



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



Année: 2020

Thèse N°: 339

L'OSTÉOSARCOME CHEZ L'ENFANT
DE MOINS DE 15 ANS
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE
ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Mariyam MESTOUN
Née le 27 Avril 1995 à Khémisset

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Ostéosarcome; Enfant; Os 2005

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Madame Amina KILI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mohamed EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Laila HESSISEN

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

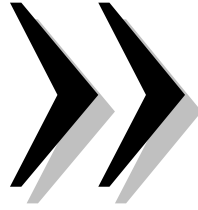
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</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. OUAZZANI 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. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique___

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI 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

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
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

* Enseignants Militaires

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
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

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
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*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

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*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

* Enseignants Militaires

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

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*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina

Marr.

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
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

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

Mars 2009

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

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

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

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

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

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

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

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU 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.

* Enseignants Militaires

AOUT 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

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 *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUEH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES



En tout premier lieu

Je remercie

ALLAH

Tout puissant

De m'avoir inspiré

M'avoir guidé dans le bon chemin

Et m'avoir donné la force pour

Surmonter toutes les difficultés,

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges pour votre clémence

et miséricorde.



A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours soutenue

Je dédie cette thèse ...

A ma très chère mère Naima

La lumière de ma vie

*Pour l'affection que tu portes pour moi,
Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve,
Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton amour
tout au long de mon parcours.*

*Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand
secours tout au long de ma vie.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer
à sa juste valeur l'ampleur de l'affection
et de la reconnaissance que j'éprouve pour toi.*

*J'espère ne jamais te décevoir
ni trahir ta confiance et tes sacrifices.*

*Que Dieu le tout puissant te garde et t'accorde
santé, bonheur et longue vie,*

*Et me donne le courage et la force
pour être à la hauteur de tes attentes.*

Je t'aime maman.

A la mémoire de mon très cher père Mustapha

L'homme de ma vie, mon exemple éternel

Merci pour ton soutien et ton amour incomparable,

Merci pour les principes et les valeurs de vie que m'a inculquée,

Pour m'avoir appris le sens de la responsabilité

et ce depuis mon jeune âge.

Merci pour ce que tu as été pour moi, un chemin de sérénité,

Tes conseils et tes encouragements étaient ma source de lumière

dans ce parcours si difficile.

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice

que tu as déployé pour mon éducation.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,

la gratitude et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

J'aurais tant souhaité t'avoir à mes côtés,

mais Dieu en a décidé autrement.

Qu'Allah le Tout Puissant t'accorde son infinie miséricorde

et t'accueille dans son éternel paradis.

A Mon cher frère Mehdi

*Aucune expression ne saurait traduire mon amour
et ma profonde gratitude de t'avoir comme frère,
Merci pour tous les merveilleux moments vécus ensemble,
Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

***A mes chères tantes : Malika, Jamila, Leila, Nadia
et leurs maris***

***A mes cousines et cousins : Farah, Youssra, Ilyas
et le petit Abdoullah***

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien
que vous m'aviez accordé et en reconnaissance
des encouragements tout au long de ces années,
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection,
ma gratitude et mon respect le plus profond
avec mes vœux de succès, de bonheur
et de bonne santé.*

A ma chère tante Fatima

*Ton grand cœur tes encouragements et tes prières ont été pour
moi d'un grand soutien. Je te dédie ce travail
et je te souhaite une vie pleine de bonheur.*

A toute la famille MESTOUN & HORRANE

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un.

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection
la plus sincère. Que Dieu tout puissant vous protège
et vous procure bonheur et prospérité.*

A tous mes chers amis

*En témoignage de notre sincère et profonde amitié
et des moments inoubliables que nous avons partagés ensemble.*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de succès.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis
Involontairement de citer.*

*Que cette thèse soit le témoignage
de mes profonds sentiments de respect, d'estime et d'affection
et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.*



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur MOHAMED KHATTAB

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfants—RABAT

C'est un très grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider le jury de notre thèse et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail l'expression de notre profond respect et notre sincère estime.

A Notre maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur AMINA KILI

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant –RABAT

Malgré les multiples charges qu'impliquent vos fonctions, vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve, vous nous avez guidé tous au long de son élaboration avec bienveillance, compréhension et rigueur. Nous souhaitons être digne de cet honneur. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre haute estime, considération et gratitude.

A Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur E.L. KHORASSANI MOHAMED

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant –RABAT

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères
remerciements.*

A Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur HESSISSEN LAÏLA

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant –RABAT

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A Notre maître et Juge de thèse

Madame le Professeur EL KABABRI MARJA

Professeur de pédiatrie Hôpital d'enfant –RABAT

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profond respect. Je vous prie de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

A decorative border with a repeating geometric pattern of blue and white diamonds and lines, framing the central text.

A Docteur ASMAE BOULMANE

Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien tout au long de la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.



**LISTE
DES ABBREVIATIONS**



Liste des abréviations

AEG	: Altération de l'état général
Anapath	: Anatomopathologique
ATCD	: Antécédents
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
Chimio préop	: Chimiothérapie préopératoire
CNOPS	: Caisse nationale des organismes et prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
DDC	: Date de dernière cure
DDT	: Date de début de traitement
DR	: Détresse respiratoire
Ex Abd	: Examen abdominal
Ex PP	: Examen pleuro-pulmonaire
HD	: Haute dose
HER	: Hôpital d'Enfants de Rabat
HMMV	: Hôpital Militaire Mohammed V
HO	: Numéro d'archivage en Hémato- Onco
I.Rénale	: Insuffisance rénale
IFO	: Ifosfamide
Inf	: Inférieur
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
Méta	: Métastase

MTX	: Méthotrexate
OMS	: Organisation mondiale de la santé
P/P	: Par rapport
PDV	: Perdu de vue
RAMED	: Régime d'assistance médicale aux économiquement démunis
RAS	: Rien à signaler
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RDV	: Rendez-vous
RX	: Radiographie
SHOP	: Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
Sup	: Supérieur
TDM	: Tomodensitométrie
Tm	: Tumeur
TTT	: Traitement
V	: Volume



**LISTE
DES ILLUSTRATIONS**



Liste des figures

Figure 1: Fréquence des cancers pris en charge au SHOP	11
Figure 2: Nombre de cas par an des Ostéosarcomes 2011- 2018.....	11
Figure 3: Répartition des ostéosarcomes en fonction du sexe.....	12
Figure 4: Répartition des ostéosarcomes en fonction de l'âge	12
Figure 5: Répartition géographique des patients	13
Figure 6: Répartition en fonction des signes révélateurs	15
Figure 7: Radiographie standard d'un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche (Photo SHOP- HER)	17
Figure 8: IRM d'un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche (Photo SHOP- HER).....	18
Figure 9: Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur droit dans sa forme mixte (Photo SHOP- HER)	19
Figure 10: répartition selon les anomalies de la trame osseuse.....	19
Figure 11: Répartition en fonction des signes radiologiques	20
Figure 12: Définition des métastases pulmonaires selon le protocole Os 2005	23
Figure 13: Répartition en fonction du statut métastatique au diagnostic	24
Figure 14: Répartition des patients selon le traitement initial reçu	28
Figure 15: Répartition selon le type et lieu de l'intervention chirurgicale.....	30
Figure 16: Répartition des patients selon le traitement chirurgical.....	33
Figure 17: Classification de Rosen et Huvos	34
Figure 18: Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.....	35
Figure 19: Répartition des patients selon les complications liées à la chimiothérapie	38

Figure 20: Répartition des décès toxiques par type de cures	39
Figure 21: Répartition des patients selon l'évolution.....	43
Figure 22: Parcours des patients ayant un ostéosarcome localisé non métastatique au diagnostic	44
Figure 23: Parcours des patients ayant un ostéosarcome métastatique au diagnostic.....	45
Figure 24: Les localisations préférentielles des ostéosarcomes de l'enfant (établie à partir des séries de Arndt [15], Campanacci et Widhe [13] qui colligent au total 3433 cas).	50

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition en fonction de la localisation tumorale.....	16
Tableau II: Répartition en fonction du type histologique.....	22
Tableau III: Répartition en fonction de la localisation des métastases	24
Tableau IV: Nombre et type des cures supplémentaires prescrites	29
Tableau V: Délai de la chirurgie	31
Tableau VI: Localisation de l'ostéosarcome chez les patients irradiés	32
Tableau VII: Détail des décès toxiques	38



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
OBJECTIF DE L'ETUDE	3
MATERIELS ET METHODES	5
I. Type d'étude	6
II. Population étudiée.....	6
III. Collecte des données	7
RESULTATS	10
I. Aspect épidémiologique	11
1. Fréquence	11
2. Sexe	12
3. Age	12
4. Répartition géographique	13
5. Couverture socio-médicale	14
II. Aspect clinique	14
1. Signes révélateurs	14
2. Signes physiques	15
III. Imagerie loco-régionale	17
IV. Délai de diagnostic	21
V. Histologie	21
1. La Biopsie	21
2. Types histologiques	21
VI. Bilan d'extension.....	23
1. Radiographie thoracique	23
2. TDM thoracique	23

3. Scintigraphie osseuse	24
VII. Prise en charge thérapeutique	25
1. Délai de traitement	25
2. Chimiothérapie préopératoire	25
3. Traitement chirurgical de la tumeur primitive	30
4. Analyse de la pièce opératoire	34
5. Chimiothérapie postopératoire	36
VIII. Complications thérapeutiques	36
1. Complications liées à la chimiothérapie	36
2. Complications liées à la chirurgie	39
IX. Profil évolutif	40
DISCUSSION ET COMMENTAIRES	46
I. Epidémiologie	47
II. Aspects clinico-radiologique et histologique	48
III. Stratégie générale dans la prise en charge de l'ostéosarcome	54
IV. Evolution/pronostic	59
CONCLUSION	62
RESUMES	64
ANNEXES	68
BIBLIOGRAPHIE	72



INTRODUCTION



Les tumeurs osseuses malignes primitives de l'enfant sont assez rares, représentant 5% de toutes les tumeurs malignes pédiatriques, Toutefois, parmi l'ensemble des tumeurs osseuses en pathologie infantile, 15 % d'entre elles sont malignes [1]. Les deux principales tumeurs osseuses malignes chez l'enfant sont l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing. Elles constituent environ 90% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes. Les 10% restant se répartissent entre des tumeurs très rares : le chondrosarcome, l'adamantinome, le chordome et les lymphomes osseux [2].

L'ostéosarcome, encore appelé "sarcome ostéogène", est un sarcome fabriquant de l'os tumoral (ostéoïde) ; c'est d'ailleurs la condition nécessaire et suffisante pour que la tumeur soit classée dans les ostéosarcomes. Cet os tumoral peut être associé à une composante fibroblastique et/ou cartilagineuse tumorale [3].

C'est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente, Découverte à l'occasion de douleurs ou d'une tuméfaction, il touche surtout le garçon avec un pic de fréquence entre 10 et 20 ans. Sa localisation élective est la métaphyse des os longs tels que le fémur, le tibia et l'humérus. Les os plats et les os courts sont plus rarement touchés [4].

Le diagnostic peut être évoqué devant l'ensemble des données de l'anamnèse, l'examen clinique et radiologique, mais la biopsie est l'étape fondamentale de cette démarche diagnostique [5].

Au début des années 1970, après l'amputation, le taux de mortalité était de 80 %, avec des métastases dans les 2 ans suivant le diagnostic. Pour améliorer le pronostic ; des modifications thérapeutiques décisives ont été apportées et la majorité des protocoles actuels est fondée sur l'usage de la chimiothérapie pré- et postopératoire [6], et une chirurgie devenue conservatrice dans 85 % des cas dans les pays développés.

Ce travail analyse une série de cas d'ostéosarcomes traités au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) par le protocole international européen "Os 2005".



OBJECTIFS DE L'ETUDE



L'objectif de ce travail est de :

1. Etudier le profil épidémiologique, clinique, radiologique, thérapeutique et évolutif de l'ostéosarcome traité au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'Hôpital d'enfants de Rabat (HER) selon le protocole Os 2005.
2. Relever, à travers la série, les difficultés de la prise en charge de l'ostéosarcome et la faisabilité du protocole Os 2005 dans le contexte du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat.



MATERIELS ET METHODES



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective portant sur les cas d'ostéosarcomes pris en charge dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) sur la période s'étalant du 01 août 2011 au 31 décembre 2018 et traités par le protocole Os 2005. La date du 1^{er} août 2011 correspond à la date d'application du protocole Os 2005 au SHOP.

II. Population étudiée:

- **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude :

- Les patients pris en charge entre août 2011 et décembre 2018 traités par le protocole Os 2005 au Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfant de Rabat.
- les patients ayant une confirmation histologique d'un ostéosarcome.

- **Critères d'exclusion :**

Sont exclus de cette étude :

- Les enfants diagnostiqués en dehors de la période de notre étude.
- Les enfants dont le diagnostic n'est pas confirmé par un examen histologique.
- Les patients dont le dossier médical est inexploitable.

III. Collecte des données :

57 cas d'ostéosarcome ont été colligés au SHOP de l'HER sur la période s'étalant d'août 2011 à décembre 2018.

Ces dossiers sont répartis comme suit :

- Total des dossiers enregistrés : 57.
- Dossiers exploités : 51.
- Dossiers inexploitable : 6 dont 5 dossiers non retrouvés et 1 dossier exclu pour absence de preuve histologique.

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers médicaux des patients selon une fiche d'exploitation préétablie dont suit un exemplaire :

Fiche d`exploitation d`ostéosarcome N°

Nom/prénom: HO:
Réfèrent SHOP : N° Tél:
Age : Sexe : Origine : Urbain : Rural :
Antécédents : / terrain particulier
Couverture sanitaire :
Date de prise en charge :
Date de début des symptômes :
Date de début du traitement :
Motif de consultation :

Diagnostic :

Signes fonctionnels :

- » Douleur :
- » Impotence fonctionnelle : » Fièvre :
- » Amaigrissement : » AEG :

Signes physiques :

- » RAS :
- » Tumeur : Mensurations :
Signes inflammatoires : Infection : Nécrose :
Circulation collatérale :
Examen général :
Aires ganglionnaires, Ex PP, Ex abd, Autres artic, Pâleur, Autres :

Diagnostic positif :

Topographie de la tumeur

- » Rx standard +Lyse osseuse / Ostéogenèse
+ Rupture corticale :
+ Réaction périostée :
+ Envahissement des parties molles :
+ Fracture pathologique :
- » TDM / IRM Tumorale :

» Biopsie :

Chirurgicale : Service : Date : Opérateur :
Laboratoire : N° d'anapath :
Relecture
Résultat →

Bilan d`extension :

- » Rx pulmonaire : / TDM thoracique :
- » Scintigraphie osseuse :

Conclusion clinique :

Protocole thérapeutique :	Os 2005 :	Autre :	
» DDT :			
» Nombre de cures préopératoires :		DDC=	
» Traitement	complet		incomplet
» Date de chirurgie :	Retard	Non	oui (délai)
» Type de chirurgie :			
Amputation :			
Traitement conservateur :	Prothèse :		Ciment :
» Etude anapath de la pièce opératoire :			
Limites de résection :	saines :		Pathologiques :
Degré de nécrose :			
HUVOS :			
Bon répondeur		Mauvais répondeur	
Diagnostic reconsidéré :	NON		OUI
Traitement postopératoire :			
Date Cure1 post opératoire :			
Nombres des cures :			
Toxicité du traitement :			
- Nombres d'aplasies fébriles :			
- à quelle cure ou semaine :			
- Cytolyse hépatique :			
- I. Rénale			
- Autres :			
EVOLUTION :	» Rémission:		
Recul (p/p fin ttt) :			
Date des dernières nouvelles :			
Evénement :			
» Décès :			
Au cours du traitement :			
Après la fin du traitement :			
Cause :			
» PDV :			
Date des dernières nouvelles :			
» Métastases :			
°Initiales :			
°Au cours du traitement :		date : (à quelle cure)	
°Après la fin du traitement :		date :	
°Attitude thérapeutique :			
Chimio 2° ligne :			
Chirurgie :			
Palliatif:			
Observations :			



RESULTATS



I. Aspect épidémiologique :

1. Fréquence :

Du 01 août 2011 au 31 décembre 2018, 2100 cas de cancer ont été enregistrés au SHOP de l'HER, dont 57 cas étaient des ostéosarcomes soit une proportion d'environ 2.71% de l'ensemble des cancers.

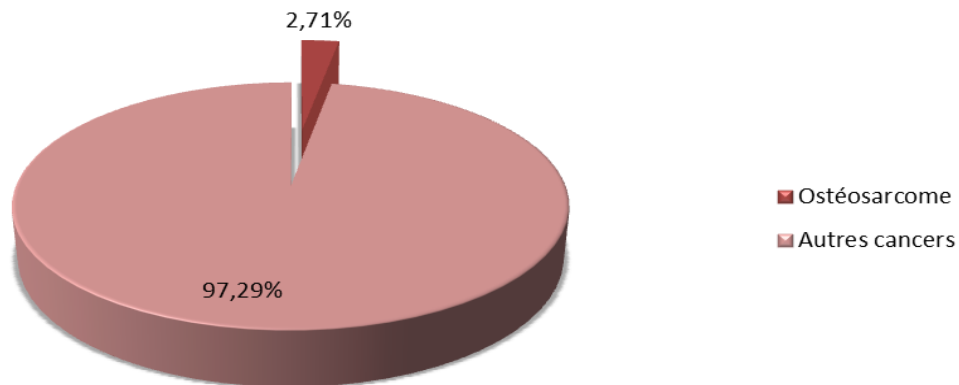


Figure 1: Fréquence des cancers pris en charge au SHOP

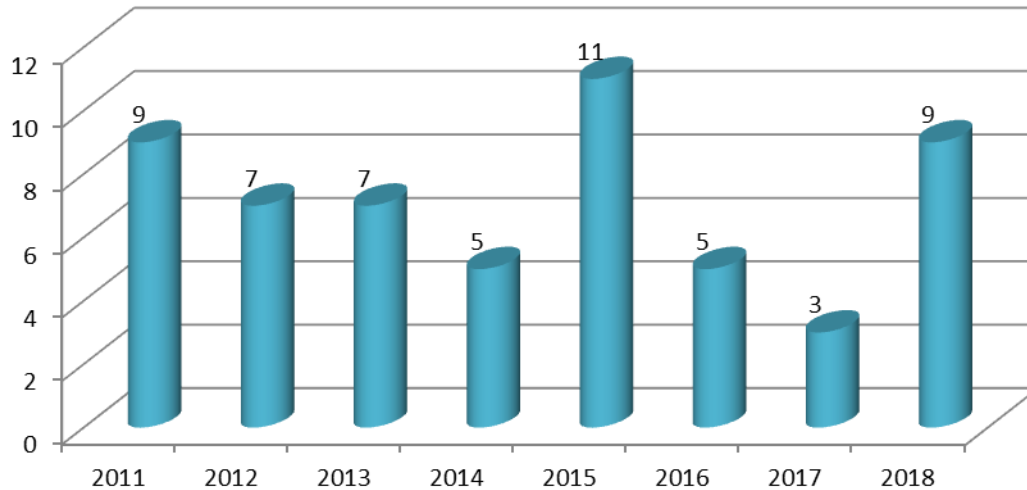


Figure 2: Nombre de cas par an des Ostéosarcomes 2011- 2018

NB : En 2011, seuls 4 patients sur 9 font partie de notre série qui a inclut les cas à partir de Août 2011 (n = 51).

2. Sexe :

Notre série comporte 51 patients qui se répartissent en 25 garçons et 26 filles, le sexe masculin représente 49% de nos patients soit un sexe ratio de 0.96.

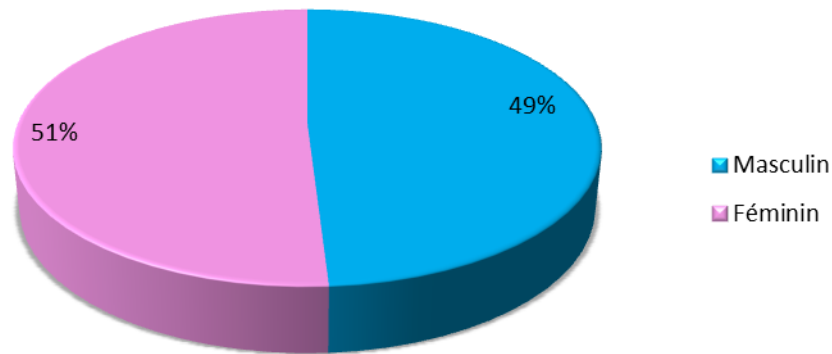


Figure 3: Répartition des ostéosarcomes en fonction du sexe

3. Age :

L'âge moyen au diagnostic était de 12,15 ans et l'âge médian était de 12,79 ans avec des extrêmes de 5 et 16 ans. 33 patients soit 64.7 % avait un âge entre 12 et 16 ans au moment du diagnostic (1 seul patient était âgé de 16 ans au diagnostic).

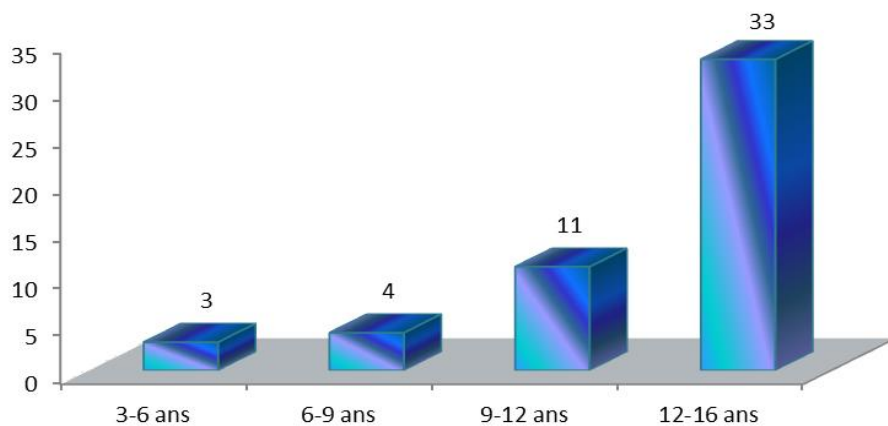


Figure 4: Répartition des ostéosarcomes en fonction de l'âge

4. Répartition géographique :

Dans cette étude les enfants proviennent des différentes régions du Maroc (Figure1).

33 patients sont d'origine urbaine et 18 patients sont d'origine rurale.

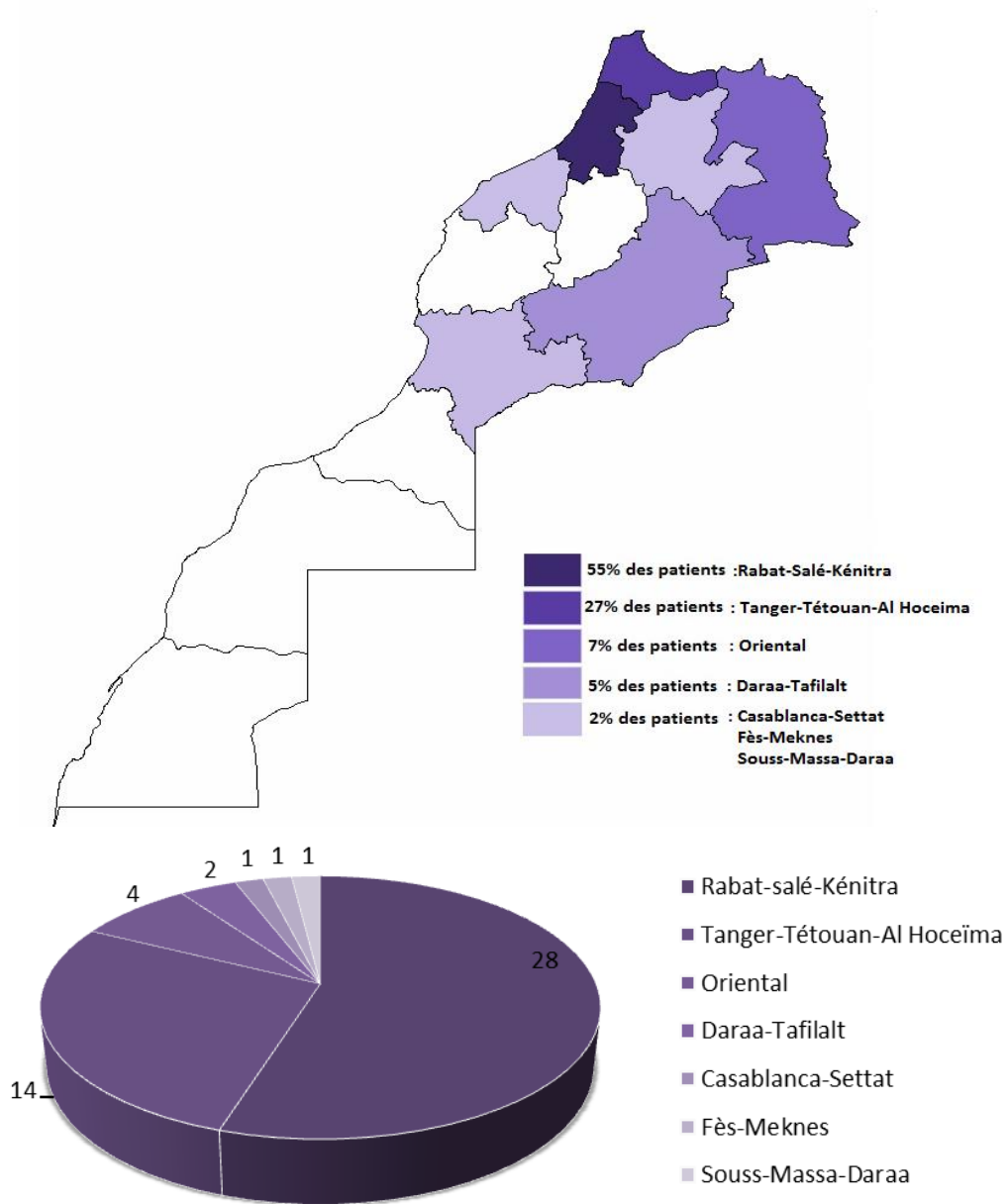


Figure 5: Répartition géographique des patients

5. Couverture socio-médicale :

32 patients (57%) possèdent, comme couverture médicale, le RAMED, 18 patients (32%) sont des mutualistes (CNOPS, CNSS...) et 6 patients (11%) sont payants.

II. Aspect clinique :

1. Signes révélateurs :

La douleur a été retrouvée chez 48 cas soit 94%, et la tuméfaction locale a été notée chez 48 cas soit 94%, ces deux signes sont associées dans 88% des cas. Une impotence fonctionnelle a été rapportée chez 37 cas soit 75%.

D'autres symptômes peuvent être associés aux précédents :

-Amaigrissement : 7 patients (14%).

-Fièvre : 6 patients (12%).

-AEG : 5 patients (10%).

Chez 17 malades soit 33% des cas ces symptômes ont été révélés suite à un traumatisme le plus souvent minime.

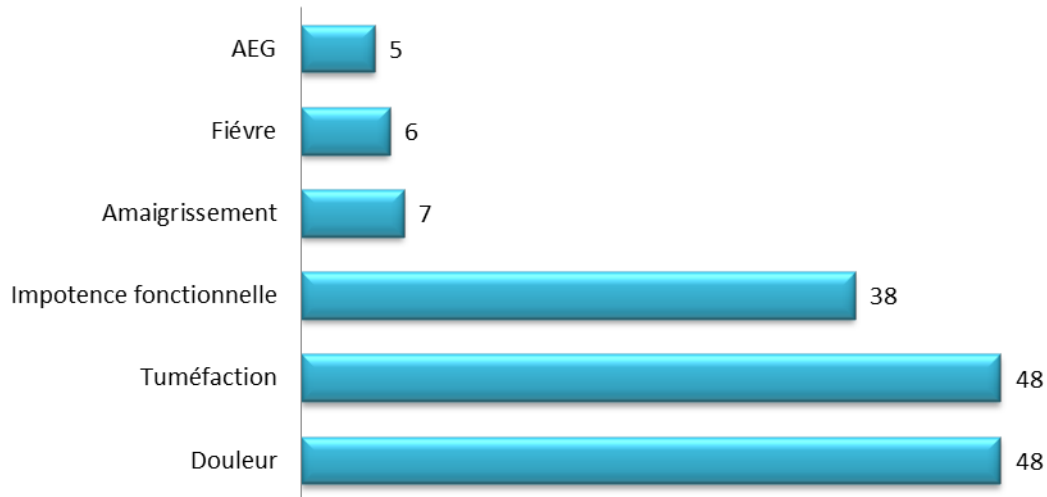


Figure 6: Répartition en fonction des signes révélateurs

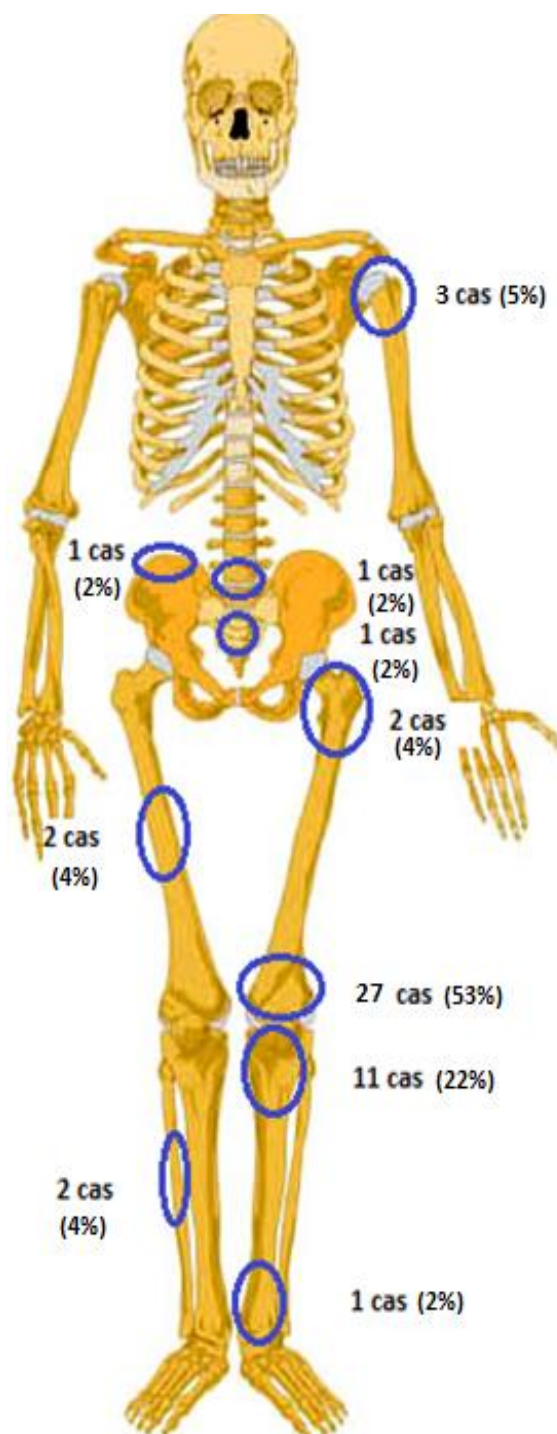
2. Signes physiques :

Une tumeur palpable est retrouvée chez 48 patients soit 94%, avec des signes inflammatoires chez 11 cas soit 22%.

Dans notre étude, le siège le plus atteint est le genou (75%): l'extrémité inférieure du fémur (53%) et l'extrémité supérieure du tibia (22%). Le côté droit était touché dans 49% des cas, le côté gauche dans 47% et une localisation axiale a été observée dans 4% des cas. La répartition en fonction de la localisation de la tumeur est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau I: Répartition en fonction de la localisation tumorale

Localisation	Nombre	%
Extrémité inférieure du fémur	27	53
Extrémité supérieure du tibia	11	22
Extrémité supérieure de l'humérus	3	5
Extrémité supérieure du fémur	2	4
Diaphyse fémorale	2	4
Péroné	2	4
Extrémité inférieure du tibia	1	2
Vertèbres	1	2
Sacrum	1	2
Os coxal	1	2
Total	51	100



III. Imagerie loco-régionale :

La Radiographie standard a été réalisée chez 49 patients soit 96%.

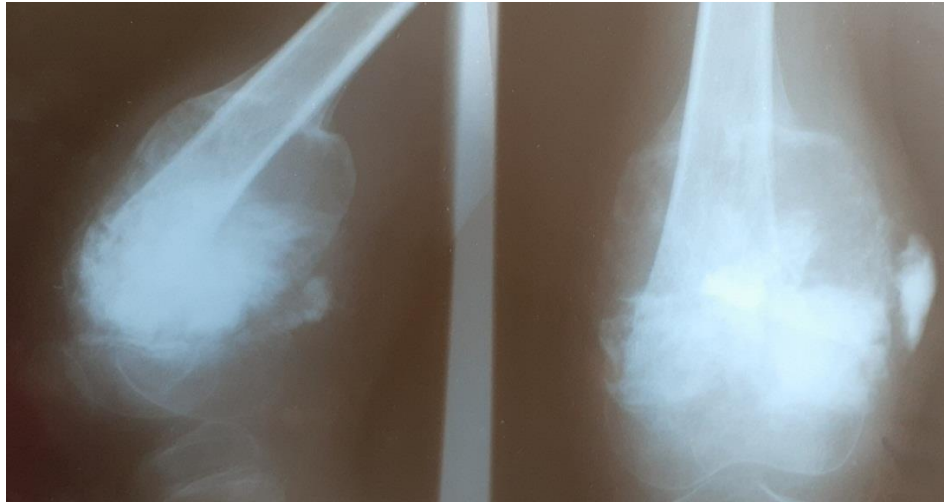


Figure 7: Radiographie standard d'un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche (Photo SHOP- HER)

L'imagerie loco-régionale par résonance magnétique (IRM) a été faite chez 38 patients soit 75%. Et **La tomodensitométrie (TDM) loco-régionale** chez 18 patients (35%).

Chez 10 patients soit 20% ont été faites une **TDM** et une **IRM loco-régionales**.



Figure 8: IRM d'un ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche (Photo SHOP- HER)

Ces explorations ont permis de mettre en évidence le type de la lésion osseuse, la topographie tumorale et le degré d'envahissement des parties molles.

Les anomalies de la trame osseuse retrouvées sont les suivantes :

- Un aspect ostéolytique pur dans 19 cas soit 37%.
- Un aspect ostéocondensant pur dans 11 cas soit 22%.
- Un aspect mixte dans 21 cas soit 41%.



**Figure 9: Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur droit dans sa forme mixte
(Photo SHOP- HER)**

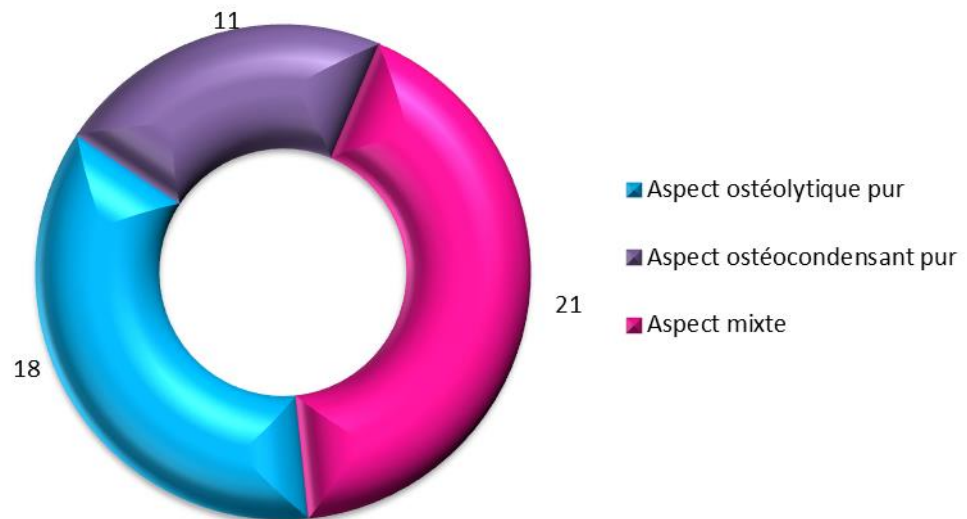


Figure 10: répartition selon les anomalies de la trame osseuse

Les signes radiologiques d'agressivité locale retrouvés sont:

- Une rupture corticale dans 43 cas soit 84%.
- Une réaction périostée dans 35 cas soit 69%.
- Une fracture pathologique chez 5 patients soit 10%.
- Une extension aux parties molles dans 49 cas soit 96%.
- Une extension articulaire chez 15 patients soit 29%.
- Une skip métastase chez 5 patients soit 10%.

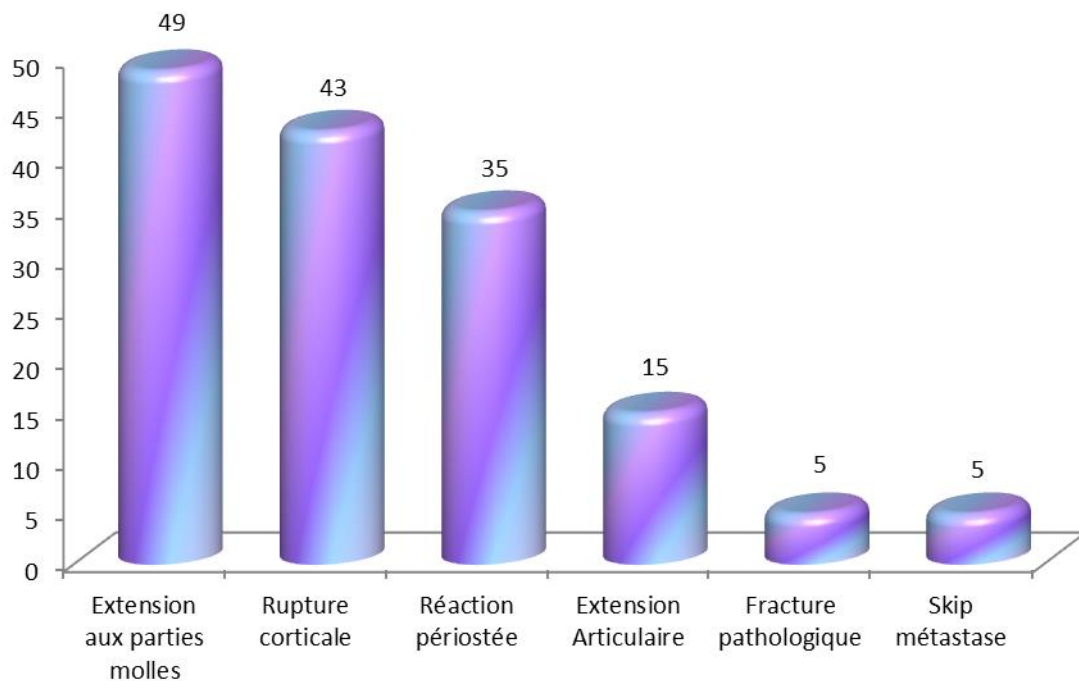


Figure 11: Répartition en fonction des signes radiologiques

Le calcul du volume tumoral n'était possible que chez 33 patients, avec une moyenne de 588.62cm^3 , et des extrêmes de 27.66cm^3 et $2208,44\text{cm}^3$.

IV. Délai de diagnostic :

Il est représenté par le délai entre le début de la symptomatologie et la date du diagnostic positif anatomopathologique.

Le délai de diagnostic varie entre 15 et 188 jours, avec un délai moyen de 80,5 jours soit 11,5 semaines, et un délai médian de 76 jours soit 10.86 semaines.

V. Histologie :

1. La Biopsie :

Tous les patients (n=51) ont eu une biopsie chirurgicale. Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen anatomopathologique.

2. Types histologiques :

L'ostéosarcome conventionnel représente 70% des cas, la répartition en fonction du type histologique est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau II: Répartition en fonction du type histologique

Type histologique		Nombre	%
Ostéosarcome conventionnel	Ostéoblastique	11	21
	Chondroblastique	6	12
	Fibroblastique	4	8
	Non précisé	15	29
Ostéosarcome télangiectasique		3	6
Ostéosarcome riche en cellules géantes		2	4
Ostéosarcome osteoblastoma-like		1	2
Type non précisé		9	18
Total		51	100

VI. Bilan d'extension:

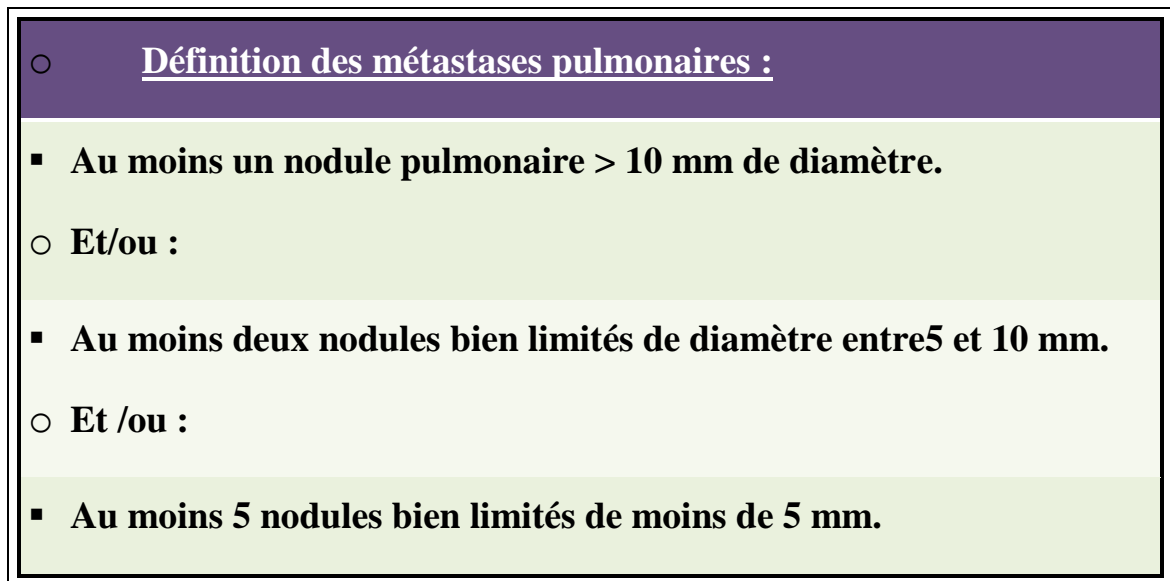
Le bilan d'extension général est représenté par la radiographie pulmonaire et la TDM thoracique à la recherche de métastases pulmonaires, et de la scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses.

1. Radiographie thoracique :

40 patients (soit 78%) ont fait une radiographie thoracique. Elle a objectivé des métastases pulmonaires chez 4 patients (soit 8%).

2. TDM thoracique :

○ Une TDM thoracique a été réalisée chez 42 patients (soit 82%), dont 11 (soit 22%) ont présenté des métastases pulmonaires et 5 avaient des micronodules qui ne répondaient pas à la définition des métastases pulmonaires selon le protocole de traitement adopté Os 2005. (figure12)



- **Définition des métastases pulmonaires :**
- **Au moins un nodule pulmonaire > 10 mm de diamètre.**
- **Et/ou :**
- **Au moins deux nodules bien limités de diamètre entre 5 et 10 mm.**
- **Et /ou :**
- **Au moins 5 nodules bien limités de moins de 5 mm.**

Figure 12: Définition des métastases pulmonaires selon le protocole Os 2005

3. Scintigraphie osseuse :

Une scintigraphie osseuse a été pratiquée chez 36 patients (soit 71%), et a révélé une localisation osseuse secondaire chez 3 patients (soit 6%).

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des localisations secondaires objectivées par le bilan d'extension.

Tableau III: Répartition en fonction de la localisation des métastases

Localisation des métastases	Nombre	%
Métastases pulmonaires	11	22
Métastases osseuses	3	6

Deux patients avaient en même temps une métastase pulmonaire et osseuse.

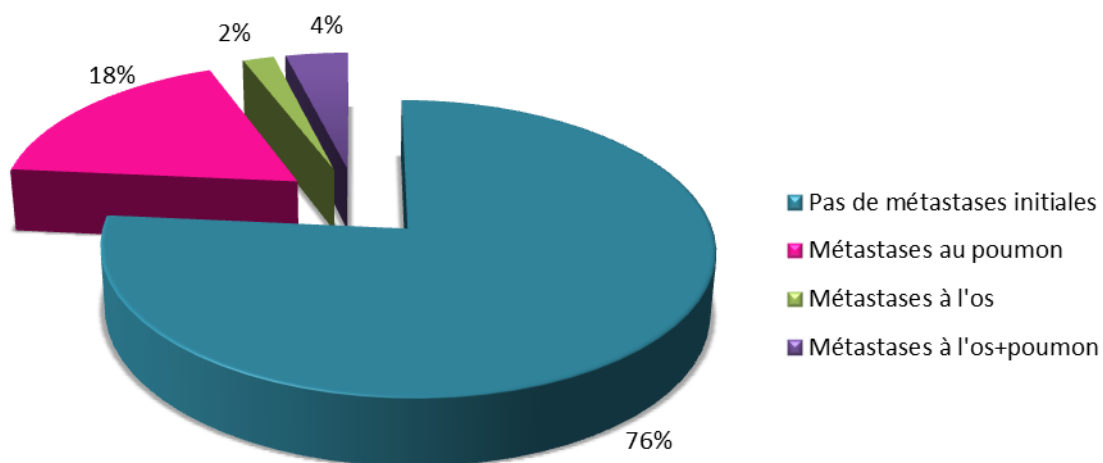


Figure 13: Répartition en fonction du statut métastatique au diagnostic

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. Délai de traitement :

Il représente le délai entre la date de prise en charge au SHOP et la date de début du traitement. Il est en moyenne de 7,66 jours avec des extrêmes de 0 et 27 jours, et une médiane de 6 jours.

2. Chimiothérapie préopératoire :

A partir d'août 2011, le SHOP a adopté le protocole Os 2005 pour traiter les ostéosarcomes.

Seuls 35/51 patients, soit 68 % des cas, ont reçu ce protocole. 6 patients ont été traités par des cures Cisplatinum-Adriamycine par manque de Méthotrexate et/ou d'Uromitexan (période de rupture de médicaments).

Pour les 10 patients restants, leur situation est résumée dans le tableau ci-dessous :

N°	Description	Traitement Adopté	Motif
1	Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche non métastatique	Os 2005 puis Cisplatinum-Adriamycine après S4	Evolutivité locale sous protocole Os 2005
2	Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche nécrosé, surinfecté, avec des signes inflammatoires	Traitement palliatif (Cyclophosphamide + Antalgiques)	Refus de l'amputation
3	Ostéosarcome de l'extrémité supérieure du tibia droit non métastatique	Cisplatinum-Adriamycine	Amputation première avant son admission au SHOP
4	Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche non métastatique	Cisplatinum-Adriamycine	ATCD d'AVCI (Neurotoxicité du MTX et de l'Ifosfamide)
5	Ostéosarcome Aile iliaque droite avec extension endo et extra-pelvienne (V=1552 cm ³)	Cisplatinum-Adriamycine	Tumeur volumineuse inopérable
6	Ostéosarcome fémur droit métastatique aux poumons avec tableau de compression médullaire	Traitement métronomique	Ostéosarcome agressif avec métastases multiples chez un patient cachectique en détresse respiratoire
7	Ostéosarcome sacro-iliaque avec extension endopelvien et endo canalaire, et altération de l'état général (V=1260 cm ³)	VP16- Holoxan	Problème de diagnostic histologique; 1 ^{ère} biopsie: fibrome chondromyxoïde, relecture non concluante, 2 ^{ème} Biopsie : Chondroblastome ? relecture à l'étranger (avis experts); en attendant les résultats, vu les signes de malignité clinico-radiologiques, l'évolutivité de la tumeur sur deux imageries avec retentissement sur le haut appareil urinaire, le traitement a été débuté comme un Sarcome d'Ewing. La relecture est revenue en faveur d'un ostéosarcome chondroblastique.
8	Ostéosarcome lombo-sacré étendu infiltrant inopérable avec extension endo-canalaire englobant le cône médullaire avec thrombose vasculaire	Cisplatinum-Adriamycine	Tumeur infiltrante inopérable
9	Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur gauche métastatique aux poumons +AEG	Cisplatinum-Adriamycine	AEG + métastases pulmonaires
10	Ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur droit métastatique aux poumons et à l'os (Col, tête fémoral et massif trochantériens droit, Tibia distal Droit, Humérus Droit, corps vertébraux D3, D10, L3, L4)	Cisplatinum-Adriamycine	Métastases pulmonaires et osseuses diffuses

Une chimiothérapie néoadjuvante a été initiée chez 48/51 patients. 3 patients n'en ont pas reçu, le détail de ces 3 patients est comme suit :

- Un patient a été opéré d'emblée avant son admission au SHOP ;
- Un patient a reçu un traitement palliatif (par refus de l'amputation) ;
- Un patient était cachectique, en détresse respiratoire ayant un ostéosarcome agressif avec métastases multiples osseuses et pulmonaires, il a reçu une chimiothérapie métronomique.

Sur les 48 patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire, celle –ci était complète chez 34 patients soit 71% et incomplète ou interrompue chez 14 patients soit 29% des cas, le détail de ces 14 patients est comme suit :

- 5 patients : étaient en évolutivité locale sous chimiothérapie avec proposition d'une amputation.
- 4 patients sont décédés au cours de la chimiothérapie préopératoire.
- 3 patients ont abandonné de traitement.
- 2 patients ont eu une mauvaise tolérance de la chimiothérapie avec une toxicité ayant obligé l'arrêt du protocole (insuffisance rénale/toxicité neurologique).

Pour les patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire complète, la durée moyenne de traitement était de 13,28 semaines avec des extrêmes de 5 et 18,29 semaines et une médiane de 14 semaines.

La durée théorique de la chimiothérapie préopératoire sur le protocole Os 2005 est de 12 semaines.

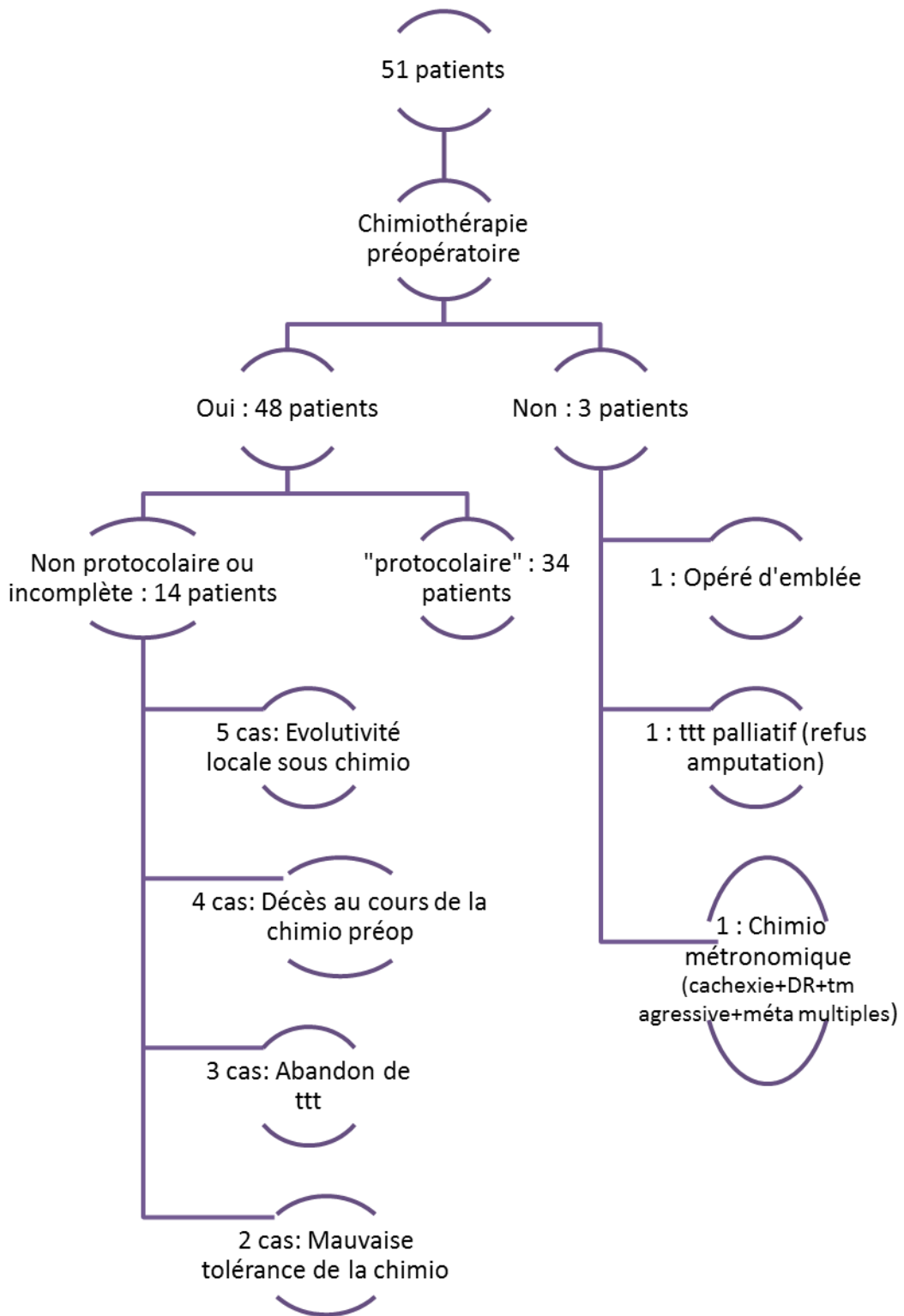


Figure 14: Répartition des patients selon le traitement initial reçu

12 patients ont reçu des cures supplémentaires en attendant la chirurgie (1 seule cure dans 8 cas, 2 cures dans 3 cas et 3 cures dans un cas) :

Tableau IV: Nombre et type des cures supplémentaires prescrites

	Nombre de cures supplémentaires	Nature des cures supplémentaires	Motif
N°1	2	VP16-IFO MTX	Attente du RDV pour chirurgie conservatrice en France
N°2	3	Adriamycine-Cisplatinium Adriamycine-Cisplatinium Adriamycine-Cisplatinium	Attente de la chirurgie
N°3	2	Adriamycine-Cisplatinium VP16-IFO	Attente de la chirurgie
N°4	1	VP16-IFO	Attente de la chirurgie
N°5	1	Adriamycine-Cisplatinium	Attente de la chirurgie
N°6	1	MTX	Attente de la chirurgie
N°7	1	MTX	Attente du RDV pour chirurgie conservatrice à l'étranger
N°8	1	MTX	Attente du RDV pour chirurgie conservatrice à l'étranger
N°9	1	MTX	Attente de la chirurgie
N°10	1	VP16-IFO	Attente de la chirurgie
N°11	2	MTX MTX	Attente de la chirurgie
N°12	2	VP16-IFO	Attente de la chirurgie

3. Traitement chirurgical de la tumeur primitive :

26 patients (51%) ont reçu un geste chirurgical sur la tumeur primitive dont 17 amputations (65%) et 9 traitements conservateurs (35%).

La chirurgie a été pratiquée à l'HER dans 18 cas (69%), à l'étranger (en France) dans 3 cas, à l'Hôpital militaire de Rabat dans 2 cas, dans une clinique privée dans 2 cas et dans l'hôpital de proximité dans 1 cas (amputation à Oujda).

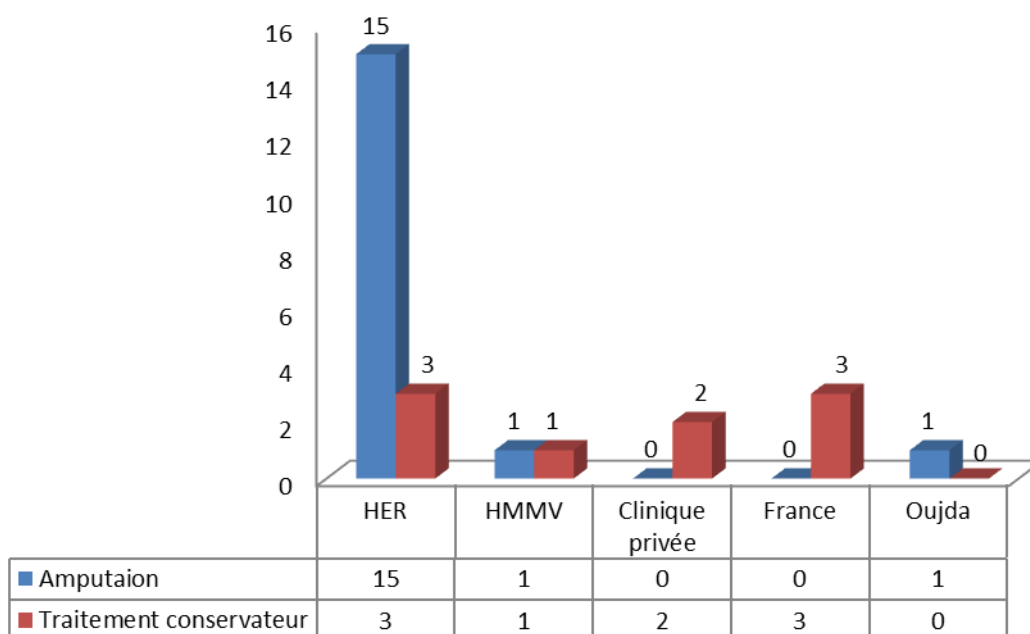


Figure 15: Répartition selon le type et lieu de l'intervention chirurgicale

Un patient a été opéré d'emblée avant son admission au SHOP. Pour le reste des patients opérés (25/26) :

Le délai théorique de la chirurgie (durée entre la fin de la chimiothérapie préopératoire et la date de la chirurgie) est de 1 à 2 semaines pour le protocole Os 2005 et 2 à 3 semaines pour les cures Cisplatinum-Adriamycine, n'a été respecté que chez 3 patients.

Chez 17 patients, le retard de la chirurgie a été lié aux problèmes du plateau technique (programmation au bloc opératoire, matériel de reconstruction non disponible). Le délai moyen de la chirurgie pour ces patients était de 47.82 jours, soit 6.83 semaines avec des extrêmes de 21 et 109 jours.

Pour les 5 autres patients, le retard de la chirurgie a été lié à :

- un refus initial de l'amputation pour 2 patients (délai de 85 et 151 jours).
- Pour 3 patients refus de l'amputation et transfert à l'étranger (France) pour tentative de chirurgie conservatrice (délai de 62, 87 et 91 jours).

Tableau V: Délai de la chirurgie

	Délai de la chirurgie	Motif du retard de la chirurgie
17 patients	47.82 jours (6.83 semaines) en moyenne avec des extrêmes de 21 et 109 jours	Problèmes techniques, problèmes d'organisation et de programmation
2 patients	85 jours / 151 jours	Refus initial de l'amputation
3 patients	62 jours / 87 jours / 91 jours	Refus de l'amputation et transfert à l'étranger (France) pour tentative de chirurgie conservatrice

Pour les 25 patients non opérés, il s'agit de :

- 7 décès par chimio-toxicité.
- 4 refus catégoriques de l'amputation.
- 6 patients perdus de vue au cours de la chimiothérapie préopératoire.
- 4 patients étaient en progression métastatique pulmonaire à l'évaluation préopératoire (mis sous traitement palliatif).
- 4 patients ont été adressés à la radiothérapie après la chimiothérapie car la tumeur était jugée inopérable vu sa localisation (voir tableau ci-dessous).

Tableau VI: Localisation de l'ostéosarcome chez les patients irradiés

Patient	Localisation de l'ostéosarcome
N°1	Extrémité supérieure du fémur gauche avec envahissement de l'os coxal
N°2	Aile iliaque droite
N°3	sacrum
N°4	Lombosacrée avec extension endocanalaire

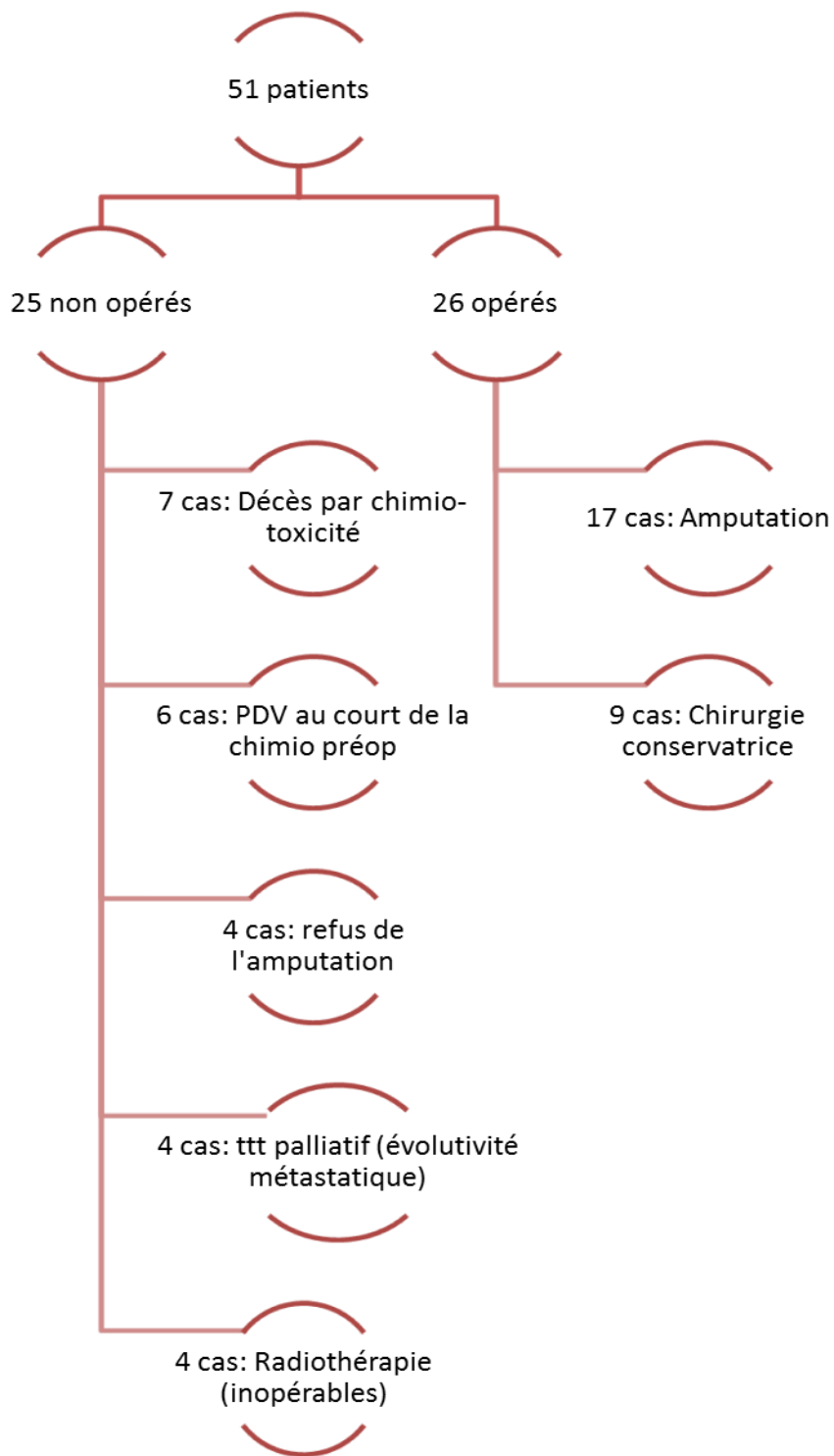


Figure 16: Répartition des patients selon le traitement chirurgical

4. Analyse de la pièce opératoire : (voir récapitulatif sur figure 18)

Parmi les 26 patients opérés 23 ont eu une étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Pour les 3 cas restants :

- Chez le premier patient : la pièce opératoire n'a pas été envoyée en totalité au laboratoire. L'étude anatomopathologique a reconfirmé le diagnostic d'ostéosarcome sans pouvoir préciser le pourcentage de la nécrose et des cellules tumorales résiduelles.
- Chez le 2^{ème} patient : la pièce opératoire n'a pas été envoyée au laboratoire d'anatomopathologie.
- Chez le 3^{ème} patient : le compte rendu anatomopathologique n'a pas été trouvé dans le dossier et le patient était perdu de vue après l'intervention chirurgicale.

Pour les 23 pièces opératoires analysées, les limites de résection chirurgicales étaient saines chez 22 patients, et pathologiques chez 1 patient qui a reçu un traitement conservateur en France après refus de l'amputation à l'HER.

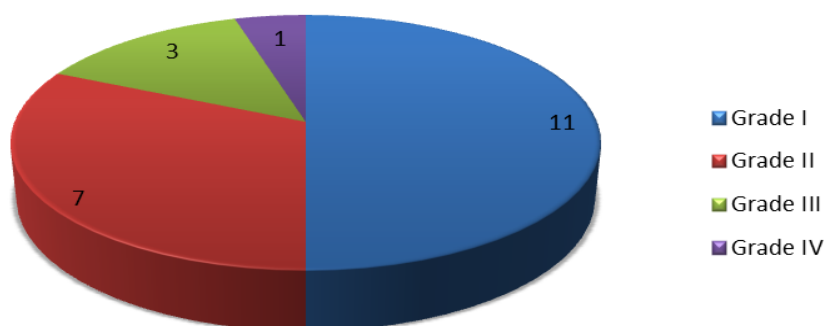


Figure 17: Classification de Rosen et Huvos

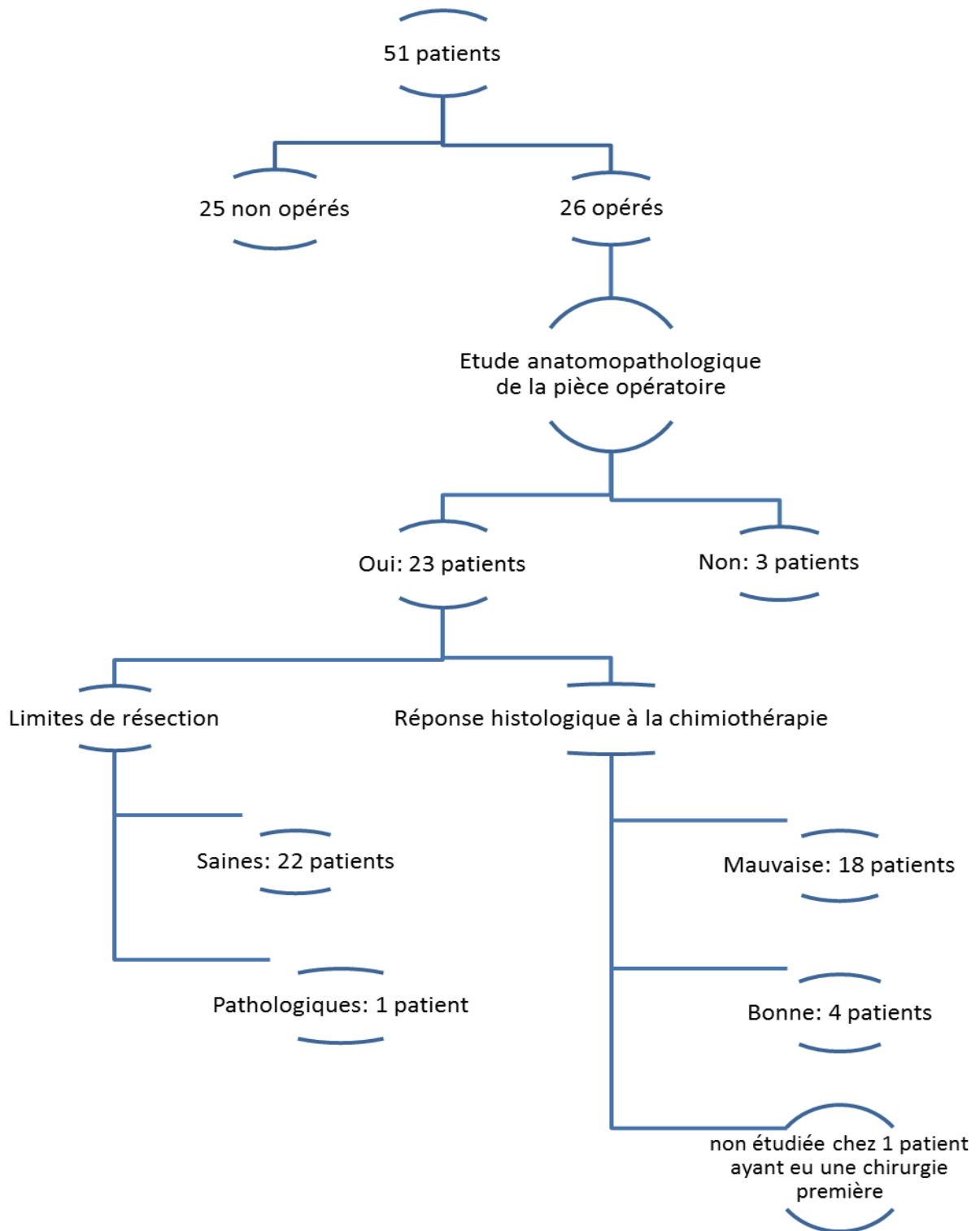


Figure 18: Répartition des patients selon l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire

5. Chimiothérapie postopératoire :

25/26 patients opérés ont reçu une chimiothérapie post-opératoire, un patient a été perdu de vue après le traitement chirurgical.

Le délai moyen de la chimiothérapie post-opératoire est de 22,04 jours avec des extrêmes de 14 et 38 jours.

Chez 11 patients la chimiothérapie postopératoire était incomplète :

- Par manque de MTX chez 5 patients.
- 1 cas de décès toxique au cours de la chimiothérapie postopératoire.
- Arrêt du traitement devant une toxicité sévère à la chimiothérapie chez 4 patients.
- Arrêt de la chimiothérapie post-opératoire après 2 cures pour évolutivité métastatique pulmonaire (métastases pulmonaires multiples bilatérales non opérables) dans 1 cas.

VIII. Complications thérapeutiques :

1. Complications liées à la chimiothérapie :

Les principales complications liées à la chimiothérapie chez nos patients sont :

- **L'aplasie fébrile** : 44 épisodes survenus chez 23 patients (45%), dont 21 sont après une cure cisplatine-Adriamycine, 14 après une cure VP16-Ifosfamide et 9 après une cure de Méthotrexate haute dose.
- **La cytolyse hépatique** : 47 épisodes survenus chez 18 patients (35%).

- **Une toxicité rénale** est enregistrée chez 5 patients (10%) :
 - 2 cas d'insuffisance rénale après cure Cisplatinum-Adriamycine (respectivement Cure 1 préopératoire et Cure 4 postopératoire).
 - 1 cas d'insuffisance rénale aiguë après cure VP16-Ifo (S4 préopératoire).
 - 1 cas d'insuffisance rénale fonctionnelle après 1cure de Docetaxel-Gemcitabine (Cure 5) pour un patient mis sous chimiothérapie 2^{ème} ligne après une rechute métastatique à la fin du traitement.
 - un cas d'insuffisance rénale sévère après cure supplémentaire de MTX HD en préopératoire.
- Les autres complications enregistrées sont :
 - **Une mucite** : chez 14 patients (27%) ;
 - **Une cystite hémorragique** : chez 7 patients (14%) ;
 - **Un syndrome hémorragique** : chez 4 patients (8%) ;
 - **Une toxicité cutanée** : chez 3 patients (6%) ;
 - **Des troubles hydro-électrolytique** : chez 5 patients (10%);
 - **Une insuffisance cardiaque globale** chez 1 patient (2%).
- **Un décès toxique** : chez 7 patients (14% des cas). (voir détail des décès toxiques sur tableau VII).

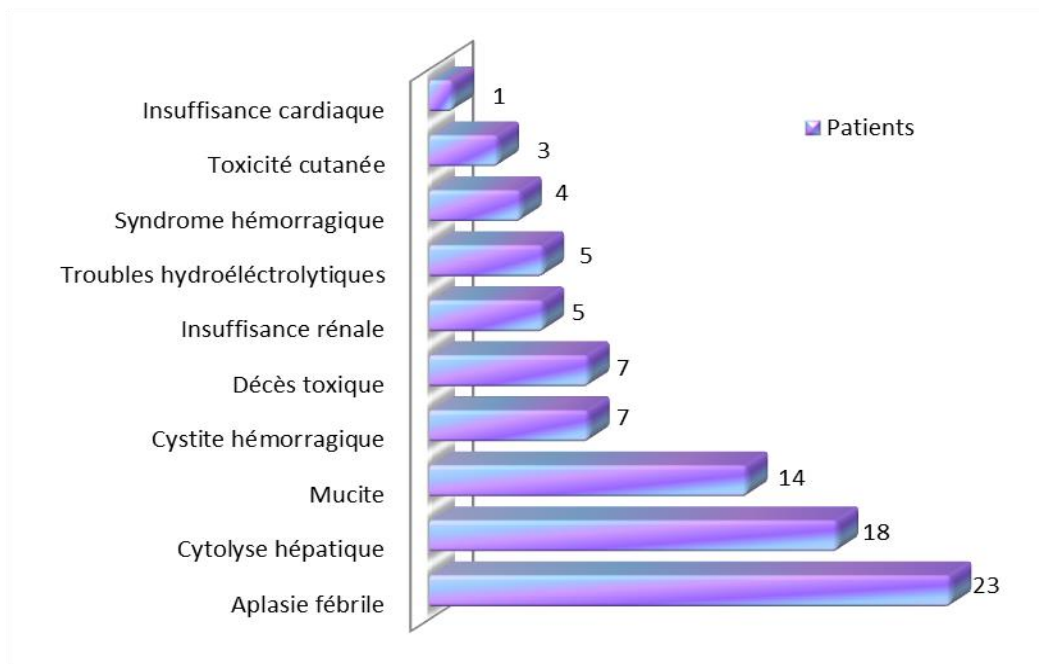


Figure 19: Répartition des patients selon les complications liées à la chimiothérapie

Tableau VII: Détail des décès toxiques

N° Patient	Cure	Tableau clinique	Lieu de décès
1	VP16-Ifo (S4 pré-op)	Fièvre, diarrhée, surinfection de la plaie	A domicile
2	MTX (S2 pré-op)	Neutropénie fébrile + toxidermie	Hôpital (SHOP)
3	Cisplatine-Adriamycine (C3 post-op)	Etat de choc septique sur neutropénie fébrile	Hôpital (SHOP)
4	VP16-Ifo (S4 pré-op)	État de choc septique sur Neutropénie fébrile	Hôpital (SHOP)
5	Cisplatine-Adriamycine (S13 pré-op)	Colite neutropénique + mucite grade IV + trouble hydro-électrolytiques	Hôpital (SHOP)
6	VP16-Ifo (S4 pré-op)	Sepsis sévère sur neutropénie fébrile + IRA et troubles hydroélectrolytiques	Hôpital (SHOP)
7	MTX (S13 pré-op)	Imprécis	A domicile

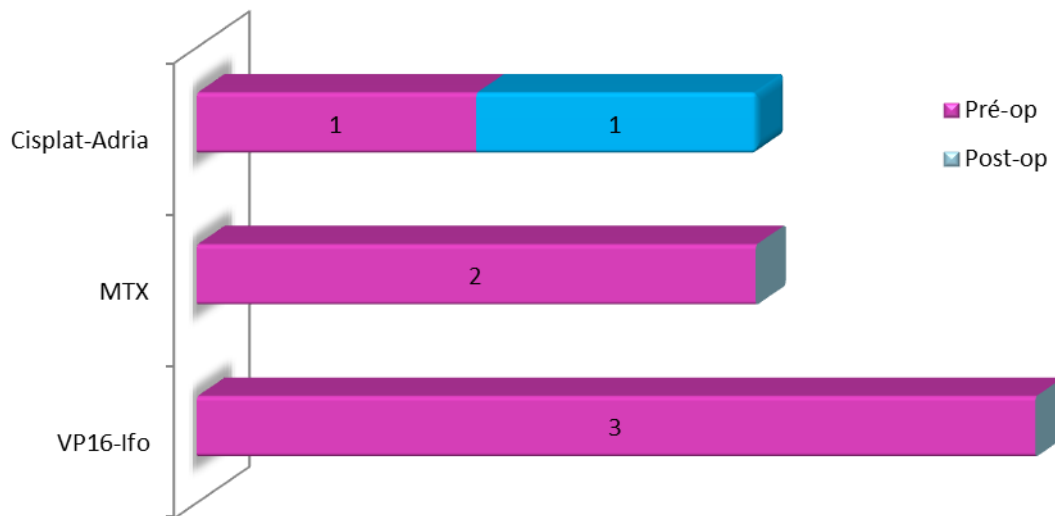


Figure 20: Répartition des décès toxiques par type de cures

2. Complications liées à la chirurgie :

Aucun cas de complication postopératoire immédiate n'a été enregistré, quant aux séquelles, elles ont été rapportées chez 3 patients :

- 2 cas de membre fantôme après amputation mis sous Laroxyl.
- 1 cas de raccourcissement du membre inférieur après traitement conservateur.

IX. Profil évolutif :

❖ A la fin du traitement :

22 patients (soit 43%) étaient en rémission complète à la fin du traitement.

11 parmi eux (soit 22%) ont fait une rechute ultérieure :

- 1 patient a présenté d'abord une rechute locale avec refus d'amputation, l'évolution s'est faite vers une progression locale avec l'apparition de métastases pulmonaires, il est décédé par progression tumorale.
- 2 cas de rechute respectivement locale et pulmonaire, mis sous traitement palliatif, puis décédés par progression tumorale.
- 1 cas de rechute multiple (cérébrale, cuir chevelu, osseuse) a été mis sous chimiothérapie 2^{ème} ligne : Gemcitabine-Docetaxel, puis décédé par progression tumorale.
- 5 cas de rechute métastatique pulmonaire isolée :
 - 4 patients ont été mis sous traitement palliatif : 3 sont décédés après progression métastatique pulmonaire et un patient était resté stable.
 - 1 patient a reçu une chimiothérapie (6 cures VP16-Ifo) avec bonne évolution puis une segmentectomie, le patient était perdu de vue en rémission.
- 1 patient a présenté une rechute métastatique cérébrale, Il a été mis sous chimiothérapie (6 cures VP16-Carboplatine), le malade était resté stable.

- 1 patient a fait une rechute métastatique pulmonaire, mis sous chimiothérapie avec métastasectomie, puis avait présenté une rechute métastatique cérébrale traité par une chirurgie et une radiochirurgie, puis a fait une 3^{ème} rechute avec progression tumorale et décès.

Le délai moyen de survenue de la 1^{ère} rechute était de 16,61 mois avec des extrêmes de 2.57 et 57.93 mois.

❖ **A la date de l'étude des dossiers** (février 2020), le statut des malades était le suivant:

- 13 patients (25%) étaient vivants :
 - 10 cas en rémission complète avec un recul moyen de 3 ans et demi et des extrêmes de 7 mois et 7 ans et 5 mois.
 - 1 cas sous traitement palliatif après refus de l'amputation.
 - 1 cas en rechute métastatique cérébrale.
 - 1 cas en rechute locale et métastatique pulmonaire, sous chimiothérapie de 2^{ème} ligne.
- 25 patients (49%) étaient décédés.
- 13 patients (25%) étaient perdus de vue.

Parmi les 25 patients décédés :

- 7 décès (soit 26% de l'ensemble des décès) étaient dus à une chimiotoxicité (6 décès au cours de la chimiothérapie pré-opératoire, et 1 décès au cours de la chimiothérapie postopératoire). Le décès est survenu dans 3 cas suite à une cure Etoposide-Ifosfamide, dans 2 cas après une cure de méthotrexate haute dose, et dans 2 cas après une cure cisplatinum-adriamycine.
- 12 décès étaient secondaires à une progression métastatique.
- 4 décès étaient secondaires à une évolutivité locale et métastatique.
- 2 décès étaient dus à une progression locale par abandon de traitement (refus de l'amputation).

Survie globale :

La survie globale est estimée à 31% à 1 an, 18% à 3 ans et 16% à 5 ans. Elle a été définie par la période s'étalant de la date du diagnostic à la date du décès ou des dernières nouvelles.

A noter que 11 patients (22%) ont abandonné le traitement et 2 patients (4%) étaient perdus de vue après fin de traitement.

Pour les patients qui ont suivi le protocole thérapeutique soit 38 cas, le taux de survie a été estimé à 68% à 1 an et 50% à 3 ans.

Le taux de survie pour les ostéosarcomes localisés non métastatiques initialement est estimé à 21% à 3 ans et 16% à 5 ans.

Chez des patients ayant eu une chirurgie avec analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, le taux de survie à 3ans est estimé à 50% chez les bons répondeurs et 30% chez les mauvais répondeurs.

		Nombre de patients	Taux de survie		
			à 1 an	à 3 ans	à 5 ans
Tous les patients		51	31%	18%	16%
Patients ayant suivi le protocole thérapeutique		38	68%	50%	50%
Patients non métastatiques au diagnostic		43	35%	21%	16%
Selon la réponse à la chimiothérapie préopératoire	Bon répondeurs	4	100%	50%	50%
	Mauvais répondeurs	20	50%	30%	25%

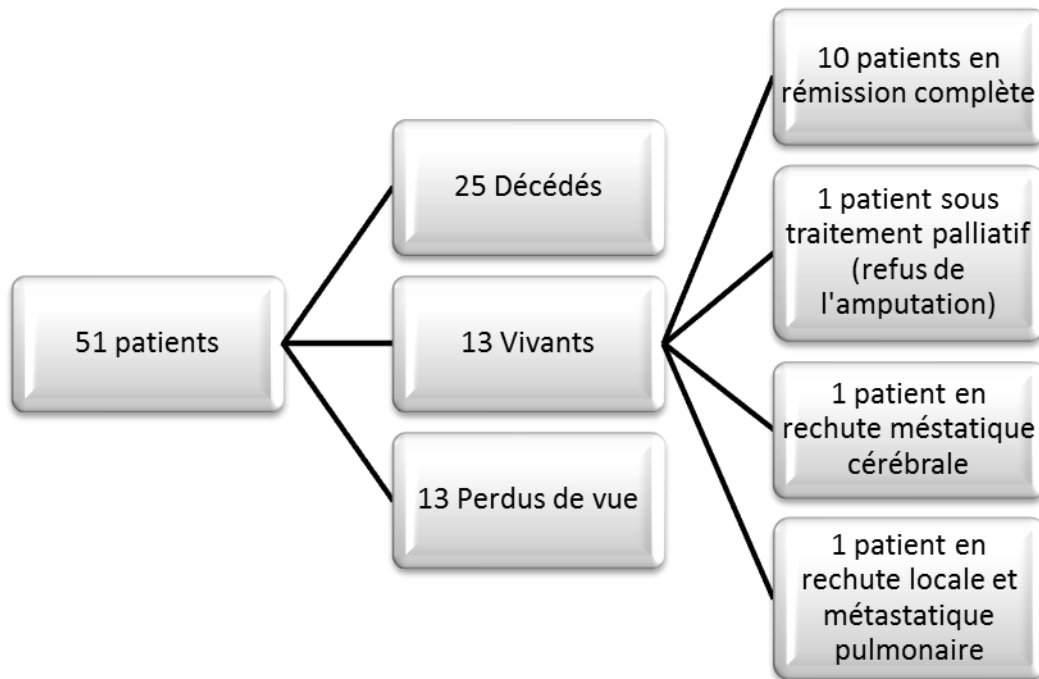


Figure 21: Répartition des patients selon l'évolution

NB : Tous les patients ont été contactés par téléphone début avril 2020 pour une confirmation des dernières nouvelles avant de les statuer « **perdus de vue** ».

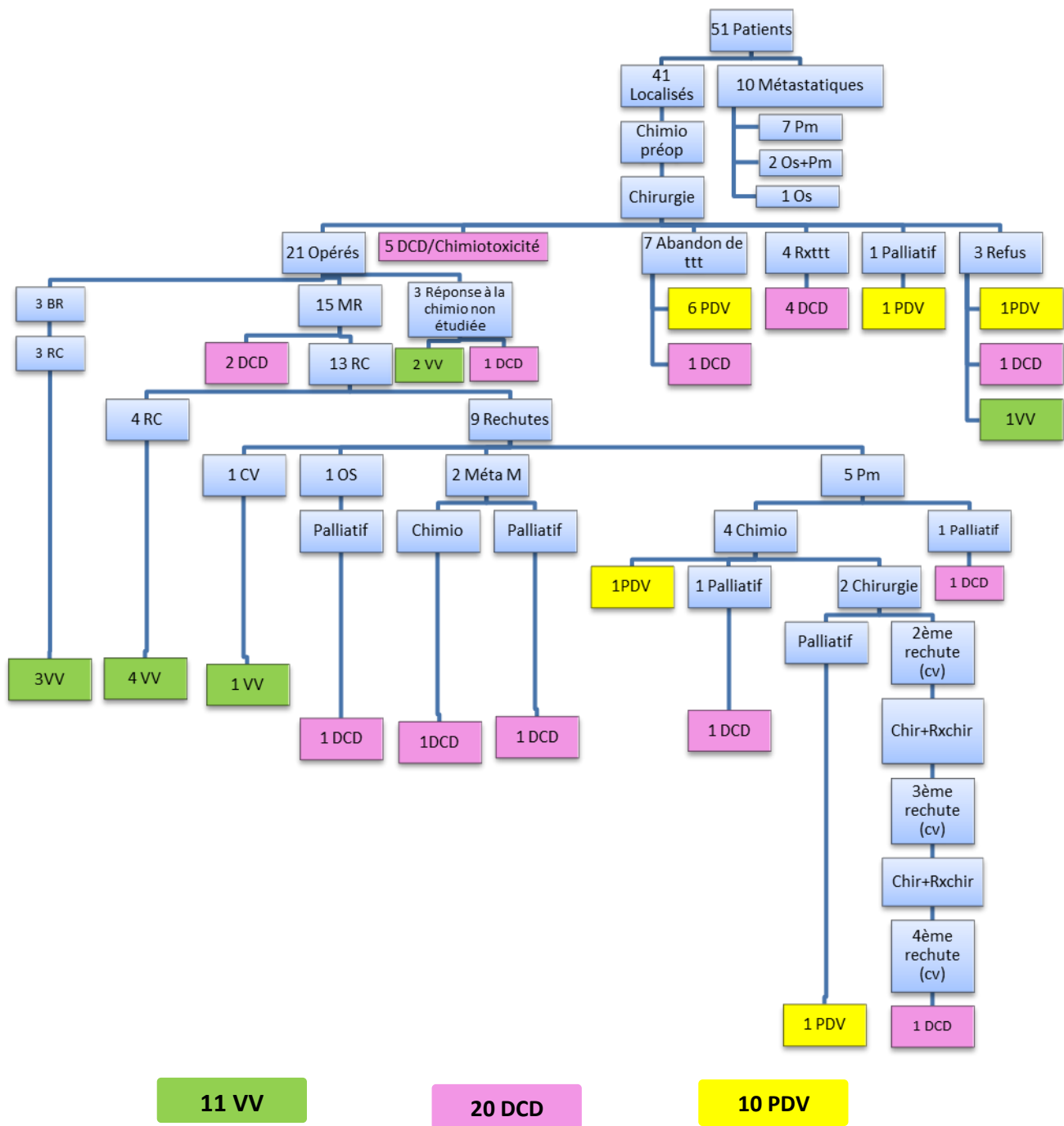


Figure 22: Parcours des patients ayant un ostéosarcome localisé non métastatique au diagnostic

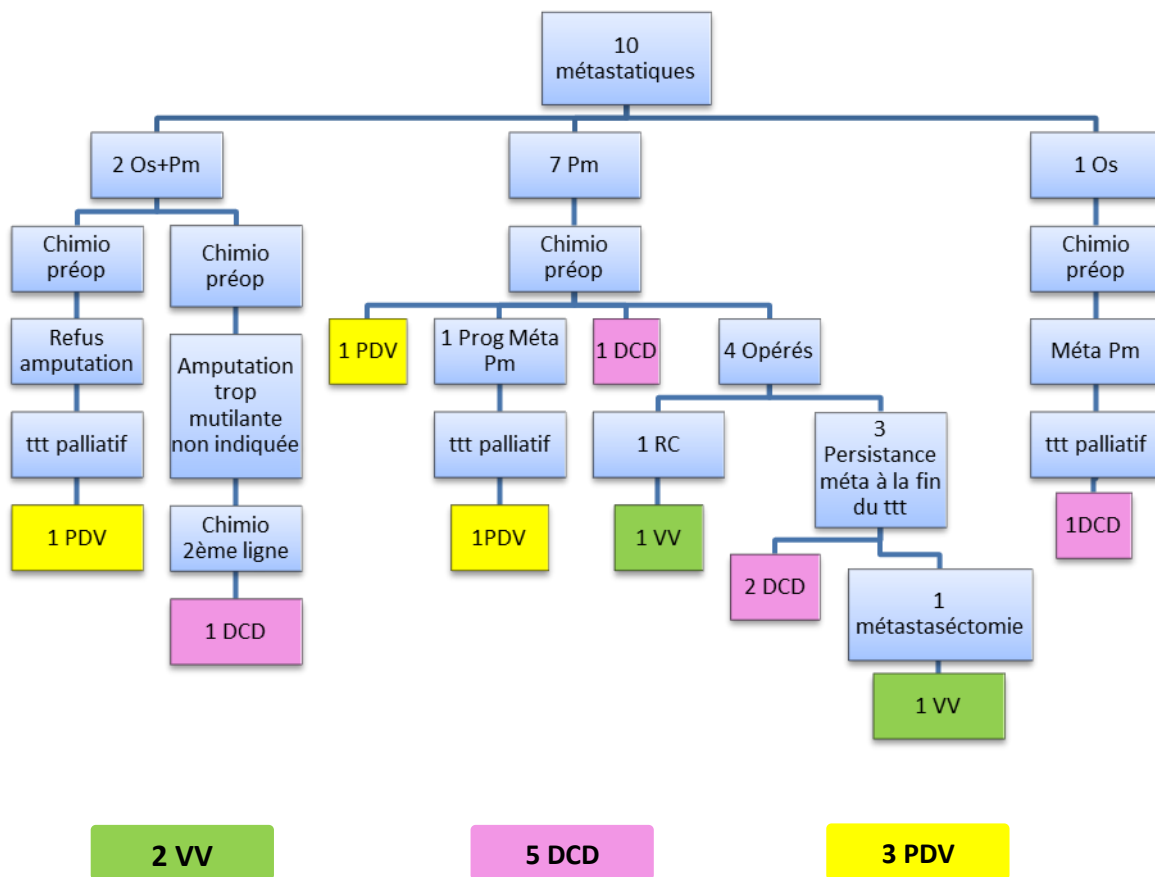


Figure 23: Parcours des patients ayant un ostéosarcome métastatique au diagnostic

Légende (Figure 19 et 20):	
-Chimio : Chimiothérapie.	-BR : Bon répondeur.
-Préop : Préopératoire.	-MR : Mauvais répondeur.
-Rxttt : Radiothérapie.	-DCD : Décédé.
-Pm : Poumon.	-PDV : Perdu de vue.
-CV : Cérébral.	-VV : Vivant.
-ttt : Traitement.	-RC : Rémission complète.
-Méta M: Métastases Multiples.	-Chir : Chirurgie.
-Prog : Progression	



DISCUSSION ET COMMENTAIRES



I. Epidémiologie:

L'ostéosarcome est rare, correspondant à 0,2 % de l'ensemble des tumeurs malignes. C'est la plus fréquente des tumeurs primitives malignes de l'os en dehors du myélome. Il représente plus de 50 % des tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent [7].

Les registres français de tumeurs pédiatriques rapportent un taux standardisé sur la population mondiale de 3,1 ostéosarcomes par million de personnes-années [8], On estime à 150 par an le nombre de nouveaux cas en France chez les moins de 19 ans [9].

Dans notre série, l'ostéosarcome constitue environ 2.71% de l'ensemble des cancers pris en charge au SHOP durant la même période.

L'ostéosarcome est plus fréquent chez les patients jeunes de sexe masculin, avec un sex-ratio de 1,4 et un âge moyen de 16 ans [10].

La fréquence de la maladie diminue avec l'âge [8]. Il survient entre 10 et 20 ans, Il est rare avant 10 ans, exceptionnel avant 5 ans, quelques cas d'ostéosarcomes congénitaux ont même été décrits [11].

Dans notre série, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic étaient de 12,15 ans avec des extrêmes de 5 et 16 ans. 64,7% des cas appartenaient à la tranche d'âge 12-16 ans. Une légère prédominance féminine a été retrouvée dans notre série avec un sex-ratio à 0,96.

II. Aspects clinico-radiologique et histologique:

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, la banalité de la symptomatologie peut entraîner des retards pour le diagnostic [12].

❖ Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation médicale est plus court que celui du sarcome d'Ewing, en moyenne de 6 semaines, mais le diagnostic n'est porté initialement que dans un tiers des cas [13].

Dans notre série, le délai moyen de diagnostic est de 11,5 semaines. Ce retard au diagnostic explique la fréquence des tumeurs évoluées localement chez nos patients.

❖ Les signes cliniques révélateurs sont la douleur et la tumeur :

- **La Douleur** est quasi constantes, présente de façon isolée dans 70 % des cas mais n'a rien de spécifique. [13]. La coïncidence du début des signes avec un traumatisme est une notion classique et fréquente sans aucun lien de causalité [14]. La douleur est résumée au début à une boiterie.

- **La Tuméfaction locale** est visible dans les localisations des membres, parfois moins évidente dans les localisations du tronc (d'ailleurs beaucoup moins fréquentes). Elle est parfois chaude inflammatoire, sensible à la pression. A un stade évolué de la tumeur, on assiste à un envahissement des parties molles avec une circulation collatérale et des signes inflammatoires. Une fracture pathologique peut s'y associer. Elle touche les plus volumineuses lésions [13].

Dans notre série, la douleur et la tuméfaction locale sont les 2 signes révélateurs les plus fréquents, Elles sont présentes dans 94% des cas, suivies de l'impotence fonctionnelle (75% des cas). Le traumatisme a révélé 33% des cas

d'ostéosarcomes. Une altération de l'état générale était retrouvée chez 10% des cas. Aucun patient n'a été diagnostiqué au stade de la douleur isolée. La notion de traumatisme a été une source d'erreur et d'errance diagnostique chez 17 patients.

❖ L'ostéosarcome manifeste une prédilection pour la métaphyse des os longs. Moins de 10 % surviennent à la diaphyse et les localisations épiphysaires sont encore plus rares.

Il se localise surtout au genou : extrémité inférieure du fémur (40 %) et extrémité supérieure du tibia (15 %), puis à l'extrémité supérieure du fémur et de l'humérus (14 %), sites correspondant aux segments osseux dont la croissance est la plus importante de l'organisme. Les os plats et les os courts sont plus rarement touchés. Le crâne et la face sont atteints dans moins 10 % des cas, préférentiellement à la voûte et la base du crâne, ainsi que la mandibule [4].

Dans notre série, La localisation la plus fréquente de l'ostéosarcome est le genou (75%): l'extrémité inférieure du fémur dans 53% des cas et l'extrémité supérieure du tibia dans 22% des cas, suivi de l'extrémité supérieure de l'humérus (5%) et puis l'extrémité supérieure du fémur (4%), la diaphyse fémorale (4%), le péroné (4%) et l'extrémité inférieure du tibia (2%). les os plats et courts sont moins touchés : les vertèbres (2%), le sacrum (2%) et l'os coxal (2%). Les localisations pelviennes et axiales étaient problématiques aux plans diagnostique et thérapeutique car dans un cas le diagnostic histologique était difficile et le traitement a été débuté comme un sarcome d'Ewing, dans tous les cas la tumeur était inaccessible à la chirurgie.

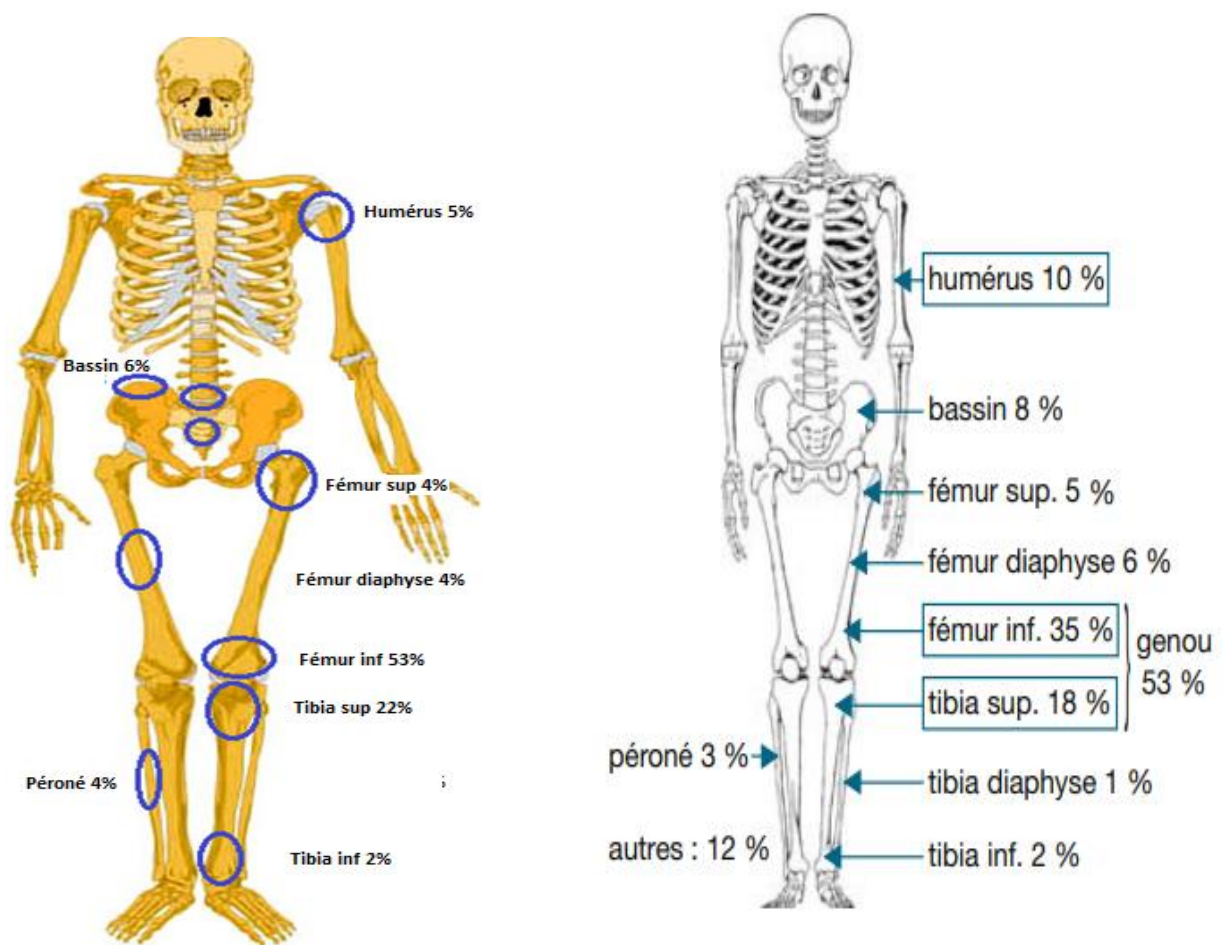


Figure 24 : A droite : Les localisations préférentielles des ostéosarcomes de l'enfant (établie à partir des séries de Arndt [15], Campanacci et Widhe [13] qui colligent au total 3433 cas). A gauche : notre série

❖ Au plan de l'imagerie, les radiographies standard de l'os et de l'articulation adjacente sont la première étape du diagnostic morphologique de l'ostéosarcome [16]. L'aspect de lésions agressives, souvent très évocateur du diagnostic, doit conduire à compléter l'examen par d'autres techniques d'imagerie [4].

La Tomodensitométrie: Peut s'avérer utile quand l'ostéosarcome affecte une région anatomique d'analyse difficile en imagerie par résonance magnétique (IRM) ou en radiographie standard (os plat, massif facial, rachis, paroi thoracique, etc.). Le scanner permet de préciser le degré de destruction de l'os spongieux et une meilleure analyse de la corticale et de la réaction périostée. Il est inférieur à l'IRM pour l'analyse de l'extension locorégionale [10].

L'IRM initiale permet la réalisation du bilan d'extension locorégionale et détermine la planification thérapeutique. On la programme de préférence avant la biopsie afin d'éviter les remaniements hémorragiques et l'œdème post-biopsique rendant plus difficile l'interprétation. L'extension tumorale aux parties molles est habituelle [10].

Dans notre série, l'imagerie standard a objectivé un aspect ostéolytique pur dans 35% des cas, ostéocondensant pur dans 22% des cas et mixte dans 41% des cas. D'autres signes d'agressivité locale ont été retrouvés : une rupture corticale (84%), une réaction périostée (69%), une fracture pathologique (10%), une extension aux parties molles (96%), une extension articulaire (29%) et une skip métastase (10%). Tous les patients ont eu une TDM et/ou IRM locale et 85% des patients ont eu une TDM pulmonaire. L'accessibilité à l'imagerie n'est pas un réel problème dans notre série, par contre la chronologie imagerie puis biopsie n'est pas toujours respectée. L'évaluation préopératoire est souvent faite par une IRM loco- régionale.

Les sites préférentiels de métastases dans l'ostéosarcome sont pulmonaires et osseux, plus tardivement cérébrale, rarement, au niveau des tissus mous et des ganglions lymphatiques [16].

Dans notre série, environ $\frac{1}{4}$ des patients avaient des métastases au diagnostic, pulmonaires dans 18% des cas, osseuses dans 2% des cas, pulmonaires et osseuses dans 4% des cas.

❖ L'examen anatomopathologique de la biopsie, permet de porter le diagnostic d'ostéosarcome et du sous-type histologique [16].

Le diagnostic anatomopathologique d'ostéosarcome requiert la mise en évidence d'une ostéogenèse anormale élaborée par les cellules sarcomateuses. Il n'existe pas de marqueur spécifique permettant d'identifier en immunohistochimie les cellules tumorales. Le diagnostic positif repose donc uniquement sur une analyse morphologique [10].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît trois sous-types histologiques principaux, qui constituent la forme commune, de loin la plus fréquente (85% des ostéosarcomes), elle a été classée par Dahlin selon le contingent prédominant en [4,17,18] : **Ostéosarcome ostéoblastique** (50%), **Ostéosarcome chondroblastique** (25%) et **Ostéosarcome fibroblastique** (25%).

On distingue quelques cas particuliers [4, 12] :

- **Ostéosarcome à petites cellules** : il représente 1 à 2 % des ostéosarcomes.
- **Ostéosarcome télangiectasique** : Sa fréquence varie selon les séries entre 2 et 10%.
- **Ostéosarcome riche en cellules géantes.**
- Ostéosarcomes de surface : intéressent 4 à 10% de l'ensemble des ostéosarcomes; il est majoritairement de bas grade.
- Variantes très rares: **Ostéosarcome chondroblastoma-like**, **Ostéosarcome ostéoblastoma-like.**

Dans notre série, la biopsie était chirurgicale chez la totalité des patients. Il s'agissait d'un ostéosarcome conventionnel dans 70% des cas tout particulièrement ostéoblastique, suivi de la forme télangiectasique (6% des cas), avec 1 cas d'ostéosarcome ostéoblastoma-like.

La lecture anatomopathologique de la biopsie et /ou de la pièce opératoire ne pose généralement aucun souci technique au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de référence sauf dans des cas particuliers où sont demandés des avis d'expert et des relectures à l'étranger (cas de l'ostéosarcome osteoblastoma like). Par contre, pour 2 cas a émergé un problème organisationnel entre le laboratoire et le bloc chirurgical où la pièce opératoire n'a pas été reçue au laboratoire pour analyse.

L'analyse histologique de la pièce opératoire est répondue selon le score de Huvos modifié en quatre grades comme indiqué dans le protocole Os 2005 :

- **Grade 4** : 0% de cellules viables.
- **Grade 3** : $\leq 5\%$ de cellules viables (1-5%).
- **Grade 2** : 5-50% de cellules viables (6-49%).
- **Grade 1** : $\geq 50\%$ de cellules viables (50 - 100%).

Ce qui permet de déterminer le statut bon répondeur (plus de 95 % de nécrose) ou mauvais répondeur (moins de 95 % de nécrose) du patient. Il est alors décidé de poursuivre la même ligne de chimiothérapie ou d'en changer [10]. Cependant, aucune chimiothérapie de rattrapage ne permet à l'heure actuelle d'obtenir pour les mauvais répondeurs un pronostic équivalent à celui des bons répondeurs [19].

Le résultat de l'analyse histologique de la tumeur devra être obtenu selon le protocole au plus tard à J21 après l'intervention chirurgicale pour permettre l'adaptation du traitement post-opératoire. Le délai de la réponse histologique ne pose pas de problème ni de retard dans notre série de cas. Par contre le nombre de mauvais répondeurs est plus important dans notre série sachant qu'une bonne réponse histologique est l'un des facteurs de pronostic les plus importants chez les patients atteints d'ostéosarcome localisé [19].

III. Stratégie générale dans la prise en charge de l'ostéosarcome :

Le traitement actuel de l'ostéosarcome est multidisciplinaire. Il impose une prise en charge par une équipe spécialisée et organisée pour le traitement de ce type de tumeur [20].

La combinaison chimiothérapie d'induction, chirurgie et chimiothérapie adjuvante a transformé le pronostic de ce cancer avec 60 à 70 % de patients guéris selon les études et une chirurgie conservatrice dans 80 % des cas [21]. La radiothérapie n'est que rarement utilisée du fait de la radiorésistance de ce type de tumeur [4].

❖ **La chimiothérapie :** Il s'agit d'une chimiothérapie première, sauf dans de rares cas où la tumeur est énorme et surinfectée, nécessitant une amputation d'emblée pour ne pas retarder la mise en route du traitement médical et mettre en jeu le pronostic vital [22].

La chimiothérapie préopératoire a deux objectifs théoriques : la réduction tumorale favorisant la chirurgie conservatrice et le traitement précoce de la dissémination micrométastatique [23].

La chimiothérapie associe classiquement plusieurs drogues ; le méthotrexate hautes doses constitue la base de ce traitement depuis les travaux de Rosen en 1970 [12]. Il est en règle générale utilisé à haute dose (8 à 12 g/m² et par cure), associé à la doxorubicine et/ou au cisplatine et/ou à l'étoposide et à l'ifosfamide [24].

En 2007, la Société française d'oncologie pédiatrique a mené un essai randomisé OS94 comparant une chimiothérapie associant HDMTX-étoposide-ifosfamide à une chimiothérapie associant HDMTX-doxorubicine. Le pourcentage de patients avec une bonne réponse histologique est supérieur dans le bras HDMTX-étoposide-ifosfamide (56 %) par rapport au bras HDMTX-doxorubicine (39 %), le taux de survie ne diffère pas de façon significative entre les deux bras [25].

Dans le protocole Os 2005, les drogues utilisées sont le méthotrexate à HD à 12g/m², l'ifosfamide, le vépéside, le cisplatine et la doxorubicine. Le traitement préopératoire permet d'évaluer la réponse à la chimiothérapie sur la pièce de résection [19].

Dans notre série, 94% des patients ont reçu une chimiothérapie préopératoire. 3 patients ne l'ont pas reçue dont 2 étaient à un stade avancé de la tumeur avec refus de l'amputation et 1 patient a été amputé d'emblée. La chimiothérapie postopératoire n'a été reçue que chez 49 % de nos patients.

76% des patients ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie. Les plus fréquents sont l'aplasie fébrile dans 45% des cas, la cytolysé hépatique dans 35% des cas. Une mucite a été rapportée dans 27% des cas et une néphrotoxicité dans 10% des cas.

La toxicité de la chimiothérapie augmente le coût de la prise en charge et la charge de travail (médicaments, journées d'hospitalisation, morbidité) comme on déplore 7 décès liés à la toxicité. Ceci incite à une surveillance et un suivi plus étroit des patients, à l'observance des protocoles d'administration de chaque drogue (hydratation, alcalinisation, surveillance de la diurèse...). Les cures doxorubicine – cisplatine ont généré 2 décès toxiques, il est opportun de revoir la possibilité d'administration de ces cures en hospitalisation pour une meilleure hydratation et une meilleure surveillance. L'éducation des parents et leur sensibilisation aux éventuels effets secondaires détient aussi une place primordiale pour une consultation précoce et l'éviction de complications voire du décès de l'enfant.

En effet, les protocoles basés sur l'utilisation du HDMTX sont relativement contraignants car l'administration du méthotrexate se fait de façon hebdomadaire et doit donc être suivie de façon très étroite avec une hyperhydratation alcaline, l'administration d'acide folinique et la surveillance clinique et biologique. [19,25]. Dans notre série un décès est survenu à domicile après une cure de MTX à HD.

La rupture de certaines drogues à l'échelle nationale pendant une période (MTX à HD en l'occurrence, acide folinique) était une entrave à l'adhésion au protocole, elle a conduit à un retard des cures et à la modification du protocole. Par ailleurs, chez 12 Patients ont été prescrites des cures supplémentaires en attente de programmation pour la chirurgie ce qui augmente le risque de toxicité (un cas d'insuffisance rénale). La chimiothérapie supplémentaire biaiserait aussi l'interprétation de la réponse histologique.

❖ **La chirurgie** : Le principe de base du traitement des ostéosarcomes repose sur l'exérèse chirurgicale tumorale complète en monobloc et avec marges saines d'emblée. Actuellement, avec l'avènement des nouvelles techniques de reconstruction prothétique, les traitements « radicaux » par amputation sont devenus rares et ne représentent plus que 10 % du traitement chirurgical. Les indications principales restent actuellement limitées aux cas de sauvegarde d'axes vasculaires et nerveux impossible ou en cas d'atteinte cutanée extensive [10].

Un traitement conservateur sera privilégié, suivi d'une reconstruction par une prothèse de membre, éventuellement articulée si la conservation de l'articulation native n'est pas envisageable. Une reconstruction par autogreffe, souvent une fibula revascularisée, peut être envisagée, permettant, si la vascularisation est maintenue, un potentiel de croissance. Elle est souvent renforcée par une ostéosynthèse provisoire [26,27].

Dans le protocole Os 2005, il est recommandé que l'exérèse chirurgicale de la tumeur soit réalisée 8 à 10 jours après le dernier Méthotrexate préopératoire. Elle doit comporter une exérèse en bloc de la tumeur, sans effraction tumorale, microscopiquement complète, et une reconstruction dont les modalités sont laissées au choix du chirurgien mais qui doit permettre une reprise de la chimiothérapie à J15 après l'intervention.

Dans notre série, d'un pool de 51 patients, 25 cas sont arrivés au stade de la chirurgie après une chimiothérapie préopératoire soit 49% des cas. Dans 64% des cas soit 16 patients, il s'agissait d'une amputation et dans 36% des cas soit 9 patients, il s'agissait d'un traitement conservateur. 1 patients a été opéré d'emblée et il s'agissait d'une amputation.

Le taux élevé des amputations dans notre série est lié au volume important des tumeurs au diagnostic avec impossibilité de conservation du membre. La tentative de traitement conservateur chez un patient était vouée à l'échec (limites pathologiques) bien que transféré à l'étranger. L'indication de l'amputation y était pour notre équipe de chirurgie de référence.

Le caractère de tumeurs très évoluées localement incite à une stratégie de sensibilisation des médecins (généralistes, pédiatres, chirurgiens...) pour un diagnostic précoce. L'effort doit concerner l'amélioration des délais de prise en charge à tous les niveaux dès le 1^{er} contact avec une structure de santé (délai de RDV de consultations, délai de RDV de biopsie, délai de récupération des résultats, délai des bilans, délais de référence, délais de consultation des patients et de prise de contact avec un centre d'oncologie...).

Par ailleurs, dans le contexte de notre série, la préparation et l'organisation technique pour le traitement conservateur n'est pas anticipée (entretien avec les parents, commande et achat de matériel...). Le matériel d'ostéosynthèse et les prothèses ne sont pas systématiquement pris en charge par la structure hospitalière et sont souvent en dehors des possibilités financières de la famille. Ces faits participent clairement au retard du délai de la chirurgie.

Le programme thérapeutique de l'ostéosarcome doit être expliqué clairement aux parents et au patient (puisque'il s'agit souvent d'adolescents) depuis le 1^{er} contact (au diagnostic), en cours du traitement, en préopératoire et en post opératoire. Le rôle conjoint de l'oncologue et de l'orthopédiste est capitale : si clairement l'amputation est de mise, il faut l'insinuer puis l'annoncer dès le début de la prise en charge. Ce qui donnera au patient et à ses parents le temps d'intégrer l'information, de réfléchir et de prendre la décision.

Une décision d'amputation annoncée quelques jours avant la chirurgie sera obligatoirement rejetée par les parents dans un 1^{er} temps. Dans notre série 5 cas ont refusé l'amputation dans un 1^{er} temps et la chirurgie a été retardée.

La réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) est incontournable associant tous les intervenants depuis le diagnostic : radiologues, anatomopathologistes, orthopédistes, anesthésistes, oncologues... En aucun cas, elle ne peut être substituée par des correspondances, des contacts téléphoniques ou des discussions bilatérales. L'entretien avec les parents et le patient (qui ne doit jamais être écarté de la décision) sera fait sur la base des décisions de cette RCP. Dans le contexte de notre série, la qualité de la RCP est à revoir et l'implication des partenaires au traitement doit être institutionnelle tout en tenant en compte de la particularité et des contraintes de chaque équipe.

IV. Evolution/pronostic:

❖ L'utilisation de la chimiothérapie a permis d'augmenter le taux de survie des ostéosarcomes localisés à 70 % à 3 ans [28], pour les bons répondeurs il est proche de 90 %, alors qu'il est de 40 % pour les mauvais répondeurs [29,30]. Chez les patients métastatiques, le taux de survie à 5 ans de 25 à 45 %. En cas de récurrence, la survie globale à 3 ans est évaluée à 30 % [28].

❖ De nombreux travaux scientifiques ont mis en lumière les facteurs pronostic influençant le taux de survie de l'ostéosarcome dont le volume tumoral initial au diagnostic, l'atteinte articulaire, la localisation axiale, la présence de métastases au diagnostic et la réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire [19,31].

❖ Par ailleurs, des études antérieures ont révélé que le taux de survie des patients atteints d'ostéosarcome semble avoir atteint un plateau : Le taux de survie à 5 ans reste proche de 60%, même avec l'utilisation d'une chimiothérapie combinée. Les facteurs les plus limitants sont les complications et la toxicité mortelle associées à la chimiothérapie, en particulier le MTX à forte dose, pour lequel une toxicité élevée et une grande variation individuelle des réponses ont été observés [32].

❖ Dans notre série, le taux de survie globale était de 18% à 3ans et de 21% pour les formes localisées non métastatiques initialement. Pour les patients ayant été opérés après une chimiothérapie et étude de la réponse histologique de la pièce opératoire, le taux de survie à 3 ans était à 30% chez les mauvais répondeurs était à 50% chez les bons répondeurs. Le taux de survie à 3 ans était à 18% chez les patients présentant des métastases pulmonaires au diagnostic.

❖ les résultats modestes de notre série peuvent être expliqués par plusieurs facteurs :

- 1- Le profil des patients recrutés avec le caractère souvent localement avancé de la tumeur et le retard au diagnostic. Environ un quart des patients sont métastatiques au diagnostic.
- 2- Le non-respect du protocole de chimiothérapie par manque de drogues (période de rupture nationale de MTX à HD en l'occurrence).
- 3- La toxicité de la chimiothérapie qui interfère avec le respect du protocole (changements) et des intervalles inter-cure d'une part et cause de décès toxiques d'autre part.

- 4-** Le non-respect des délais de la chirurgie qui implique :
 - 4-1-**D'une part des cures supplémentaires avec un risque toxique supplémentaire (morbidité et mortalité).
 - 4-2-**D'autre part, une perte de bénéfice de la chimiothérapie protocolaire avec très probablement une évolution de la tumeur (dans l'intervalle en attente d'un rendez- vous de chirurgie) ce qui expliquerait le pourcentage plus important de patients mauvais répondeurs.
- 5-** Le manque d'un suivi prospectif avec une relance des patients pour réduire les abandons du traitement et les perdus de vue (data manager, secrétariat organisé...).
- 6-** Améliorer la traçabilité sur le dossier médical et la gestion du dossier commun (traçabilité des bilans, imagerie, compte- rendu, notification des événements).



CONCLUSION



La prise en charge de l'ostéosarcome - modèle du cancer à prise en charge pluridisciplinaire - a certes connu d'énormes progrès en thérapeutiques et en termes de survie dans les pays développés, mais dans les pays en voie de développement les résultats restent modestes.

L'expérience du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP/HER) dans le traitement de l'ostéosarcome en général et par le protocole Os 2005 en particulier est enrichissante en termes d'informations et a fait ressortir et émerger :

1- Des problématiques communes à tous les cancers de l'enfant dont celle du retard au diagnostic, ruptures de médicaments, suivi prospectif des patients et des protocoles, gestion des données, soins de support et gestion des toxicités, les décès toxiques, les abandons de traitement et les perdus de vue ...

2- Des problématiques particulières à la prise en charge des tumeurs osseuses en général (la multidisciplinarité, l'amputation, la programmation et l'organisation des soins, la nécessité de matériel d'ostéosynthèse, le dossier commun...).

3- Des problématiques inhérentes aux exigences d'un protocole international comme le protocole Os 2005 et qui ne sont pas dissociables des autres problématiques : chimiothérapie onéreuse, toxicité, contrainte des intervalles inter cures rapprochés, occupation de lits d'hospitalisation, charge de travail supplémentaire pour le personnel, exigences dans le respect des délais (délais inter cures, délais de chirurgie, délai de réponse histologique...), l'adoption effective et responsable du protocole par tous les intervenants qui passe avant tout par le partage du protocole et par une RCP engagée et responsable.



RESUMES



Résumé

Titre : L'ostéosarcome chez l'enfant de moins de 15 ans – Expérience du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

Auteur : MESTOUN Mariyam

Mots clés : Ostéosarcome, Enfant, Os 2005

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 51 dossiers d'ostéosarcome de l'enfant colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat et ce sur la période s'étalant d'août 2011 à décembre 2018. Son objectif est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'ostéosarcome et relever les difficultés liées à sa prise en charge et la faisabilité du protocole Os 2005.

Dans notre étude l'âge moyen des patients était de 12,15 ans avec un sex-ratio de 0,96. Le délai moyen de diagnostic était de 11,5 semaines. 24% des patients étaient métastatiques au diagnostic. 94% des patients ont reçu une chimiothérapie préopératoire. 51% des cas ont été opérés, il s'agissait d'une amputation chez 65% des cas. La chimiothérapie adjuvante était reçue chez 49% des patients. Le taux élevé des amputations est expliqué par le stade localement avancé de la tumeur, la non-adhésion au protocole était particulièrement liée à la rupture de certaines drogues et au non-respect du délai de la chirurgie.

Le pronostic de l'ostéosarcome s'est considérablement amélioré dans les pays développés grâce à l'introduction de la polychimiothérapie. Les résultats restent modestes dans les pays en voie de développement, le taux de survie globale dans notre étude était de 18% à 3 ans, ce qui incite à revoir toute la stratégie de prise en charge de l'ostéosarcome dont les problématiques ne se dissocient pas de celles des tumeurs osseuses en particuliers et des cancers de l'enfant en général : le diagnostic précoce, la réunion de concertation pluridisciplinaire, les soins de supports, le suivi prospectif et la gestion des données des patients et du dossier médical pour réduire les abandons de traitement et les perdus de vue.

Abstract

Title: Osteosarcoma in children under 15 years of age – Experience of the pediatric hematology and oncology department.

Author: MESTOUN Mariyam

Keywords: Osteosarcoma, Child, Os 2005

This work is a retrospective study of 51 pediatric osteosarcoma files collected at the department of pediatric hematology and oncology of the Rabat Children's Hospital for the period from August 2011 to December 2018. Its objective is to study the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of osteosarcoma and to identify the difficulties related to its management and the feasibility of the Os 2005 protocol.

In our study, the mean age of patients was 12.15 years with a sex ratio of 0.96. The mean time to diagnosis was 11.5 weeks. 24% of patients were metastatic at the time of diagnosis. 94% of patients received preoperative chemotherapy. 51% of the cases were operated on, 65% of them were amputated. Adjuvant chemotherapy was received in 49% of patients. The high rate of amputations is explained by locally advanced stage of the tumor, Non-adherence to the protocol was particularly related to the rupture of certain drugs and the failure to adhere to the surgery timeline.

The prognosis of osteosarcoma has improved considerably in developed countries thanks to the introduction of multidrug therapy. The results remain modest in developing countries, the overall survival rate in our study was 18% at 3 years, which prompts us to review the entire strategy for the management of osteosarcoma, whose problems are not dissociated from those of bone tumors in particular and childhood cancers in general: early diagnosis, multidisciplinary consultation meeting, supportive care, prospective follow-up and management of patient data and medical records to reduce discontinuation of treatment and those lost to follow-up.

ملخص

العنوان: الساركوما العظمية عند الأطفال أقل من 15 سنة - خبرة قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال.

من طرف: مستون مريم

الكلمات الأساسية: الساركوما العظمية ، الطفل ، "أوس2005"

هذا العمل عبارة عن دراسة رجعية لـ 51 حالة من الساركوما العظمية عند الاطفال التي تم جمعها من قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط خلال الفترة من غشت 2011 إلى دجنبر 2018. هدفها هو دراسة الجوانب الوبائية، السريرية، شبه السريرية، العلاجية والتطورية للساركوما العظمية وتحديد الصعوبات المرتبطة بإدارتها وجدوى بروتوكول "أوس 2005".

في دراستنا بلغ متوسط عمر المرضى 12.15 سنة بنسبة جنس 0.96. كان متوسط الوقت اللازم للتشخيص 11.5 أسبوعًا. 24% من المرضى كانوا في مرحلة الإنبثاث في وقت التشخيص. تلقى 94% من المرضى العلاج الكيميائي قبل الجراحة، تم إجراء الجراحة في 51% من الحالات، وكانت عبارة عن بتر في 65% من الحالات. تم تلقي العلاج الكيميائي بعد الجراحة عند 49% من المرضى. يُعزى ارتفاع معدل البتر إلى المرحلة المتقدمة محليًا للورم. مشاكل الالتزام ببروتوكول العلاج الكيميائي يعزى خصوصًا لانقطاع بعض الأدوية و عدم احترام المواعيد النهائية للجراحة.

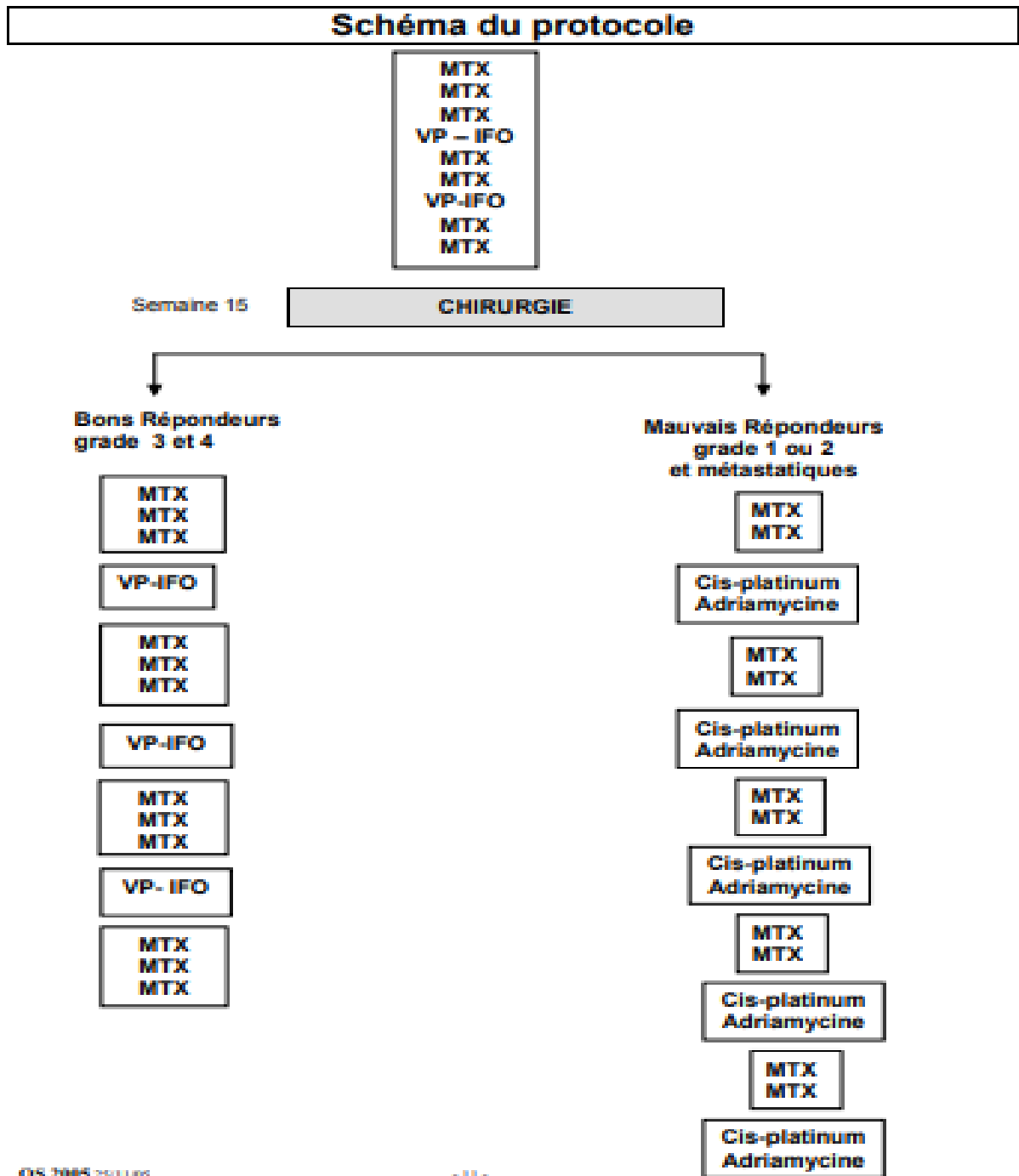
تحسنت نتائج علاج مرض الساركوما العظمية بشكل كبير في البلدان المتقدمة مع إدخال العلاج متعدد الأدوية. تظل النتائج متواضعة في البلدان النامية، بلغ معدل البقاء الإجمالي في دراستنا 18% في 3 سنوات، وهذا يحثنا على مراجعة الاستراتيجية الكاملة لعلاج الساركوما العظمية، والتي لا تنفصل إشكالياتها عن إشكاليات أورام العظام بشكل خاص وسرطانات الأطفال بشكل عام: التشخيص المبكر، الاجتماع الاستشاري متعدد التخصصات، الرعاية الداعمة والمتابعة المرتقبة وإدارة بيانات المرضى والسجلات الطبية لتقليل التخلي عن العلاج و المفقودين للمتابعة.



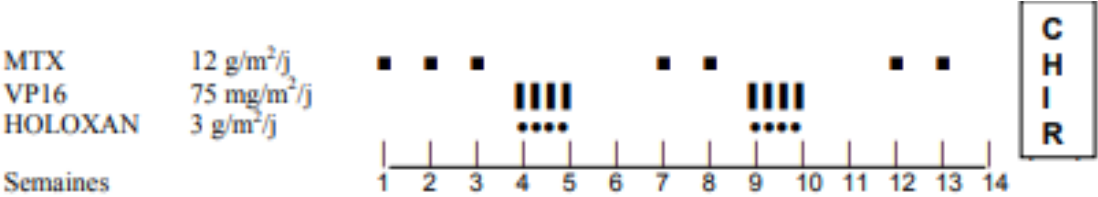
ANNEXES



Annexe 1: Schéma général de traitement / Protocole Os 2005



Annexe 2: Chimiothérapie préopératoire / Protocole Os 2005



Annexe 3: Chimiothérapie post- opératoire/ Protocole Os 2005

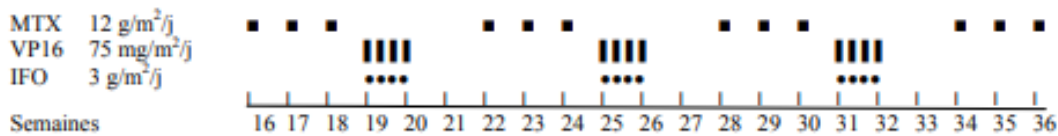
Les modalités de la chimiothérapie post-opératoire dépendent de la réponse histologique. On distingue 2 groupes de risque :

- malades bons répondeurs : grades 3 et 4 de Huvos ($\leq 5\%$ de cellules viables)
- malades mauvais répondeurs : grades 1 et 2 de Huvos ($> 5\%$ de cellules viables)

8.2.4.1 Chimiothérapie post-opératoire des bons répondeurs (grade 3 et 4 de Huvos)

La chimiothérapie débutera à J15 post-opératoire et comportera

- 12 cures de Méthotrexate semaines 16, 17, 18, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 34, 35, 36
- 3 cures de VP16-Ifosfamide semaines 19, 25, 31



La durée totale de la chimiothérapie post-opératoire est d'environ 5 mois

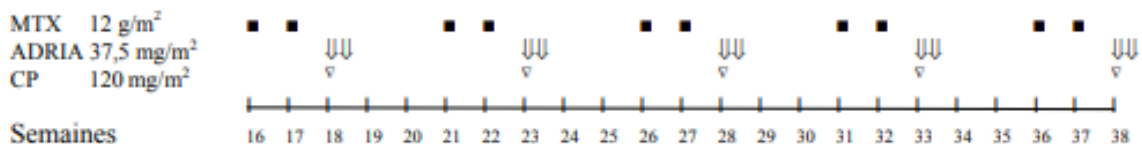
8.2.4.2 Chimiothérapie post-opératoire des mauvais répondeurs (grade 1 et 2 de Huvos)

La chimiothérapie post-opératoire débute à J15 post-opératoire et comporte 5 cycles à 5 semaines d'intervalle associant :

- Méthotrexate 12 g/m² J1 et 8
- Cis-platinum 120 mg/m² J15
- Adriamycine 37,5 mg/m²/j J15 et 16

Le cycle suivant est débuté 3 semaines après la cure de cis-platinum-adriamycine

Les modalités d'administration des drogues sont indiquées au chapitre 8



La durée totale de la chimiothérapie post-opératoire est d'environ 6 mois.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] P. Journeau , G. Dautel , P. Lascombes, Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 25 (2006) 432–439 2.
- [2] Dr Anne d'Andon, Pr Gilles Vassal, Dr Odile Oberlin, Dr Olivier Hartmann Les tumeurs osseuses. Institut Gustave-Roussy Février 2004.
- [3] Forest M. Vascular tumors. In: Forest M, Tomeno B, Vanel D, eds. *Orthopedic surgical pathology: diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and joint*. Édimbourg: Churchill Livingstone, 1998:233-91.
- [4] Guinebretière J.M, Le Cesne A, Le Péchoux C, Missenard G, Bonvalot S, Terrier P et Vanel D, Ostéosarcome de forme commune. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 2001, 14-704.
- [5] Tomeno B, Diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and jointe, *Orthopedic surgical pathology*, 1998, 717-728.
- [6] Bramwell VHC. The role of chemotherapy in osteogenic sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995 ; 20 : 61.85.
- [7] Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011;2011:54815.
- [8] Desandes E, Clavel J, Berger C, et al. (2004) Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 43(7): 749-57.

- [9] Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J (1993) International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer* 53: 371-6
- [10] Renaud A, Rocourt N, Taieb S, Ceugnart L. Ostéosarcomes. EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale 2013;8(4):1-10 [Article 31-520-A-20].
- [11] Huvos A. Osteogenic sarcoma (2nd ed). Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 85-156.
- [12] P. Anract, D. Biau, A. Babinet, V. Dumaine, B. Tomeno , Ostéosarcomes : diagnostic et résultats du traitement, *La Lettre du Rhumatologue* - n° 325 - octobre 2006.
- [13] Widhe B, Widhe T (2000) Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma, *J. Bone Joint Surg* 82A: 667-74.
- [14] P. Marec-Bérard, F. Chotel, Ostéosarcomes de l'enfant, *Oncologie* (2006) 8: 546–550.
- [15] Arndt CA, Crist WM (1999) Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 341: 342-52.
- [16] Jean-Yves Blay, Isabelle Ray-Coquard, Cancers osseux primitifs : ostéosarcomes (154a), Juin 2006, Polycopié national de cancérologie, Université Médicale Virtuelle Francophone.
- [17] Fletcher CD, Unni KK. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. In: Mertens F, editor. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2002.

- [18] Pinieux G, Bouvier C, Brouchet A, Rosset P. Stratégie diagnostique, anatomie pathologique et classification des tumeurs osseuses primitives. EMC - Appareil locomoteur 2012;7(4):1-15 [Article 14-680].
- [19] S.Piperno-Neumann, Prise en charge des ostéosarcomes en 2009, Bulletin du Cancer, Volume 97, Issue 6, June 2010, Pages 715-721.
- [20] Forest M. Orthopedic surgical pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997: 103-136.
- [21] Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, Carrie C, Chauvot P, Farsi F, Fervers B et al. Standards, options, recommandations (SOR) pour le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'ostéosarcome. Bull Cancer 2000 ; 86 : 159-176.
- [22] Blackwell A., Sarcome des tissus mous et ostéosarcome, standard option recommandation voll, Paris, 1995.
- [23] Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. J Clin Oncol 1992; 10: 5-15.
- [24] D. Sommelet, Tumeurs solides : les sarcomes osseux et des tissus mous, Affections malignes : espoir et réalité, Arch Pediatr 1999 ; 6 Suppl 2: 337-40.
- [25] Brugières L, Piperno-Neumann S. (2007). La chimiothérapie des ostéosarcomes. Oncologie, 9(2), 164–169.

- [26] Manfrini M. The role of vascularized fibula in skeletal reconstruction. *Chir Organi Mov* 2003; 88:137–42.
- [27] Innocenti M. Free vascularized growth-plate transfer after bone tumor resection in children. *J Reconstr Microsurg* 1998;14: 137–43.
- [28] Hauben EI, Bielack S, Grimer R, Jundt G, Reichardt P, Sydes M, et al. Clinical histologic parameters of osteosarcoma patients with late relapse. *Eur J Cancer* 2006;42:460–6.
- [29] Dyke JP, Panicek DM, Healey JH et al. Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrastenhanced MR imaging. *Radiology* 2003;228(1):271-8.
- [30] Burgers JM, Van Glabbeke M, Busson A et al. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988;61(5):1024-31.
- [31] S.Smeland et Al, «Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort,» *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:36-50.
- [32] Y. ZHANG et Al, «Progress in the chemotherapeutic treatment of osteosarcoma (Review),» *ONCOLOGY LETTERS* 16: 6228-6237, 2018.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 339

سنة : 2020

الساركوما العظمية عند الأطفال أقل من 15 سنة خبرة قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة مريم مستون

المزداة في 27 أبريل 1995 بالخميسات

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الساركوما العظمية؛ الطفل؛ "أوس 2005"

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة أمينة كيلي

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد محمد الخوراساني

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة ليلى حسيبن

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة ماري الكبابري

أستاذة في طب الأطفال