il s'agit du traitement le plus efficace, la résection chirurgicale large doit répondre aux règles de chirurgie carcinologique : un bilan d'imagerie complet doit être réalisé pour apprécier l'extension intra-osseuse et extra-osseuse de la tumeur, ainsi que de localiser les repères anatomiques qui pourront être utilisés afin de réaliser des mesures correctes des hauteurs de coupes osseuses.

La radio standard et l'IRM sont les examens les plus utiles.

La résection doit être extra-tumorale et quand c'est possible, large.

Les résections au niveau des membres ne posent pas de problème, en revanche les résections au niveau du pelvis sont plus délicates.

Les résections de localisations vertébrales sont en général non satisfaisantes sur le plan carcinologique, mais cette localisation reste rare.

La résection est de plus en plus conservatrice, elle impose une reconstruction faisant appel aux techniques d'ostéosynthèse, prothèses massives, aux auto- et allogreffes. [61][97]

### *c) Le curetage intra-lésionnel*

Pour les CHS de bas grade, des études démontrent qu'une alternative au traitement chirurgical carcinologique pourrait être le curetage intra-lésionnel, suivi de traitement local adjuvant à type de cryothérapie (azote liquide) ou de phénolisation avec reconstruction et greffe osseuse et donnerait des résultats très satisfaisants permettant d'éviter aux patients la morbidité associée à la chirurgie radicale [59][99]. Néanmoins, le curetage intra-lésionnel a ses limites, il ne peut être utilisé que devant les tumeurs confinées à l'os [67]. Devant une tumeur de grande taille, une localisation intra-articulaire ou pelvienne, ou une extension importante aux tissus mous, la résection large de la tumeur reste la méthode préférée même devant un chondrosarcome de bas grade. [59]

### *d) L'amputation*

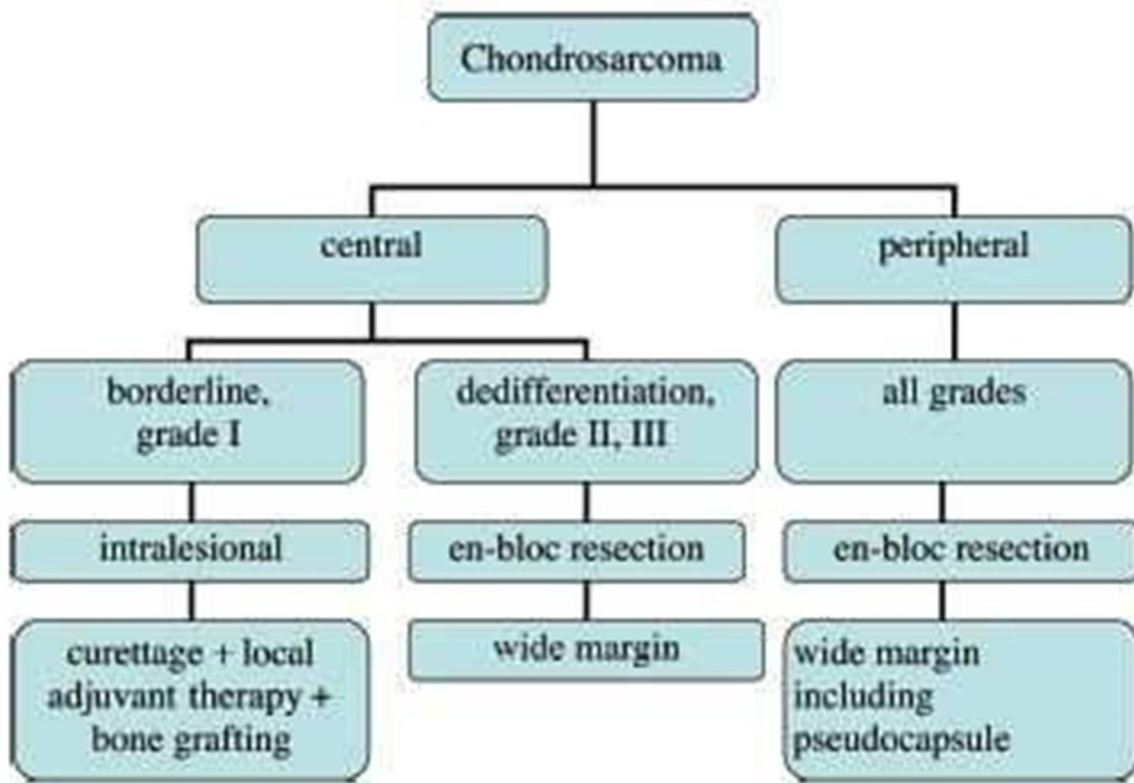
Les indications d'amputation sont les tumeurs volumineuses envahissant vaisseaux et nerfs, l'infection sur une biopsie, ou bien récurrence après interventions multiples, ou sur un terrain radique. [61][97]

Lorsqu'une chirurgie conservatrice est possible, l'amputation ne présente aucun intérêt en terme de contrôle local ou de survie. [61][98]

### *e) Comparaison des résultats*

*Dans notre série on rapporte que tous les cas documentés ont été traités par résection complète avec marges chirurgicales saines, quelque soit le grade de la tumeur.*

Ceci est en concordance avec les recommandations de la plupart des études réalisées. En effet, la résection large diminue les probabilités de récurrence tumorale et donne les meilleurs résultats sur le plan carcinologique.



*Figure 34 : Organigramme de la prise en charge chirurgicale des CHS périphériques et centraux [59]*

## 2.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie n'as pas d'efficacité sur les *CHS conventionnels* et les *variantes histologiques de bas grade* (CHS à cellules claires et périosté). Ceci est expliqué par la faible diffusion de ces produits dans le tissu cartilagineux, ainsi que, selon **Wyman et al.**, l'expression du gène MDR I (multi-drug-resistance I) par ces cellules tumorales. [100]

Pour les *autres types histologiques*, l'effet de la chimiothérapie sur le CHS dédifférencié n'est pas encore établi, une étude montre qu'elle a un effet sur la survie [101] tandis que d'autres ne le confirment pas [73][76].

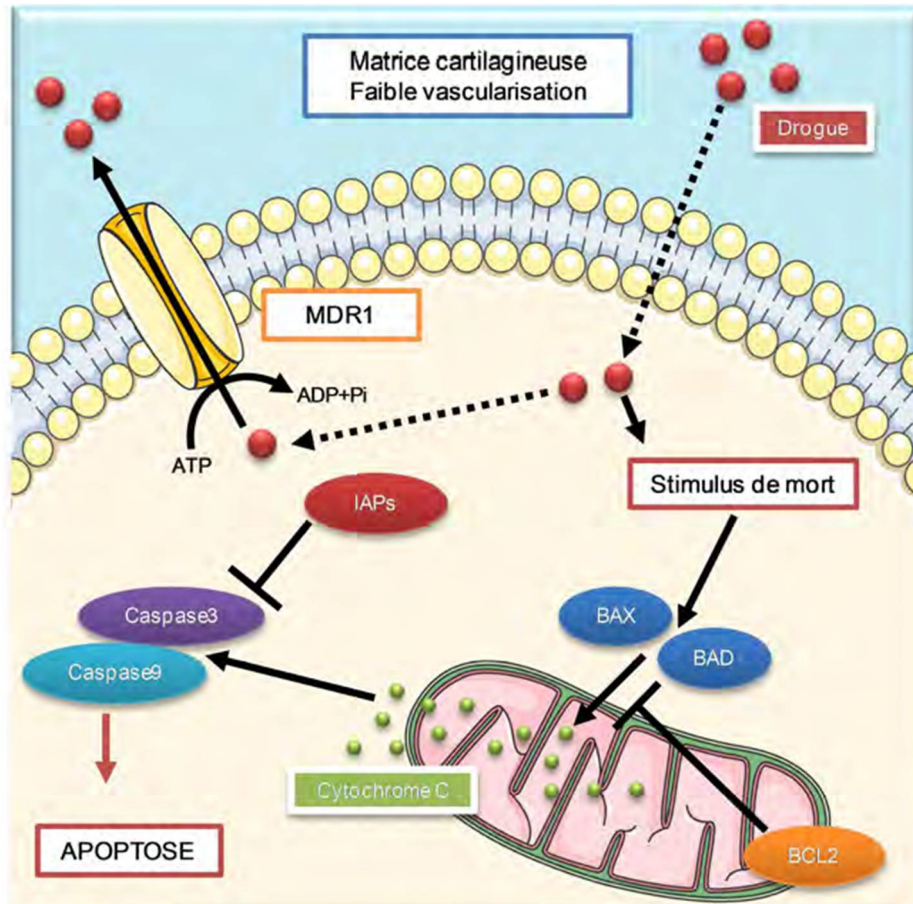
Pour le *CHS mésoenchymateux*, il existe des études démontrant l'efficacité de la chimiothérapie sur cette variante histologique, mais le nombre de cas est encore faible vu la rareté de ce CHS, **Huvos et al.** [102] rapportent dans une étude rétrospective de 9 cas de CHS mésoenchymateux traités par chimiothérapie préopératoire les résultats suivants : 3 patients ont bien répondu au traitement, 3 patients ont eu une réponse partielle et 3 autres n'ont pas répondu au traitement, la chimiothérapie était celle utilisée dans l'ostéosarcome (protocole T-10 ou T-11).

Pour le *CHS myxoïde*, la radiothérapie et la chimiothérapie en première intention n'ayant pas fait leur preuve [103][104]. Cette tumeur ne répond pas à la chimiothérapie.

En conclusion, la chimiothérapie n'as d'intérêt que dans les *CHS mésoenchymateux* et *dédifférencié*, cependant d'autres études surtout prospectives doivent être réalisées pour déterminer l'apport exact de la chimiothérapie dans ces deux variantes histologiques. [59]

### 2.3 Chondrosarcome et chimio résistance

Comme énoncé précédemment, les CHS sont considérés comme des tumeurs chimiorésistantes. L'origine de cette chimiorésistance est toutefois inconnue et sujette à de nombreuses controverses, mais dépendrait à la fois de facteurs intrinsèques et extrinsèques.



*Figure 35 : Origines intrinsèques et extrinsèques possibles de la chimiorésistance des chondrosarcomes*

### a) Causes intrinsèques de la chimiorésistance des chondrosarcomes

#### ❖ Multiple Drug Resistance

Les MRP (multidrug resistance protein) sont des protéines de la super-famille des transporteurs ABC (transporteurs à ATP binding cassette). Ces pompes à efflux transmembranaires ATP-dépendantes sont responsables du phénotype appelé Multiple Drug Resistance (MDR). Elles présentent en effet une affinité pour un large spectre de drogues, et confèrent ainsi à des cellules tumorales la capacité de résister à l'effet de nombreux agents anticancéreux [105].

Parmi ces protéines, la Pgp (P-glycoprotein) ou MDR1 (multidrug resistance protein 1), codée par le gène *ABCB1* ou *MDR1*, assure l'évacuation des petites molécules hydrophobes dans de nombreuses cellules à activité sécrétoire, telles que les cellules tubulaires du foie ou les cellules épithéliales de la vésicule biliaire [106]. Elle est également exprimée au niveau osseux, dans la région hypertrophique de la plaque de croissance [107]. Il a été prouvé qu'une surexpression du gène *MDR1* dans des cellules humaines en culture leur conférait une résistance à de nombreux agents anticancéreux (notamment la doxorubicine (DOX), le cyclophosphamide, la vincristine, le cisplatine (CIS) et le méthotrexate) ainsi qu'à d'autres molécules thérapeutiques hydrophobes [108]. En 1997, Rosier et collaborateurs ont observé l'expression de la Pgp dans des biopsies de CHS, proportionnellement au grade tumoral [107].

Dans une étude ultérieure, il a été montré que les cellules de CHS exprimant la Pgp accumulaient moins de DOX intracellulaire et étaient insensibles *in vitro* à ses effets cytotoxiques dans les concentrations thérapeutiques [109]. Inversement, le blocage du gène *MDR1* par un siRNA a permis d'améliorer significativement la chimiosensibilité de lignées de CHS, le phénomène étant amplifié en bloquant simultanément *MDR1* et les gènes anti-apoptotiques *XIAP* ou *BCL2L1* [110].

Conjointement à la Pgp, les CHS expriment d'autres transporteurs ABC jouant un rôle dans le phénomène de MDR. En effet, l'activité des pompes MRP1 (ou ABCC1) [111] et BCRP (ou ABCG2) [112] a été récemment observée dans plusieurs lignées de CHS, à des niveaux toutefois très hétérogènes [113].

### ❖ Dérégulation des voies apoptotiques

L'initiation de la mort cellulaire programmée ou apoptose passe par deux voies alternatives. Ces voies dites intrinsèques et extrinsèques mènent toutes deux à l'activation des caspases, qui clivent les substrats cellulaires et induisent les changements biochimiques et morphologiques caractéristiques de l'apoptose [114].

La voie extrinsèque est médiée par les récepteurs transmembranaires DR4/DR5 et CD95/Fas, qui sont activés par le TNF $\alpha$ , FasL ou TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand). Suite à ces interactions ligand-récepteur, le complexe DISC (death-inducing signaling complex) est assemblé et recrute les caspases initiateuses comme la caspase-8 qui vont activer les caspases effectrices telles que la caspase-3 [115].

De nombreux stress cellulaires comme des dommages à l'ADN ou des conditions hypoxiques activent en revanche la voie intrinsèque de l'apoptose. Le mécanisme central de cette voie alternative passe par des modifications du ratio entre les protéines pro- comme BAX, BAD ou PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) et anti-apoptotiques comme BCL-2 et BCL2L1/BCL-XL de la famille BCL-2 [116]. Ces protéines agissent en stimulant ou en bloquant des changements de la perméabilité de la membrane mitochondriale. Une augmentation de cette perméabilité provoque la libération de facteurs pro-apoptotiques, notamment le cytochrome C, qui vont activer les caspases effectrices 9 et 3 [115].

Certaines lignées de CHS expriment les protéines anti-apoptotiques BCL-2 et XIAP à des niveaux plus élevés que des chondrocytes sains *in vitro* [117]. De plus, le blocage des protéines de la famille BCL-2 par l'inhibiteur ABT-737 [118] dans des lignées de chondrosarcome activerait les voies apoptotiques, les rendant plus sensibles au CIS et à la DOX [113]. D'autres protéines antiapoptotiques joueraient un rôle dans la résistance aux drogues des CHS. Par exemple, la survivine (BIRC5), une protéine de la famille des IAP (inhibitor of apoptosis protein) comme XIAP [119], est exprimée dans les CHS *in vivo* et *in vitro*, et semble avoir un effet protecteur contre les effets cytotoxiques de la DOX dans la lignée SW1353 [120].

### *b) Causes extrinsèques de la chimiorésistance des chondrosarcomes*

La majorité des études portant sur la chimiorésistance des CHS a été réalisée sur des cellules en culture. Cependant, la chimiorésistance des CHS pourrait également s'expliquer par des facteurs liés au microenvironnement tumoral : on parle d'EMDR (environment-mediated drug resistance) [121].

Les cellules tumorales des CHS se développent au sein d'une abondante MEC, dont les composants et l'organisation altèrent la diffusion des molécules. Il est donc possible que la chimiorésistance des CHS soit provoquée par la MEC cartilagineuse qu'elles produisent et qui constitue une barrière physique à la diffusion des drogues, qui ne pourraient plus atteindre les cellules tumorales.

De plus, les CHS étant des tumeurs à développement lent, elles répondraient moins efficacement à la majorité des drogues, qui ciblent les cellules à forte activité proliférative [122].

Les CHS sont des tumeurs faiblement vascularisées. En effet, si le tissu fibreux en périphérie des CHS conventionnels centraux présente les signes d'une néoangiogenèse active avec ses capillaires matures entourant les nodules cartilagineux [123], on observe généralement très peu de vaisseaux au sein de la matrice cartilagineuse, en contact direct avec les cellules chondrocytaires tumorales [124]. En revanche, les CHS conventionnels centraux de haut grade mais surtout les CHS dédifférenciés présentent une densité importante de micro vaisseaux intracartilagineux [125]. Dans ces formes agressives de CHS, la voie de réponse à l'hypoxie médiée par le facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  est en effet plus active [126], ce qui stimule l'expression de gènes pro-angiogéniques comme VEGFA [124]. La faible vascularisation intracartilagineuse des CHS pourrait constituer un autre obstacle pour les agents de chimiothérapie ciblant les cellules tumorales.

En considérant cette hypothèse, les CHS de haut grade, plus vascularisés que des formes moins agressives, seraient donc potentiellement de meilleurs répondeurs à de nouveaux traitements chimio-thérapeutiques.

## 2.4 La radiothérapie

Le chondrosarcome est considéré comme une tumeur radio-résistante, aucune véritable efficacité n'a été recensée à ce jour. [11].

Seuls **Harwood** *et al.* rapportent une réponse clinique après irradiation de chondrosarcomes. [127]

Le mécanisme de radiorésistance du chondrosarcome n'est pas totalement élucidé. La radiorésistance pourrait être due à l'hypoxie, comme décrit dans de nombreuses tumeurs, qui limiterait les effets des radiations ionisantes.

Les radiations ionisantes entraînent deux types d'effets :

- ✓ **Ionisation directe** : Très rapidement, les cellules subissent des altérations atomiques et moléculaires au niveau de l'ADN (coupures simples et doubles brin).
- ✓ **Ionisation indirecte** (la majorité des effets dus au rayonnement) : Les rayons ionisants réagissent avec la matière en formant des radicaux libres. Ces radicaux libres sont capables de réagir avec les molécules d'O<sub>2</sub> et de générer des espèces réactives tels que des anions superoxydes O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, des radicaux hydroxyles OH<sup>•</sup> et du peroxyde d'oxygène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ces espèces réactives de l'oxygène sont, elles-mêmes, responsables des dommages observés au niveau de macromolécules tel que l'ADN [128].

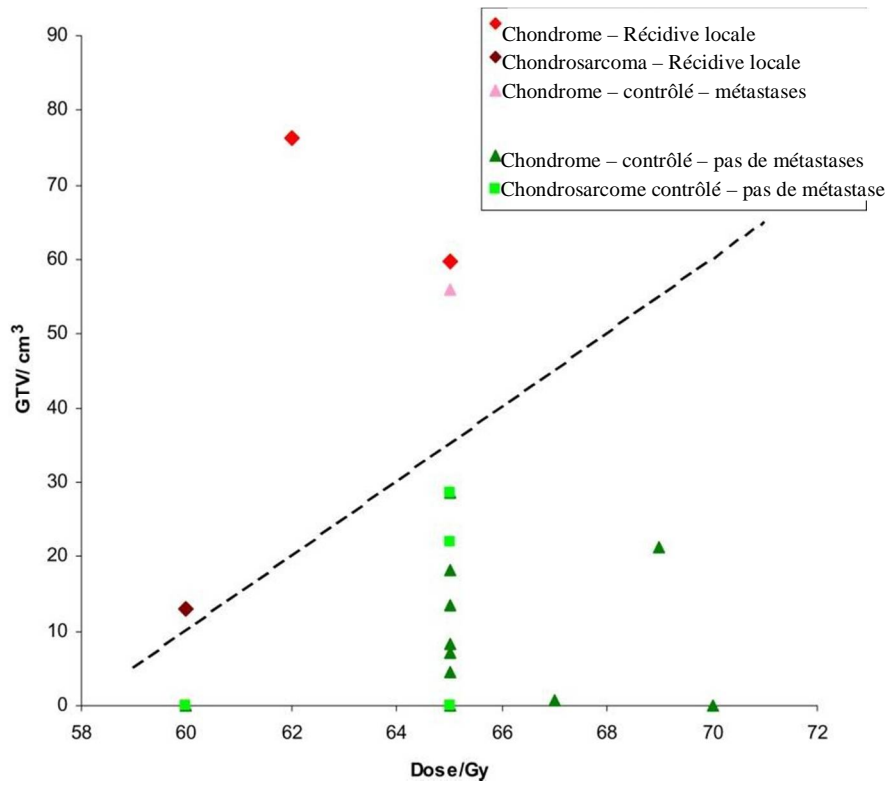
L'efficacité de ce processus est, par conséquent, maximale si des molécules d'O<sub>2</sub> sont présentes au moment de la radiation. En milieu anaérobie, les radicaux libres peuvent se recombinaison entre eux sans engendrer de lésions au niveau de l'ADN [129] ce qui explique la radiorésistance des fractions hypoxiques tumorales; la dose nécessaire pour détruire une cellule doit alors être augmentée de 2,5 à 3 fois plus pour avoir le même effet qu'en milieu aérobie.

Plusieurs méthodes ont été testées pour pallier cette forme de radiorésistance :

- L'hyperthermie [130].
- L'oxygénation forcée.
- Des agents cytotoxiques spécifiques de l'hypoxie et radio sensibilisants [131][132][133].

Bien que les chondrosarcomes répondent faiblement à la radiothérapie, la radiothérapie peut avoir un intérêt pour les chondrosarcomes de taille importante ou localisés dans des zones où les marges de résections ne peuvent pas être suffisamment larges pour que la chirurgie soit véritablement efficace, la base du crâne par exemple. Dans ce cas, la radiothérapie est proposée en tant que traitement adjuvant à la chirurgie et permet un allongement de l'espérance de vie [134][135][136].

Du fait de la résistance du chondrosarcome vis à vis de la radiothérapie, les doses minimales efficaces administrées sont généralement de 65 Gy mais peuvent varier selon la taille de la tumeur.



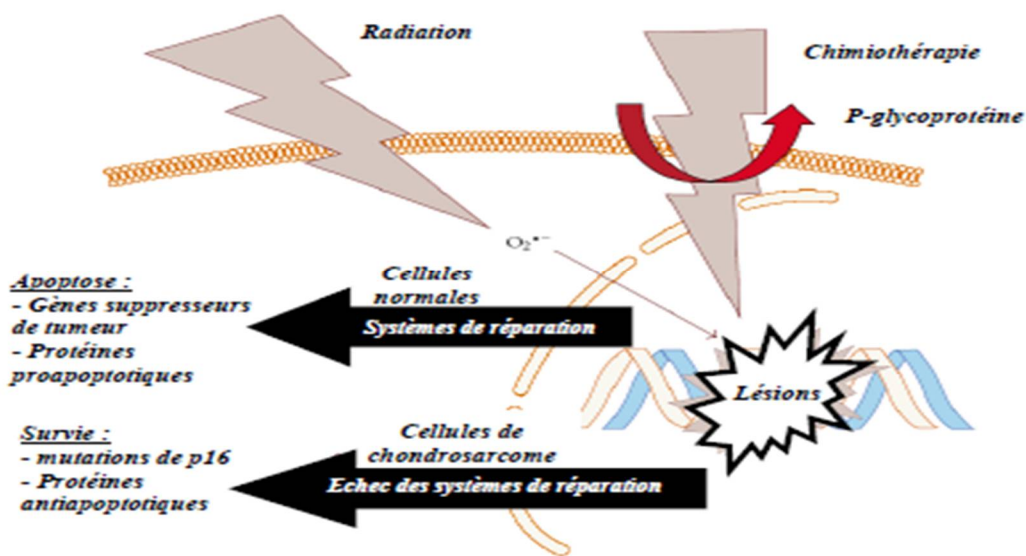
**Figure 36** : Résultats de l'étude clinique de **Potluri** et al. concernant la dose administrée en radiothérapie et le volume tumoral [134]

Des récurrences ont été observées pour tous quatre patients situés au dessus de la ligne. Pour tous les autres aucune récurrence n'a été observée.

La dose administrée, généralement de 65 Gy, doit prendre en compte la taille de la tumeur.

Les protéines antiapoptotiques telles que Bcl-2 peuvent intervenir dans les phénomènes de radiorésistance. Les radiations induiraient une surexpression de Bcl-2 dose dépendante et donc une diminution de la réponse à la radiothérapie [137]. Le ciblage de l'expression de Bcl-2 semble être une piste intéressante pour améliorer la sensibilité aux radiations ionisantes.

Enfin, la protéine p16, une protéine suppresseur de tumeur, pourrait également avoir un rôle dans la radiorésistance du chondrosarcome [138]. Il a été démontré que pour 41 % des chondrosarcomes, le gène CDKN2 codant pour la protéine p16 était altéré [139].



*Figure 37 : mécanisme de radio et de chimiorésistance pour le chondrosarcome [140]*

## 2.5 *Thérapies ciblées*

Depuis quelques années, la recherche s'intéresse au développement de thérapies ciblées avec notamment le contrôle de l'expression de certaines molécules ayant une action sur la mort, la survie ou la prolifération cellulaire. Cibler la voie de signalisation de l'apoptose et induire la mort cellulaire permettrait d'améliorer la réponse à la chimiothérapie ou la radiothérapie. L'expression de gènes contrôlant la mort et la survie cellulaire, tels que les membres de la famille Bcl-2, sont bien documentés dans la pathologie du chondrosarcome [141].

### *a) Le ciblage de l'angiogénèse*

La croissance et la progression tumorale nécessitant un apport adéquat en nutriments et oxygène, l'angiogénèse joue un rôle primordial dans les tissus néoplasiques.

Dans le cas des tumeurs cartilagineuses, les vaisseaux sanguins s'organisent autour des lobules tumoraux. La densité de ces micro vaisseaux est en général faible à l'exception des chondrosarcomes dédifférenciés de haut grade. L'angiogénèse est également induite, en réponse à l'hypoxie, par le factor HIF-1 qui active de nombreux facteurs proangiogéniques dont le facteur de croissance VEGF "*Vascular Endothelium Growth Factor*", elle permet la prolifération, la croissance et le développement de métastases. Cette voie est donc une cible thérapeutique potentielle.

Les principes actifs inhibant les différents signaux intervenant dans la cascade angiogénique et notamment les inhibiteurs des récepteurs Tyrosine Kinase ont montré des résultats précliniques prometteurs :

- ✓ **Morioka** *et al.* ont mis en évidence que l'association d'un traitement ciblant l'angiogénèse (le PRPR-B) et de la chimiothérapie (l'ecteinascidine 743), entraîne de la nécrose [142].
- ✓ **Klenke** *et al.* ont démontré que l'inhibition du récepteur tyrosine kinase pour les facteurs de croissance VEGF, FGF "*Fibroblast Growth Factor*" et PDGF "*Platelet-Derived Growth Factor*", tous trois médiateurs de l'angiogénèse tumorale, entraînait un effet antitumoral. Les auteurs ont étudié l'inhibiteur SU6668. Lorsque des modèles de xénogreffe de chondrosarcome humain (SW1353) sur souris SCID étaient traités en sous-cutané par l'inhibiteur angiogénique SU6668 : une inhibition de la croissance tumorale associée à une diminution de la néovascularisation étaient observées [143].

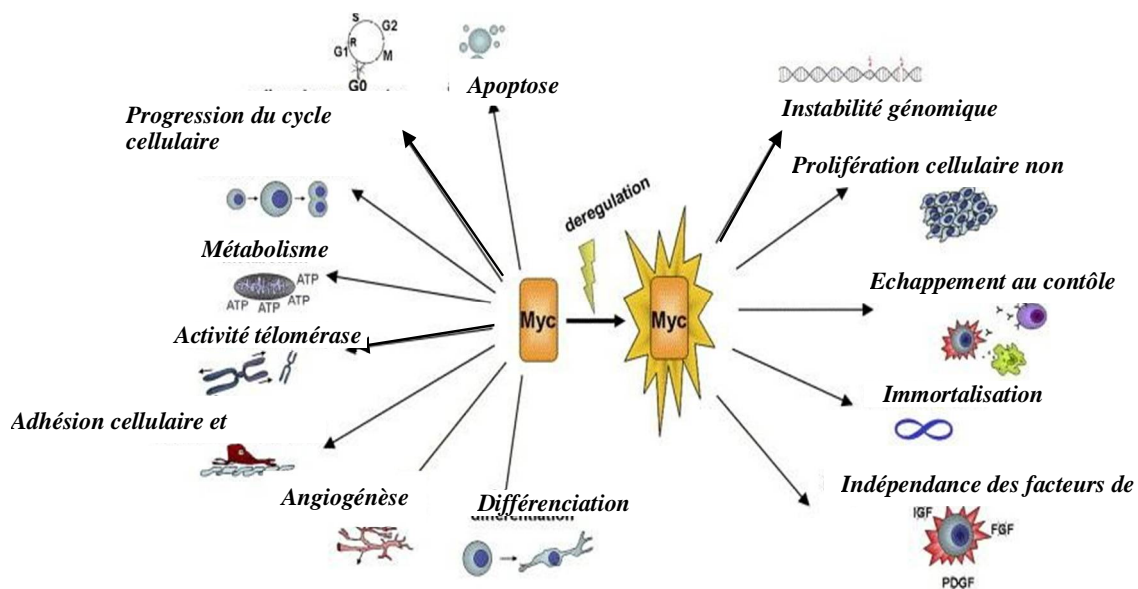
#### *b) Le ciblage des gènes suppresseur de tumeur*

Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur qui induit l'apoptose et/ou inhibe efficacement la croissance cellulaire en empêchant la transition entre la phase G1 et la phase S [144]. En réponse à un stress, p53 est stabilisé. Son rôle reste encore mal élucidé dans la pathologie du chondrosarcome. Toutefois, des mutations de ce gène ont pu être observées dans des chondrosarcomes de haut grade et associées à la progression de ce cancer [145][146].

La protéine MDM2 intervient dans l'ubiquitination et la dégradation de p53 et est également retrouvée dans des chondrosarcomes de haut grade. Le ciblage de MDM2 constitue donc une cible thérapeutique potentielle.

### c) Le ciblage des proto-oncogènes Myc

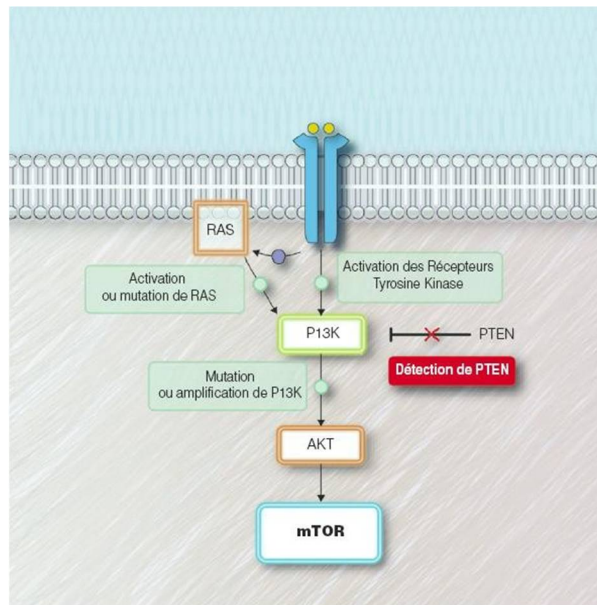
Les proto-oncogènes myc (c-myc, N-myc, L-myc) sont activés dans 20 % des cancers humains. Ce sont des facteurs de transcription qui activent l'expression d'un grand nombre de gènes et qui sont eux-mêmes activés par certaines protéines ou facteurs de croissance épidermiques. Ils interviennent dans la prolifération, la régulation et la différenciation cellulaire, dans l'apoptose etc... Une étude a révélé une amplification du proto-oncogène c-myc dans les chondrosarcomes de haut grade [147]. Ce proto-oncogène constitue donc une cible thérapeutique attrayante. Des inhibiteurs sélectifs en association avec des traitements chimio-thérapeutiques usuels pourraient permettre d'améliorer la réponse au traitement [148].



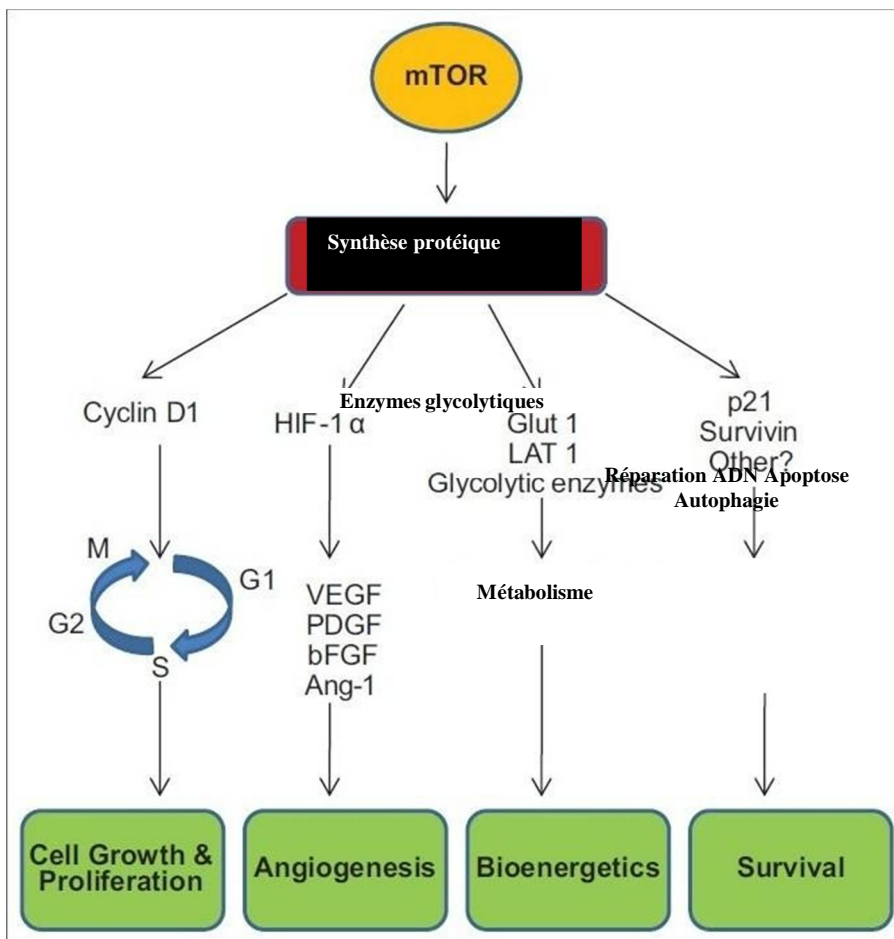
**Figure 38 :** Contrôle de différents processus cellulaires par le proto-oncogène Myc en conditions normales ou lors de la tumorigénèse [148].

*d) L'inhibition de la voie mTOR*

La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR joue un rôle essentiel dans la prolifération et la survie des cellules tumorales [149]. La protéine mTOR est une sérine/thréonine-kinase. Son activation peut être effectuée en réponse à l'activation de récepteurs membranaires à activité tyrosine-kinase tels qu'EGFR "Epidermal Growth Factor Receptor", HER2 "Human Epidermal Receptor 2" ou IGF-1R "Insulin-Like Growth Factor Receptor 1", à l'activation de Ras ou à des mutations. mTOR intervient dans la croissance et la prolifération cellulaire, dans l'angiogénèse et dans la survie cellulaire. Elle se trouve impliquée dans de nombreux cancers et peut être associée à un mauvais pronostic. mTOR constitue une cible potentielle thérapeutique. De nombreuses études cliniques rapportent les effets bénéfiques des inhibiteurs de mTOR en oncologie, que ce soit en monothérapie ou en combinaison, pour différents types de tumeurs dont les tumeurs osseuses [150][151][152].



**Figure 39** : Activation de la voie PI3K/Akt/mTOR [153]



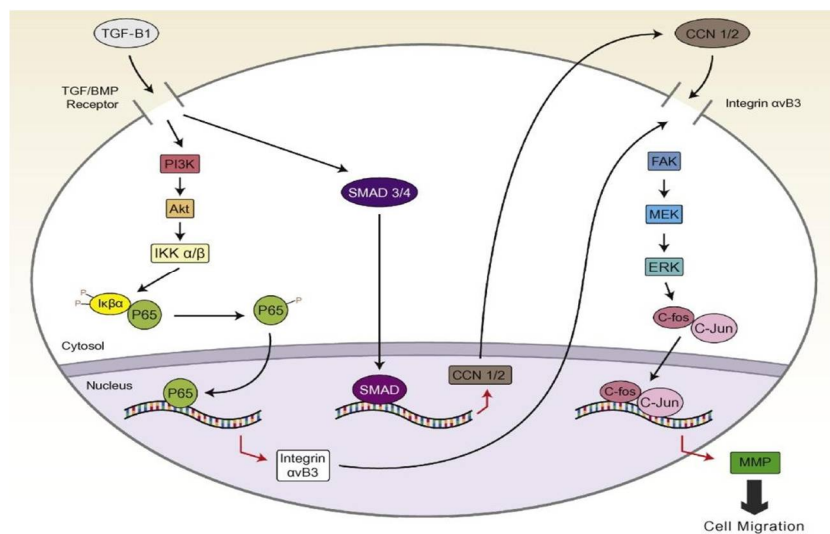
*Figure 40 : Les différents rôles de mTOR [154]*

### e) Les métalloprotéinases

Les métalloprotéinases sont une famille d'enzymes protéolytiques zinc-dépendantes qui dégradent les composants de la matrice extracellulaire. Les collagénases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 et MMP-13 sont surexprimées dans les chondrosarcomes invasifs et sont responsables de la dégradation du collagène [155][156]. L'expression de MMP-1 est corrélée avec le taux de récurrence et d'invasion du chondrosarcome [157].

Avec le développement tumoral, l'inflammation du tissu entraîne la libération de protéines pro-inflammatoires, telles que TGF- $\beta$ 1 et BMP-2, qui se lient à leur récepteur et activent l'expression de CCN1/2 par la voie SMAD. CCN1/2, en se liant à son récepteur à la surface cellulaire, entraîne l'activation des MMPs par la voie FAK-MEK-ERK. L'expression des MM-Ps entraîne la dégradation du collagène et l'augmentation du potentiel migratoire des cellules de chondrosarcome.

Actuellement, des inhibiteurs de PI3K et MEK sont en essai clinique de phase I pour l'application à de nombreux types de cancers. Ils devraient bientôt entrer en phase II/III pour inhiber la croissance des chondrosarcomes crâniens [158].



**Figure 41** : Activation des MMPs au niveau du tissu chondrosarcome [158]

*f) L'inhibition de la voie de signalisation PTHLH*

La voie PTHLH, "Parathyroid Hormone-Like Hormone", intervient dans la différenciation des chondrocytes de la plaque de croissance ce qui aboutit à la croissance longitudinale de l'os. PTHLH fut, à l'origine, identifiée comme un produit du tissu tumoral associé à la malignité. En se liant à son récepteur, PTHLH surexprime Bcl-2 qui inhibe la différenciation des chondrocytes. Bcl-2 est surexprimé dans les chondrosarcomes de haut grade et pourrait être une cible thérapeutique. **Mayaji et al.** ont démontré *in vitro* que l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-PTHLH induisait la différenciation et l'apoptose des cellules de chondrosarcome [159].



**Figure 42** : Radiographie d'un chondrosarcome de grade I au niveau fémoral avant et après cryothérapie

**A** : Avant traitement

**B** : après cryothérapie, ostéosynthèse and allogreffe

## 2.6 *Etudes cliniques sur les protocoles thérapeutiques*

<p align="center"><b>" Proton Beam Therapy for Chondrosarcoma " (2006 - 2012)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondrosarcome <b>Intervention :</b> Protonthérapie <b>Phase :</b> Phase II</p>
<p align="center"><b>" Study of Pazopanib in the Treatment of Surgically Unresectable or Metastatic Chondrosarcoma " (2011 - 2014)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondrosarcome, Chondrosarcome métastatique <b>Intervention :</b> Chimiothérapie : pazopanib <b>Phase :</b> Phase II</p>
<p align="center"><b>" Trial of Proton Versus Carbon Ion Radiation Therapy in Patients With Low and Inter-mediate Grade Chondrosarcoma of the Skull Base " (2010 - 2022)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondrosarcome <b>Interventions :</b> Radiation : Radiothérapie carbonique, <b>Phase :</b> Protonthérapie Phase III</p>
<p align="center"><b>" A Safety and Efficacy Study of Patients With Metastatic or Locally Advanced (Unresectable) Chondrosarcoma " (2006 - 2056)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondrosarcome Conventionel <b>Interventions :</b> Chimiothérapie : IPI-926 <b>Phase :</b> Phase II</p>

<p align="center"><b>" Proton Radiation for Chordomas and Chondrosarcomas " (2010 - 2014)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondromes; Chondrosarcomes Radiation:</p> <p align="center"><b>Intervention :</b> Protonthérapie</p> <p align="center"><b>Phases :</b> Phase I / Phase II</p>
<p align="center"><b>" GDC-0449 in Treating Patients With Advanced Chondrosarcomas " (2010 - 2012)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Sarcome</p> <p align="center"><b>Interventions :</b> Chimiothérapie : Hedgehog antagoniste GDC-</p> <p align="center"><b>Phase :</b> 0449 Phase II</p>
<p align="center"><b>" High Dose Intensity Modulated Proton Radiation Treatment +/- Surgical Resection of Sarcomas of the Spine, Sacrum and Base of Skull " (2011 - 2014)</b></p> <p align="center"><b>Pathologie :</b> Chondrome de la moelle épinière, du sacrum ou de la base du crâne, Chondrosarcome de la moelle épinière ou du sacrum</p> <p align="center"><b>Intervention :</b> Radiation : Protonthérapie</p> <p align="center"><b>Phase :</b> Phase II</p>

*Figure 43 : Quelques études cliniques actuellement en cours pour le traitement du chondrosarcome*

# CONCLUSION

A travers notre objectif qui était d'évaluer les différents traitements du chondrosarcome, et en particulier l'efficacité du traitement chirurgical par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de Traumatologie du CHU d'Avicenne à Rabat (5 cas), ainsi que le service de Traumatologie du CHU Hassan II à Fès (1 cas), nos résultats ont montré que :

- \* Le traitement auquel on a eu recours pour tous les patients est la résection chirurgicale avec marges saines, ce qui représente le traitement de choix pour les chondrosarcomes. L'évolution à la suite de ce traitement était globalement favorable, sans récurrences ni rechutes.
- \* En ce qui concerne les autres modalités thérapeutiques, une seule patiente a bénéficié de poly chimiothérapie. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie.

Aucun traitement alternatif n'a fait ses preuves, à savoir chimiothérapie ou bien radiothérapie seules, et cela pourrait être expliqué par la radio-chimiorésistance, dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés, dans le cas du chondrosarcome.

En ce qui concerne les nouvelles modalités thérapeutiques, que sont les thérapies ciblées, elles sont actuellement en cours d'étude et en phases d'essais cliniques, et les résultats sont plutôt prometteurs.

On peut donc déduire que le traitement chirurgical reste le traitement le plus efficace, et il permet d'obtenir les meilleurs résultats sur le plan thérapeutique et pronostique.

## RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail, nous nous permettons de suggérer les recommandations suivantes :

- Un meilleur archivage des dossiers des malades pour de futures études plus complètes et significatives.

- Le suivi des malades portant des lésions cartilagineuses bénignes afin d'éviter le diagnostic tardif de chondrosarcome secondaire, surtout chez les patients porteurs de maladie des exostoses multiples ou la maladie d'Ollier.

- La plupart des études à propos des CHS sont rétrospectives, ce qui les rend exposés à différents biais, des études prospectives à longue durée auraient un fort intérêt pour la détermination du profil épidémiologique exact dans notre population, les différentes variantes mais surtout l'évolution et les taux de survie des patients en fonction du type et grade histologique ainsi que le type de traitement adopté.

- Tenir compte des études et essais cliniques en cours en ce qui concerne les actualités thérapeutiques du chondrosarcome, voire même en faire à notre échelle nationale afin des les adapter aux caractéristiques épidémiologiques de notre population.

# RESUMES

## RESUME

**Titre :** Efficacité du traitement chirurgical des chondrosarcomes, par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. A propos de 6 cas, expérience du service de Traumatologie-Orthopédie – Hôpital Ibn Sina, Rabat.

**Auteur :** EL AFARI Mohammed Amine.

**Mots clés :** Chondrosarcome, traitement chirurgical, alternatives thérapeutiques.

Le chondrosarcome est une tumeur osseuse maligne primitive. Il survient chez l'adulte après la quarantaine, son évolution est lente, peu symptomatique. On distingue les formes centrales et périphériques.

Le traitement repose sur une exérèse chirurgicale large, et les facteurs pronostiques sont essentiellement : le grade et la qualité de l'exérèse.

Notre travail qui avait comme objectif d'évaluer l'efficacité du traitement chirurgical par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, a porté sur une étude rétrospective et descriptive de 6 cas sur une période de 4 ans de 2015 à 2019.

L'atteinte pelvienne (2 cas) a été les localisations la plus retrouvée, suivie du fémur, de la cheville, de l'humérus et de la cuisse avec un cas chacun.

Notre étude a montré une prédominance dans la tranche d'âge entre 19 et 30 ans, avec un âge moyen de survenue de 30 ans, ainsi qu'une atteinte plus importante chez le sexe masculin (83%) par rapport au féminin (17%) avec un sexe ratio de 4.88.

On rapporte deux cas de chondrosarcome secondaire (33%) sur exostoses multiples.

Sur le plan anatomo-pathologique, les types histologiques les plus retrouvés étaient le chondrosarcome conventionnel avec 3 cas (50%), et le chondrosarcome myxoïde extra squelettique avec 2 cas (33%). Les autres variantes rencontrées incluaient 1 cas de chondrosarcome différencié (16%).

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale avec marges saines, et 1 seule patiente a bénéficié en plus d'une chimiothérapie.

## ABSTRACT

**Title:** Effectiveness of surgical treatment of chondrosarcomas compared to other therapeutic alternatives. About 6 cases, experience of the Traumatology-Orthopaedics Department - Ibn Sina Hospital, Rabat.

**Author:** EL AFARI Mohammed Amine.

**Keywords:** Chondrosarcoma, surgical treatment, therapeutic alternatives.

Chondrosarcoma is a primary malignant bone tumors. It comes in second place after osteosarcoma. It occurs after the age of 40, its evolution is slow, frequently not very symptomatic. There are central and peripheral shapes.

The treatment is based on a broad surgical excision, and the prognostic factors are essentially: the grade and quality of the excision.

Our work, which aimed to evaluate the effectiveness of surgical treatment compared to other therapeutic alternatives, focused on a retrospective and descriptive study of 6 cases over a 4-year period from 2015 to 2019.

Pelvic involvement (2 cases) was the most common location, followed by femur, ankle, humerus and thigh with one case each.

Our study showed predominance in the age group between 19 and 30 years, with an average age of 30 years, as well as a higher prevalence among males (83%) compared to females (17%) with a sex ratio of 4.88.

Two cases of secondary chondrosarcoma (33%) have been reported on multiple bone exostosis.

Pathologically, the most common histological types were conventional chondrosarcoma with 3 cases (50%), and extra skeletal myxoid chondrosarcoma with 2 cases (33%). Other variants encountered included 1 case of dedifferentiated chondrosarcoma (16%).

Therapeutically, all patients received surgical excision with healthy margins, and only 1 patient received poly chemotherapy in addition for her myxoid chondrosarcoma.

## ملخص

**العنوان :** فعالية العلاج الجراحي لأورام الخلايا الغضروفية مقارنة بالبدائل العلاجية الأخرى .

حول 6 حالات، تجربة مصلحة جراحة العظام – مستشفى ابن سينا – الرباط

**من طرف :** العفاري محمد أمين .

**الكلمات الأساسية :** الساركومة الغضروفية ، العلاج الجراحي ، البدائل العلاجية .

الساركومة : هي ورم شائع بين أورام العظام الخبيثة الأولية. يأتي في المركز الثاني بعد الساركومة العظمية ، يصيب البالغين عند سن الأربعين ، تطوره بطيء و في كثير من الأحيان لا توجد له أعراض .

المواقع الأكثر شيوعا هي الحوض و عظم الفخذ ، كما تتميز ساركومات مركزية وأخرى محيطية .

يعتمد العلاج على القطع التام مع حواف سليمة ، وتعتبر العوامل النذيرية هي درجة الورم و جودة الاستئصال .

ركز عملنا الذي يهدف إلى تقييم فعالية العلاج الجراحي مقارنة بالبدائل العلاجية الأخرى، على دراسة بأثر رجعي

وصفي لسنة حالات على مدى 4 عاما من 2015 إلى 2019 .

وجدنا أن المناطق الأكثر إصابة هي الحوض (حالتان) ، يليه عظم الفخذ و الكاحل و العضد و الفخذ مع حالة واحدة لكل منهم .

أظهرت دراستنا هيمنة الفئة العمرية بين 19 و30 سنة ، مع متوسط عمر يبدأ من 30 سنة ، بالإضافة إلى ارتفاع معدل

الإصابة عند الذكور ( 83% ) مقارنة بالإناث ( 17% ) أي نسبة 4.88 .

قدمنا حالتان من الساركومة الغضروفية الثانوية ( 33% ) نتيجة عران متعددة وراثية .

من ناحية المظاهر التشريحية المرضية كانت الأنواع النسيجية الأكثر شيوعا هي الساركوما الغضروفية الاعتيادية مع

ثلاث حالات ( 50% ) و الساركومة الغضروفية ( خارج الهيكل ) مع حالتين ( 33% ) و شملت المتغيرات الأخرى التي

صدفت حالة واحدة من الساركومة الغضروفية المتميزة .

عولجت جميع الحالات المدروسة بالعلاج الأساسي الذي يتمثل في القطع التام مع حواف سليمة. و تلقى مريض واحد فقط

بالإضافة للعلاج الجراحي ، علاج كيميائي مساعد .

# REFERENCES

- [1] Histologie, les tissus, Poirrier & Coll, Masson 2006
- [2] Chevalier X, Richette p. cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. Dans : EMC appareil locomoteur.
- [3] Abraham. L .Kierszenbaum. Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique, traduction de la première édition américaine par Pierre Validire & Patricia Validire-Charpy, de Boeck.
- [4] Bernard Mazières. Le cartilage articulaire, du cartilage normal au cartilage arthrosique, de la physiologie au traitement. Hôpital de Rangueil, institut locomoteur des hôpitaux de Toulouse.
- [5] Arne Streitbuerger, Georg Gosheger, Jendrik Harges .Chondrosarcoma of bone : diagnosis and therapy. Department of Orthopaedics, University Hospital of Münster, Germany.
- [6] Rozeman LB1, Hogendoorn PC, Bovée JV. Diagnosis and prognosis of chondrosarcoma of bone. 2002 Sep; 2(5) : 461-72.
- [7] Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. Cancer. 1977
- [8] Lee FY1, Mankin HJ, Fondren G, Gebhardt MC, Springfield DS, Rosenberg AE, Jennings LC. Chondrosarcoma of bone : an assessment of outcome. J Bone Joint Surg Am. 1999 Mar ; 81 (3) : 326-38.
- [9] Douglas J. Pritchard, Roger J. Lunke, William F. Taylor, David C. Dahlin, Benjamin E. Medley. Chondrosarcoma : A Clinicopathologic and Statistical Analysis. Cancer 45:149-157, 1980.
- [10] Ucla E, Tomeno B, Forest M. Facteurs du pronostic tumoral dans les chondrosarcomes de l'appareil locomoteur. RevChirOrthop 1991; 77 : 301- 311.
- [11] Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. New York, Springer 1986:267-304.
- [12] Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization; 2002.
- [13] Gouin F, Venet Guillaume, Moreau Anne. Chondromes. Encycl Med Chir. 2001;14(720):10p.
- [14] Schwartz HJ, Zimmerman NB, Simon MA, Wroble RR, Bonfiglio M. The malignant potential of enchondromatosis. J Bone Joint Surg (Am) 1987; 69- A : 269-274.

- [15] Stephanie Pannier & Laurence Legeai-Mallet. Hereditary multiple exostoses and Enchondromatosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 22, No. 1, pp. 45–54, 2008.
- [16] Schmale GA, Conrad EU & Rasking WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1994; A76: 986– 992.
- [17] Solomon L. Hereditary multiple exostoses. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1963; A45: 292–304.
- [18] Porter DE1, Lonie L, Fraser M, Dobson-Stone C, Porter JR, Monaco AP, Simpson AH. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Sep; 86 (7) : 1041-6.
- [19] Mark D. Murphey, James J. Choi, Mark J. Kransdorf, Donald J. Flemming, Frances H. Gannon. *RG Imaging of Osteochondroma : Variants and Complications with Radiologic Pathologic Correlation.* Volume 20 - Number 5.
- [20] Stephanie A. Bernard, Mark D. Murphey , Donald J. Flemming , Mark J. Kransdorf. Improved Differentiation of Benign Osteochondromas from Secondary Chondrosarcomas with Standardized Measurement of Cartilage Cap at CT and MR Imaging. *Radiology.* 2010 Jun ; 255(3):857-65. doi: 10.1148/radiol.10082120. Epub 2010 Apr 14.
- [21] J. Roujeau .*Abrégé d'Anatomie pathologique spéciale.* Chapitre 11 : Tumeurs osseuses, P : 301-302.
- [22] Cook A, Rasking W, Blandon SH *et al.* Genetic heterogeneity in families with hereditary multiple exostoses. *American Journal of Human Genetics* 1993; 53: 71–79.
- [23] Wu YQ, Heutink P, de Vries BB *et al.* Assignment of a second locus for multiple exostoses to the pericentromeric region of chromosome 11. *Human Molecular Genetics* 1994; 3: 167–171.
- [24] Hecht JT, Hogue D, Wang Y *et al.* Hereditary multiple exostoses (EXT) : mutational studies of familial EXT1 cases and EXT-associated malignancies. *American Journal of Human Genetics* 1997; 60: 80–86.
- [25] Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M *et al.* Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *Journal of Medical Genetics* 2001; 38: 430–434.
- [26] Caroline Silve .Harald Jüppner. Review : Ollier disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:37 DOI: 10.1186/1750-1172-1-37
- [27] Maroteaux P, Le Merrer M. *Les maladies osseuses de l'enfant Paris : Médecine-Sciences, Flammarion;* 2002.

- [28] Loder RT, Sundberg S, Gabriel K, Mehbod A, Meyer C. Determination of bone age in children with cartilaginous dysplasia (multiple hereditary osteochondromatosis and Ollier'senchondromatosis). *J PediatrOrthop* 2004, 24:102-108.
- [29] Whyte M. *Acquired Disorders of Cartilage and Bone* Washington DC : American Society for Bone and Mineral Research; 2003.
- [30] Geirnaerd MJA, Hermans J, Bloem JL *et al.* Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1097–1104.
- [31] Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:2113–2123.
- [32] Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, Bojescul JA, Sweet DE, Temple HT. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton : differentiating features. *Radiographics*. 1998;18(5):1213 -1237.
- [33] Littrell LA, Wenger DE, Wold LE, *et al.* Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas : a retrospective review of 174 de novo cases. *Radiographics* 2004; 24:1397e409.
- [34] Itala A, Leerapun T, Inwards C, Collins M, Scully SP. An institutional review of clear cell chondrosarcoma. *ClinOrthopRelat Res* 2005; 440 : 209e12.
- [35] Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Swee RG, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer* 1986; 57: 2444e53.
- [36] El Mrini A, Alaoui LY, *Diagnostic des tumeurs osseuses*, 2015.
- [37] Arsos G, Venizelos I, Karatzas N, Koukoulidis A, Karakatsanis C. Low-grade chondrosarcomas : a difficult target for radionuclide imaging. Case report and review of the literature. *Eur J Radiol* 2002; 43:66-72
- [38] Bierry G, Feydy A, Larousserie F, Pluot E, Guerini H, Campagna R, Dufau-Andreu C, Anract P, Babinet A, Dietemann JL, Chevrot A, Drapé JL. Chondrosarcomes dédifférenciés : revue iconographique radio-pathologique *Journal de la radiology* 2010; 91:271 - 279
- [39] Lavini C, Pikaart BP, de Jonge MC, Schaap GR, Maas M. Region of interest and pixel-by-pixel analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging parameters and time-intensity curve shapes: a comparison in chondroid tumors. *Magn Reson Imaging* 2009; 27:62-68

- [40] Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, Taminiou AH, van der Woude HJ. Cartilaginous tumors : fast contrast enhanced MR imaging. *Radiology* 2000; 214:539-546
- [41] Laurent D, Wasvary J, Rudin M, O'Byrne E, Pellas T. In vivo assessment of macromolecular content in articular cartilage of the goat knee. *Magn Reson Med* 2003; 49:1037-1046
- [42] Liu S, Shen S, Zhu T, Liang W, Huang L, Chen H, Wu H. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the knee: an experimental approach. *Skeletal Radiol* 2010; 39:885-890
- [43] Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal Radiol* 2005; 34:367-374
- [44] Douis H, James SL, Grimer RJ, Davies MA. Is bone scintigraphy necessary in the initial surgical staging of chondrosarcoma of bone ? *Skeletal Radiol* PMID 2011 : 21892729
- [45] Kaya GC, Demir Y, Ozkal S, Sengoz T, Manisali M, Baran O, Koc M, Tuna B, Ozaksoy D, Havitcioglu H. Tumor grade-related thallium-201 uptake in chondrosarcomas. *Ann Nucl Med* 2010; 24:279-286
- [46] Pneumaticos SG, Chatziioannou SN, Moore WH, Johnson M. The role of radionuclides in primary musculoskeletal tumors beyond the 'bone scan'. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37:217-226
- [47] Choong PF, Kunisada T, Slavin J, Schlicht S, Hicks R. The role of thallium-201 and pentavalent dimercaptosuccinic acid for staging cartilaginous tumours. *Int Semin Surg Oncol* 2004; 1:10
- [48] Vera P, Thureaub S, Bohna P. Traceurs de l'hypoxie en tomographie par émission de positons. *Médecine nucléaire* 2011 ; 35:433-444
- [49] Koch CJ, Evans SM. Non-invasive PET and SPECT imaging of tissue hypoxia using isotopically labeled 2nitroimidazoles. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510:285-292
- [50] Rajendran JG, Hendrickson KR, Spence AM, Muzi M, Krohn KA, Mankoff DA. Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 Suppl 1:44-53
- [51] Obata A, Kasamatsu S, Lewis JS, Furukawa T, Takamatsu S, Toyohara J, Asai T, Welch MJ, Adams SG, Saji H, Yonekura Y, Fujibayashi Y. Basic characterization of <sup>64</sup>Cu-ATSM as a radiotherapy agent. *Nucl Med Biol* 2005; 32:21-28

- [52] Lewis J, Laforest R, Buettner T, Song S, Fujibayashi Y, Connett J, Welch M. Copper-64-diacetyl-bis(N4methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:1206-1211
- [53] Piert M, Machulla HJ, Picchio M, Reischl G, Ziegler S, Kumar P, Wester HJ, Beck R, McEwan AJ, Wiebe LI, Schwaiger M. Hypoxia-specific tumor imaging with 18F-fluoroazomycin arabinoside. *J Nucl Med* 2005; 46:106-113
- [54] Kumar P, Emami S, Kresolek Z, Yang J, McEwan AJ, Wiebe LI. Synthesis and hypoxia selective radiosensitization potential of beta-2-FAZA and beta-3-FAZL: fluorinated azomycin beta-nucleosides. *Med Chem* 2009; 5:118-129
- [55] Schuetz M, Schmid MP, Potter R, Kommata S, Georg D, Lukic D, Dudczak R, Kletter K, Dimopoulos J, Karanikas G, Bachtiry B. Evaluating repetitive 18F-fluoroazomycin-arabioside (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Acta Oncol* 2010; 49:941-947
- [56] Riedl CC, Brader P, Zanzonico P, Reid V, Woo Y, Wen B, Ling CC, Hricak H, Fong Y, Humm JL. Tumor hypoxia imaging in orthotopic liver tumors and peritoneal metastasis: a comparative study featuring dynamic 18F-MISO and 124I-IAZG PET in the same study cohort. *Eur J Nucl Med Mol* 2008; *Imaging* 35:39-46
- [57] Sun X, Niu G, Chan N, Shen B, Chen X. Tumor hypoxia imaging. *Mol Imaging Biol* 2011; 13:399-410
- [58] Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France:IARC Press; 2013.
- [59] Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminau AH, Bovée JV. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008 Mar; 13(3):320-9.
- [60] Vanel D, De Paolis M, Monti C et al. Radiological features of 24 periosteal chondrosarcomas. *SkeletalRadiol* 2001;30:208 –212.
- [61] Anract P, de Pinieux G, Tomeno B. Chondrosarcomes intra osseux. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Appareil locomoteur. 2001;14:716.
- [62] O'Neal LW, Ackerman LV. Chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1952; 5:551- 577.
- [63] Mi-Jung Kim, Kyung-Ja Cho, Alberto G. Ayala, and Jae Y. Ro. Review Article : Chondrosarcoma : With Updates on Molecular Genetics. Department of Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 138-736, Republic of Korea.

- [64] Björnsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles.
- [65] Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, Mangham DC, Davies AM. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Jan; 84(1):93-9.
- [66] T. Aigner, S. Müller, D. Neureiter, D. M. Ilstrup, T. Kirchner, and J. Björnsson, "Prognostic relevance of cell biologic and biochemical features in conventional chondrosarcomas" *Cancer* 2002, vol. 94, no. 8, pp. 2273–2281.
- [67] J. V. M. G. Bovée, P. C. W. Hogendoorn, J. S. Wunder, and B. A. Alman, "Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets," *Nature Reviews. Cancer* 2010, vol. 10, no. 7, pp. 481–488.
- [68] J. V. M. G. Bovee, A. M. Cleton-Jansen, W. Wuyts *et al.* "EXT-mutation analysis and loss of heterozygosity in sporadic and hereditary osteochondromas and secondary chondrosarcomas," *American Journal of Human Genetics*, 1999; vol. 65, no. 3, pp. 689–698.
- [69] Couvineau A, Wouters V, Bertrand G, Rouyer C, Gerard B, Boon LM, *et al.* PTHR1 mutations associated with Ollier disease result in receptor loss of function. *Human molecular genetics.* 2008; 17(18):2766.
- [70] Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol.* 2011 Jul; 224(3):334-43. doi: 10.1002/path.2913. Epub 2011 May 19.
- [71] Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 1063e72.
- [72] Ivan Chebib Francis J, Hornicek Miriam A, Bredella Vikram, Deshpande G, Petur Nielsen. Histologic variants of chondrosarcoma. MINI-SYMPOSIUM : PATHOLOGY OF CARTILAGINOUS TUMOURS.
- [73] Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, *et al.* Dedifferentiated chondrosarcoma : prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2060e5.

- [74] Bovée JV, Cleton-Jansen AM, Rosenberg C, Taminiau AH, Cornelisse CJ, Hogendoorn PC. Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis. *J. Pathol.* 1999 déc; 189(4):454-462.
- [75] Dahlin DC, Beabout JW. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer* 1971; 28: 461e6.
- [76] Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer* 2006; 106: 2682e91.
- [77] Lichtenstein L, Bernstein D. Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. A survey of some mesenchymal cartilage tumors and malignant chondroblastic tumors, including a few multicentric ones, as well as many atypical benign chondroblastomas and chondromyxoid fibromas. *Cancer* 1959; 12: 1142e57.
- [78] Dahlin DC, Henderson ED. Mesenchymal chondrosarcoma. Further observations on a new entity. *Cancer* 1962; 15: 410e7.
- [79] Naumann S, Krallman PA, Unni KK, Fidler ME, Neff JR, Bridge JA. Translocation der (13;21)(q10;q10) in skeletal and extra-skeletal mesenchymal chondrosarcoma. *Mod. Pathol.* 2002 mai; 15(5):572-576.
- [80] Park YK, Park HR, Chi SG, Kim CJ, Sohn KR, Koh JS, *et al.* Overexpression of p53 and rare genetic mutation in mesenchymal chondrosarcoma. *Oncol. Rep.* 2000 oct; 7(5):1041- 1047.
- [81] Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcoma : clearcell variant. A report of sixteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 676e83.
- [82] Donati D, Yin JQ, Colangeli M, *et al.* Clear cell chondrosarcoma of bone : long time follow-up of 18 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128: 137e42.
- [83] Bjornsson J, Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 223e30.
- [84] Meijer D, de Jong D, Pansuriya TC, *et al.* Genetic characterization of mesenchymal, clear cell, and dedifferentiated chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51: 899e909.
- [85] Oliveira AM, Sebo TJ, Mc Grogy JE, Gaffey TA, Rock MG, Nascimento AG. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma : a clinicopathologic, immunohistochemical and ploidy analysis of 23 cases. *Mod Pathol.* 2000; 13:900–8.

- [86] Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, *et al.* Extraskeletal myxoid chondrosarcoma : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Hum Pathol.* 2001; 32(10):1116–24.
- [87] McGrory JE, Rock MG, Nascimento AG, *et al.* Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Clin Orthop.* 2001; 382:185–90.
- [88] Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, *et al.* Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Tumours of soft tissue.* 2001; AFIP : 400–5.
- [89] Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. *Tumours of the upper aerodigestive tract and ear.* AFIP Atlas of tumour pathology; 2000. Third series, fascicle 30.
- [90] Lucas DR, Heim S. Extra skeletal myxoid chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *Tumours of soft tissue and bone.* OMS; 2002. pp. 213–4.
- [91] Mizuho Y, Junichi I, Mamoru T, *et al.* Chondrosarcoma of the temporal bone. *Auris Nasus Larynx.* 2007; 34(4):527–31.
- [92] Meis-Kindblom JM, Bergh P, Gunterberg B, *et al.* Extraskeletal myxoid chondrosarcoma : a reappraisal of its morphologic spectrum and pronostic factors based on 117 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(6):636–50.
- [93] Santacruz MR, Proctor L, Thomas DB, Gehrig PA. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a report of a gynecologic case. *Gynecol Oncol.* 2005; 98(3):498–501.
- [94] Capanna R, Bertoni F, Bettelli G, Picci P, Bacchini P, Present D, Giunti A, Campanacci M. Dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1988 Jan; 70(1):60-9.
- [95] Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93: 423e7.
- [96] Bommer KK, Ramzy I, Mody D. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of bone lesions : a study of 450 cases. *Cancer* 1997; 81(3):148-56.
- [97] Tomeno B. In: M Forest, B Tomeno, DVanel. *Orthopedic Surgical Pathology : diagnosis of tumors and pseudo tumoral lesions of bone and joint.* Edinburgk London, New York Philadelphia San Francisco Sydney Toronto. Churchill Livingstone 1998:717-728.
- [98] Springfield DS, Gebhardt MC, McGuire MH. Chondrosarcoma : a Review. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996; 78-A:141-149.
- [99] Veth R, Schreuder B, van Beem H *et al.* Cryosurgery in aggressive, benign, and low-grade malignant bone tumours. *Lancet Oncol* 2005; 6:25– 34.

- [100] Wyman JJ, Hornstein AM, Meitner PA, Mak S, Verdier P, Block JA, *et al.* Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines : expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance. *J Orthop Res* 1999; 17(6):935-40.
- [101] Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC *et al.* Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Joint SurgBr* 2000;82:55– 61.
- [102] Huvos AG, Rosen G, Dabska M *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer* 1983; 51:1230 –1237.
- [103] Algos MP, Collonge-Rame MA, Bedgejian I, *et al.* Différenciation neuroectodermique des chondrosarcomes extrasquelettiques myxoïdes ? un classique ? *Ann Pathol.* 2003;23(3):244–8.
- [104] Acero J, Escrig M, Gimeno M, Montenegro T, Navarro-Vila C. Extraskelétal myxoid chondrosarcoma of the infratemporal fossa : a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 32(3):342–5.
- [105] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP–dependent transporters. *Nat Rev Cancer.* janv 2002;2(1):48–58.
- [106] Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999; 39:361–398.
- [107] Rosier RN, O’Keefe RJ, Teot LA, Fox EJ, Nester TA, Puzas JE, *et al.* P-glycoprotein expression in cartilaginous tumors. *J Surg Oncol.* juin 1997; 65(2):95–105.
- [108] Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human « MDR1 » gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1987; 84(9):3004–3008.
- [109] Wyman JJ, Hornstein AM, Meitner PA, Mak S, Verdier P, Block JA, *et al.* Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines : Expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance. *J Orthop Res.* 1999; 17(6):935–40.
- [110] Kim DW, Kim K-O, Shin MJ, Ha JH, Seo SW, Yang J, *et al.* siRNA-based targeting of antiapoptotic genes can reverse chemoresistance in P-glycoprotein expressing chondrosarcoma cells. *Mol Cancer.* 2009; 8:28.
- [111] Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, *et al.* Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science.* 12 avr 1992; 258(5088):1650–1654.

- [112] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, *et al.* A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci.* 22 déc 1998; 95(26):15665-15670.
- [113] Van Oosterwijk JG, Herpers B, Meijer D, Briaire-de Bruijn IH, Cleton-Jansen AM, Gelderblom H, *et al.* Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. *Ann Oncol.* 2012; 23(6): 1617-1626.
- [114] Moffitt KL, Martin SL, Walker B. From sentencing to execution--the processes of apoptosis. *J Pharm Pharmacol.* mai 2010;62(5):547-562.
- [115] Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer.* juin 2002; 2(6):420-430.
- [116] Brenner D, Mak TW. Mitochondrial cell death effectors. *Curr Opin Cell Biol.* déc 2009; 21(6):871-877.
- [117] Kim DW, Seo SW, Cho SK, Chang SS, Lee HW, Lee SE, *et al.* Targeting of cell survival genes using small interfering RNAs (siRNAs) enhances radiosensitivity of Grade II chondrosarcoma cells. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* juin 2007; 25(6):820-828.
- [118] Van Delft MF, Wei AH, Mason KD, Vandenberg CJ, Chen L, Czabotar PE, *et al.* The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell.* nov 2006;10(5):389-399.
- [119] Fukuda S, Pelus LM. Survivin, a cancer target with an emerging role in normal adult tissues. *Mol Cancer Ther.* 5 janv 2006 [cité 25 mars 2013];5(5):1087-1098.
- [120] Lechler P, Renkawitz T, Campean V, Balakrishnan S, Tingart M, Grifka J, *et al.* The antiapoptotic gene survivin is highly expressed in human chondrosarcoma and promotes drug resistance in chondrosarcoma cells in vitro. *BMC Cancer* 2 avr 2011 [cité 13 juill 2012]; 11(1):120.
- [121] Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer.* sept 2009; 9(9):665-674.
- [122] Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, Rijswijk CS van, Krol AD, Taminiau AHM, *et al.* The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma. *The Oncologist.* 3 janv 2008; 13(3):320-329.
- [123] Ayala G, Liu C, Nicosia R, Horowitz S, Lackman R. Microvasculature and VEGF expression in cartilaginous tumors. *Hum Pathol.* mars 2000;31(3):341-346.

- [124] Kalinski T, Krueger S, Sel S, Werner K, Ropke M, Roessner A. Differential expression of VEGF-A and angiopoietins in cartilage tumors and regulation by interleukin-1beta. *Cancer* 1 mai 2006; 106(9):2028-2038.
- [125] Kalinski T, Sel S, Kouznetsova I, Röpke M, Roessner A. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in cartilage tumors. *Pathol - Res Pr.* 15 mai 2009; 205(5):339-345.
- [126] Kubo T, Sugita T, Shimose S, Matsuo T, Arihiro K, Ochi M. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and its relationship to tumour angiogenesis and cell proliferation in cartilage tumours. *J Bone Joint Surg Br.* mars 2008; 90(3):364-370.
- [127] Harwood AR, Krajchich JJ, Fournassier VL. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980; 45:2769-2777.
- [128] Takada Y, Hachiya M, Park SH, Osawa Y, Ozawa T, Akashi M. Role of reactive oxygen species in cells overexpressing manganese superoxide dismutase: mechanism for induction of radioresistance. *Mol Cancer* 2002; 1:137-146
- [129] Marples B, Greco O, Joiner MC, Scott SD. Molecular approaches to chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2002; 38:231-239
- [130] Myerson RJ, Singh AK, Bigott HM, Cha B, Engelbach JA, Kim J, Lamoreaux WT, Moros E, Novak P, Sharp TL, Straube W, Welch MJ, Xu M. Monitoring the effect of mild hyperthermia on tumour hypoxia by Cu-ATSM PET scanning. *Int J Hyperthermia* 2006 22:93-115
- [131] Wardam P. Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2007; 19:397-417
- [132] Beck R, Roper B, Carlsen JM, Huisman MC, Lebschi JA, Andratschke N, Picchio M, Souvatzoglou M, Machulla HJ, Piert M. Pretreatment 18F-FAZA PET predicts success of hypoxia-directed radiochemotherapy using tirapazamine. *J Nucl Med* 2007; 48:973-980
- [133] Tarjan G, Haines GK, 3rd, Vesper BJ, Xue J, Altman MB, Yarmolyuk YR, Khurram H, Elseth KM, Roeske JC, Aydogan B, Radosevich JA Part II. Initial molecular and cellular characterization of high nitric oxide-adapted human tongue squamous cell carcinoma cell lines. *Tumour Biol* 32:87-98
- [134] Potluri S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, Prevost AT, Burnet NG. Residual postoperative tumour volume predicts outcome after high-dose radiotherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and spine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 23:199-208

- [135] Goda JS, Ferguson PC, O'Sullivan B, Catton CN, Griffin AM, Wunder JS, Bell RS, Kandel RA, Chung PW. High- risk extracranial chondrosarcoma: Long-term results of surgery and radiation therapy. *Cancer* 2011 doi: 10.1002/cncr.25806
- [136] DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, McManus P, Rosenberg AE, Nielsen GP, Harmon DC, Spiro IJ, Raskin KA, Suit HD, Yoon SS, Hornicek FJ. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:732-739
- [137] Kim DW, Seo SW, Cho SK, Chang SS, Lee HW, Lee SE, Block JA, Hei TK, Lee FY. Targeting of cell survival genes using small interfering RNAs (siRNAs) enhances radiosensitivity of Grade II chondrosarcoma cells. *J Orthop Res* 2007 25:820-828
- [138] Moussavi-Harami F, Mollano A, Martin JA, Ayoob A, Domann FE, Gitelis S, Buckwalter JA. Intrinsic radiation resistance in human chondrosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 346:379-385
- [139] Asp J, Sangiorgi L, Inerot SE, Lindahl A, Molendini L, Benassi MS, Picci P. Changes of the p16 gene but not the p53 gene in human chondrosarcoma tissues. *Int J Cancer* 2000; 85:782-786
- [140] Onishi AC, Hincker AM, Lee FY. (2010) Surmounting chemotherapy and radioresistance in chondrosarcoma : molecular mechanisms and therapeutic targets. *Sarcoma* 2011:DOI 10.1115/2011/381564
- [141] Daugaard S, Christensen LH, Hogdall E. Markers aiding the diagnosis of chondroid tumors: an immunohistochemical study including osteonectin, bcl-2, cox-2, actin, calponin, D2-40 (podoplanin), mdm-2, CD117 (c-kit), and YKL-40. *Apmis* 2009; 117:518-525
- [142] Morioka H, Weissbach L, Vogel T, Nielsen GP, Faircloth GT, Shao L, Hornicek FJ. Antiangiogenesis treatment combined with chemotherapy produces chondrosarcoma necrosis. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1211-1217
- [143] Klenke FM, Abdollahi A, Bertl E, Gebhard MM, Ewerbeck V, Huber PE, Sckell A. Tyrosine kinase inhibitor SU6668 represses chondrosarcoma growth via antiangiogenesis in vivo. *BMC Cancer* 2007; 7:49
- [144] Papachristou DJ, Papavassiliou AG. Osteosarcoma and chondrosarcoma : new signaling pathways as targets for novel therapeutic interventions. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:857-862
- [145] Bovée JVMG, Hogendoorn PCW, Wunder JS, Alman BA. Cartilage tumours and bone development : molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer* 2010; 10:481-488

- [146] Papachristou DJ, Goodman MA, Cieply K, Hunt JL, Rao UN. Comparison of allelic losses in chondroblastoma and primary chondrosarcoma of bone and correlation with fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum Pathol* 2006; 37:890-898
- [147] Morrison C, Radmacher M, Mohammed N, Suster D, Auer H, Jones S, Riggenschach J, Kelbick N, Bos G, Mayerson J. MYC amplification and polysomy 8 in chondrosarcoma : array comparative genomic hybridization, fluorescent in situ hybridization, and association with outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:9369-9376
- [148] Vita M, Henriksson M (2006) The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer. *Semin Cancer Biol* 16:318- 330
- [149] Jiang BH, Liu LZ. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives for improved drug treatment. *Drug Resist Updat* 2008; 11:63-76
- [150] Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway : a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:335-348
- [151] Brown RE. Morphoproteomic portrait of the mTOR pathway in mesenchymal chondrosarcoma. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34:397-399
- [152] Moriceau G, Ory B, Mitrofan L, Riganti C, Blanchard F, Brion R, Charrier C, Battaglia S, Pilet P, Denis MG, Shultz LD, Monkkonen J, Redini F, Heymann D. Zoledronic acid potentiates mTOR inhibition and abolishes the resistance of osteosarcoma cells to RAD001 (Everolimus): pivotal role of the prenylation process. *Cancer Res* 2010; 70:10329-10339
- [153] Méjean A, Lebreton T. Genèse de la métastase - cibles, voies et molécules. *Progrès en urologie Suppl.* 2008; 7:S173-177
- [154] Advani SH. Targeting mTOR pathway : A new concept in cancer therapy. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31:132-136
- [155] Hou CH, Chiang YC, Fong YC, Tang CH. WISP-1 increases MMP-2 expression and cell motility in human chondrosarcoma cells. *Biochem Pharmacol* 2011; 81:1286-1295
- [156] Pei Y, Harvey A, Yu XP, Chandrasekhar S, Thirunavukkarasu K. Differential regulation of cytokine-induced MMP-1 and MMP-13 expression by p38 kinase inhibitors in human chondrosarcoma cells: potential role of Runx2 in mediating p38 effects. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:749-758
- [157] Jiang X, Dutton CM, Qi WN, Block JA, Garamszegi N, Scully SP. siRNA mediated inhibition of MMP-1 reduces invasive potential of a human chondrosarcoma cell line. *J Cell Physiol* 2005; 202:723-730
- [158] Bloch O, Sughrue ME, Mills SA, Parsa AT. Signaling pathways in cranial chondrosarcoma: potential molecular targets for directed chemotherapy. *J Clin Neurosci* 2011; 18:881-885

- [159]** Miyaji T, Nakase T, Onuma E, Sato K, Myoui A, Tomita T, Joyama S, Ariga K, Hashimoto J, Ueda T, Yoshikawa H. Monoclonal antibody to parathyroid hormone-related protein induces differentiation and apoptosis of chondrosarcoma cells. *Cancer* 2003; Lett 199:147-155157 82.

## 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.*

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

بسم الله الرحمن الرحيم

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

- ❖ أن اراقب الله في مهنتي ...
- ❖ و ان اصون حياة الإنسان في كافة ادوارها ، في كل الظروف و الأحوال باذلا وسعي في استنقاذها من الهلاك و المرض و الألم و القلق.
- ❖ و ان احفظ للناس كرامتهم ، و استر عورتهم ، و اكنم سرهم
- ❖ و ان اكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، باذلا رعايتي الطبية للقريب و البعيد، للصالح و الخاطى ، و الصديق و العدو
- ❖ و ان أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان، لا لأذاه.
- ❖ و ان اوقر من علمني، و اعلم من يصغرنى، و ان أكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر و التقوى
- ❖ و ان تكون حياتي مصداق إيماني في سري و علانيتي، نقية مما يشينها تجاه الله و رسوله و المؤمنين.

و الله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 117

سنة : 2020

## فعالية العلاج الجراحي لأورام الخلايا الغضروفية مقارنة بالبدائل العلاجية الأخرى

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد محمد أمين العفاري

المزاد في 05 غشت 1990 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الساركومة الغضروفية؛ العلاج الجراحي؛ البدائل العلاجية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد البردوني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل
مشرف	السيد مولاي عمر المراني أستاذ في جراحة العظام والمفاصل
عضو	السيد مصطفى محفوظ أستاذ في جراحة العظام والمفاصل
عضو	السيد عبد الله عباسي أستاذ في الجراحة التجميلية والترميمية