

Cas clinique et revue de littérature

Ulcérations buccales révélatrices d'une leucémie aiguë myéloïde de type 4

Diane O'hana¹, Martine Baudet-Pommel^{1,2,3}, Isabelle Barthélémy⁴, Laurent Devoize^{1,2,3,*}

¹ CHU Clermont-Ferrand, service d'odontologie, Clermont-Ferrand, France

² Clermont Université, université d'Auvergne, faculté de chirurgie dentaire, Clermont-Ferrand, France

³ Inserm/UdA, U1107, Neuro-Dol, Trigeminal Pain and Migraine, Clermont-Ferrand, France

⁴ CHU Clermont-Ferrand, service de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, Clermont-Ferrand, France

(Reçu le 15 décembre 2014, accepté le 7 février 2015)

Mots clés :

leucémie aiguë
myéloïde /
manifestations orales /
ulcération
neutropénique

Résumé – Introduction : Les leucémies constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération de précurseurs des cellules sanguines appelés blastes. Elles sont classées en formes aiguës ou chroniques selon leur comportement clinique, et en type lymphoïde ou myéloïde, en fonction de leur origine histologique. Cette maladie peut survenir à tout âge, mais c'est après 40 ans que sa fréquence augmente, l'âge moyen du diagnostic étant de 65 ans. 25 % des cas sont diagnostiqués avant 25 ans ; les leucémies aiguës (notamment lymphoïdes) sont également la pathologie maligne la plus fréquemment rencontrée chez les moins de 15 ans. Des manifestations buccales sont retrouvées dans 95 % des cas pour les formes aiguës myéloïdes. Cette pathologie se traduit sur les plans clinique et biologique par la survenue d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie. **Observation :** Les manifestations buccales de notre cas reflètent toutes ces anomalies : pâleur des muqueuses, présence de pétéchies et d'une ulcération muqueuse probablement d'origine neutropénique. **Discussion :** Ce sont ces manifestations qui ont alerté l'équipe de soins et ont conduit à la prescription d'un bilan hématologique révélant la leucémie. Ceci montre qu'un simple examen attentif de la cavité buccale peut permettre de dépister une affection systémique sous-jacente.

Key words:

acute myeloid
leukaemia /
oral manifestation /
neutropenic ulcer

Abstract – Oral ulceration indicative of type 4 acute myeloid leukemia. Introduction: Leukemias are a group of malignancies characterized by proliferation of precursors of blood cells named blasts. They are classified into acute and chronic forms, depending on their clinical behavior, and lymphocytic or myeloid, depending on their histological origin. This disease can occur at any age, but the incidence of the disease increases especially after 40 years of age; the average age at diagnosis is 65. 25% of cases are diagnosed before age 25; acute leukemias (especially lymphoid) are also the malignant disease most commonly found in children under 15 years old. Oral manifestations are found in 95% of cases for acute myeloid forms. This condition is reflected in the clinical and laboratory plans by the development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia. **Observation:** The oral manifestations observed in the case presented in this article reflect these anomalies, with pale mucous membranes, petechiae and mucosal ulceration of neutropenic origin. **Discussion:** These events alerted the care team and led to the prescription of hematological evaluation revealing leukemia. This shows that a careful examination of the oral cavity may indicate an underlying systemic disease.

Introduction

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une forme de cancer touchant les cellules hématopoïétiques. Dans cette pathologie, la moelle osseuse produit des cellules sanguines tumorales immatures (appelées blastes) qui s'accumulent et ne se

transforment pas en cellules sanguines matures. Les conséquences sont la survenue d'une pancytopenie. L'accumulation de blastes, dans la moelle mais aussi dans d'autres organes, peut provoquer d'autres troubles : douleurs osseuses, adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, hypertrophie gencivale, etc. Dans de rares cas, les blastes passent dans le liquide

* Correspondance : laurent.devoize@udamail.fr

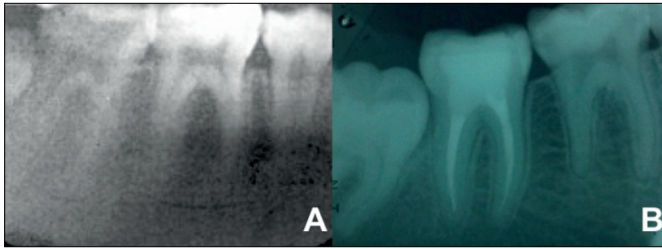


Fig. 1. Radiographies rétro-alvéolaires préopératoires (A) et postopératoires (B) du traitement endodontique sur 47 suite à des douleurs pulsatiles compatibles avec une pulpite.

Fig. 1. Pre and postsurgical retroalveolar radiographs of 47's endodontic treatment after pulsatile pain compatible with pulpitis.



Fig. 2. Ulcérations rétromolaires droites ayant motivé la consultation.

Fig. 2. Right retromolar ulcerations motivating consultation.

céphalorachidien et entraînent une atteinte des nerfs rachidiens et/ou crâniens et des méninges. Le terme « aiguë » signifie que la maladie s'installe rapidement : quelques jours ou quelques semaines à peine s'écoulent entre les premiers signes et les réels symptômes. Sans traitement, la LAM cause rapidement la mort par infection, hémorragie ou troubles respiratoires et/ou cérébraux. Le but du traitement est d'obtenir la disparition des blastes anormaux de la moelle osseuse et une restauration des constantes sanguines.

Observation clinique

Un patient âgé de 15 ans, collégien, originaire du Congo, aîné d'une fratrie de 3 enfants consulte pour deux ulcérations muqueuses jugales postérieures droites. À l'interrogatoire, on ne retrouve aucun antécédent médical ou chirurgical. L'état buccodentaire est satisfaisant. Quinze jours avant la consultation, le patient a présenté des douleurs pulsatiles compatibles avec une pulpite sur 47 traitée par ouverture de la chambre pulpaire puis traitement endodontique (Fig. 1A et B).

En reprenant l'interrogatoire, on apprend aussi que le patient présente un syndrome grippal persistant depuis deux mois avec une altération de l'état général : asthénie et perte de poids (7 kg). L'examen clinique ne met pas en évidence d'adénopathies ni d'autres manifestations cliniques. À l'inspection, on note des muqueuses pâles et deux ulcérations confluentes de 1,1 cm et 4 mm de diamètre, douloureuses, à contours réguliers, vestibulo-jugales droites en regard de 47, sans hémorragie spontanée ni provoquée. Ces ulcérations présentent deux parties distinctes (centrale et périphérique). La partie centrale se caractérise par une dépression jaune-grisâtre, irrégulière, déchiquetée, de 0,9 cm de diamètre pour la plus grande lésion de forme triangulaire et 0,2 mm de diamètre pour la petite lésion ovale juxtaposée. À la partie périphérique, on observe une plage érythémateuse régulière de 2 mm de largeur (Fig. 2).

À la palpation, l'examen est difficile en raison du caractère douloureux. Les lésions ulcérées sont indurées mais souples. Des lésions punctiformes, multiples, pétéchiales, érythémateuses, ne s'effaçant pas à la vitro-pression, et localisées au niveau des muqueuses jugales, linguales et gingivales, complètent ce tableau clinique. Elles sont également souples à la palpation.

Nous notons également la présence de gingivorragies associées à ces lésions érythémateuses au collet des dents et une hypertrophie gingivale vestibulaire en regard de la 47. Un bilan hématologique est alors demandé (Tab. I).

Ce bilan révèle une légère anémie et une importante thrombopénie. La formule leucocytaire est normale hormis la présence d'une monocytose. On note néanmoins une myélémie avec des métamyélocytes et des myélocytes neutrophiles. L'analyse morphologique des cellules sanguines par frottis montre 30 % de cellules monocytoïdes atypiques, une dysmyélopoïèse avec des polynucléaires neutrophiles mal segmentés et des hématies ponctuées polychromatophiles.

Devant ces anomalies fortement évocatrices d'une leucémie, un myélogramme est réalisé et objective une moelle de richesse légèrement inférieure à la normale avec une blastose partielle à 23 % ; le phénotypage donne une blastose partielle myéloïde, une monocytose à 16 % atypique et des signes de dysmyélopoïèse avec anomalies de maturation. Le reste du bilan d'extension met en évidence à l'échographie une infiltration infectieuse de la paroi colique droite avec adénopathies en regard ; la radiographie thoracique est normale ; la ponction lombaire écarte un envahissement méningé. Le taux de prothrombine (TP) est abaissé à 58 %, faisant suspecter une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le diagnostic définitif est confirmé : LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes selon la classification de l'OMS [1] et M4 selon la classification franco-américano-britannique (FAB) [2, 3] (Tab. II) avec comme particularité une monocytose médullaire et sanguine évaluée à 40 % dans le sang et 35 % dans la moelle, une translocation t(8,21) avec mutation

Tableau I. Bilan hématologique de première intention (les valeurs anormales sont en rouge).

Table I. First-line haematological results (abnormal values are in red).

	Valeurs à la consultation	Valeurs de référence
Hémogramme		
Hématies (Tera/L)	3,42	4,5 à 5,7
Hémoglobine (g/100 mL)	9,8	12,4 à 15,8
Hématocrite (%)	29,6	37 à 45
Volume globulaire moyen (VGM) (fL)	87	80 à 92
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (picog)	28,7	24 à 30
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) (%)	33,1	32 à 36
Leucocytes (Giga/L)	8,29	4,5 à 13,5
Polynucléaires neutrophiles	2,49	1,5 à 6,4
Polynucléaires éosinophiles	0,00	0,0 à 0,55
Polynucléaires basophiles	0,00	0 à 0,2
Lymphocytes	2,74	1,5 à 6,5
Monocytes	1,66	0 à 0,8
Plaquettes (Giga/L)	89	175 à 420
Métamyélocytes (Giga/L)	0,58	
Myélocytes (Giga/L)	0,58	
Lymphocytes atypiques (Giga/L)	0,25	

Tableau II. Classification des leucémies selon l'OMS [1] et le groupe de travail franco-américano-britannique (FAB) [2, 3] sur les leucémies.

Table II. Classification of leukemias according WHO [1] and French-American-British (FAB) [2, 3] workgroup on leukemias.

Classification OMS	Classification FAB
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	M1 : Leucémie aiguë myéloblastique
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	M2 : Leucémie aiguë myéloblastique avec maturation
LAM iatrogènes (induites par chimiothérapie) ou associée à un syndrome myélodysplastique	M3 : Leucémie aiguë promyélocytaire
LAM sans spécification particulière	M4 : Leucémie aiguë avec différenciation myélomonocytaire
	M5 : Leucémie aiguë monoblastique avec différenciation monocytaire
	M6 : Leucémie aiguë avec différenciation érythroblastique
	M7 : Leucémie aiguë avec différenciation mégacaryoblastique
	M8 : Leucémie aiguë avec différenciation basophile

hétérozygote du KRAS (facteur de mauvais pronostic) et absence de poussée spontanée des progéniteurs médullaires. Enfin, la pathologie est compliquée d'une colite infectieuse et d'une CIVD.

Le traitement a été débuté rapidement après le diagnostic, dans le service d'hématologie clinique du CHU de Clermont-Ferrand, en secteur protégé. En raison de la toxicité des traitements, un examen cardiaque et la pose d'un cathéter central ont été programmés avant le début de la chimiothérapie. Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie selon le protocole ELAM 02, d'une héparinothérapie (pour le traitement de la CIVD) et d'une triple antibiothérapie pour traiter la colite infectieuse. Le protocole ELAM 02 consiste en une phase d'induction à base d'anthracycline (daunorubicine ou rubidazole) et en trois cures de consolidation (avec de l'aracytine,

de l'asparaginase et de l'amsacrine au cours de la deuxième cure). Le but du traitement était d'obtenir la rémission complète de l'hémopathie et d'éviter sa rechute. Confronté à un facteur de mauvais pronostic (mutation hétérozygote du KRAS), le patient a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse géno-identique avec son plus jeune frère. Cette allogreffe fut précédée d'une chimiothérapie à base de busulfan et de cyclophosphamides réalisant le conditionnement pré-greffe.

Afin d'éviter les complications post-greffe, des traitements par ciclosporine (en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : GVH) et par héparinothérapie (prévention des maladies veineuses thrombo-emboliques) furent instaurés ainsi que le placement du patient en secteur protégé sous bulle pendant cinq semaines.

Discussion

La LAM est une maladie qui peut survenir à tout âge, mais c'est surtout après 40 ans que sa fréquence augmente, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 65 ans. 25 % des cas sont diagnostiqués avant 25 ans ; son incidence, dans la population générale, est évaluée à 9 pour 100 000 [4]. La leucémie est la pathologie maligne la plus fréquemment rencontrée chez les enfants de moins de 15 ans [5] ; le risque de développer une leucémie aiguë chez l'enfant de moins de 10 ans est estimée à 1/2500 [5].

L'origine des LAM est le plus souvent inconnue, il existe néanmoins des facteurs leucémogènes ; les radiations ionisantes et l'exposition au benzène sont reconnues en France comme des causes professionnelles pouvant être responsables de leucémies aiguës. Les chimiothérapies – agents alkylants (méchloréthamine, dacarbazine) et inhibiteurs de la topoisomérase II (adriamycine) – ainsi que les radiothérapies proposées pour traiter d'autres cancers sont également incriminées [6].

Certaines hémopathies peuvent évoluer vers une leucémie aiguë. Il s'agit d'une part des syndromes myéloprolifératifs : la leucémie myéloïde chronique d'abord dont l'évolution se fait inéluctablement vers une leucémie aiguë plus souvent myéloblastique que lymphoblastique en l'absence de traitement radical à la phase chronique ; les autres syndromes myéloprolifératifs (splénomégalie myéloïde, thrombocytopenie essentielle, polyglobulie de Vaquez) pouvant plus rarement se transformer en LAM. Il s'agit d'autre part des myélodysplasies et singulièrement des anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) ou parfois des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC). Plusieurs affections constitutionnelles prédisposent au risque de leucémie aiguë comme les anomalies chromosomiques constitutionnelles (notamment la trisomie 21), l'aplasie médullaire, la cytopénie isolée et les syndromes de cassure chromosomique (anémie de Fanconi).

Une leucémie doit être suspectée devant une anomalie du bilan hématologique touchant plusieurs lignées sanguines. S'agissant de ce patient, l'analyse sanguine a montré une baisse du nombre d'hématies et de plaquettes. Même si les résultats de la numération formule sanguine et de la formule leucocytaire laissent fortement suspecter une leucémie aiguë, le patient doit être adressé à un service d'hématologie spécialisé pour affirmer le diagnostic par un myélogramme [7]. Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic de certitude de leucémie aiguë. Le diagnostic est posé si l'analyse montre que la moelle contient plus de 20 % (ou 30 % selon la pathologie) de cellules immatures ou blastes. L'analyse histo-morphologique des cellules permet ensuite de définir la sous-catégorie de leucémie.

Les leucémies aiguës se manifestent souvent et initialement par des signes et des symptômes au niveau de la cavité orale : hyperplasie gingivale, pétéchies, hémorragie sous muqueuses ou saignements inhabituels spontanés ou après un

traumatisme, ulcérations des muqueuses, douleurs dentaires. De manière générale, des manifestations buccales sont retrouvées dans 95 % des cas de LAM [8]. La leucémie aiguë myéloïde est associée à des manifestations buccales classées en trois types de lésions :

- les premières, fréquemment rencontrées, résultent de l'infiltration des tissus oraux par des cellules malignes et correspondent à des hyperplasies gingivales ;
- le deuxième type de lésions est associé à l'anémie (pâleur de muqueuses, retard de cicatrisation), à la granulocytopenie (infection virale, bactérienne et ulcération neutropénique) et à la thrombocytopenie (hémorragie) ;
- la troisième classe correspond aux lésions induites par les thérapies immunosuppressives [5].

Les signes gingivaux sont la première manifestation de la maladie et la plainte principale pour laquelle le patient consulte [5, 9]. La douleur est également un motif de consultation fréquent chez ces patients. La manifestation orale précoce est souvent l'hyperplasie gingivale [5]. Ce changement de morphologie résulte d'une infiltration des cellules leucémiques. Le tissu infiltré hyperplasique est dense, pouvant entraîner une ischémie locale par compression de la vascularisation locale, donnant un aspect pâle à la tuméfaction. Des hyperplasies gingivales localisées peuvent également être rencontrées dans certaines LAM ; cette manifestation buccale rare résulte de l'infiltration très localisée de cellules leucémiques dans la muqueuse alvéolaire [6]. Enfin, les gingivorragies sont un signe commun chez les patients atteints de leucémie [10], soit suite à la thrombopénie, soit suite à une CIVD. La CIVD diagnostiquée chez environ 15 % des malades atteints de leucémie aiguë contribue de manière significative à l'hémorragie et aux complications thrombotiques chez les patients ayant des tumeurs malignes hématologiques [11]. Elle se caractérise par la formation de microthrombus dans les vaisseaux sanguins à l'origine d'une consommation excessive des facteurs de la coagulation. La coagulation devient alors anormale et des hémorragies peuvent apparaître sur les muqueuses, buccales, digestives, respiratoires ainsi que sur la peau.

Un des autres signes associés à une leucémie est l'odontalgie. Sans cause locale réellement pertinente, une dent peut ainsi présenter des signes de pulpite. Ce phénomène peut s'expliquer de plusieurs façons :

- il serait dû, d'une part, à l'infiltration de la pulpe dentaire par les blastes ;
- et, d'autre part, à un mécanisme inhibant la synthèse de la dentine réactionnelle. Celui-ci ferait intervenir le facteur inhibiteur de leucémie (LIF) et le récepteur de ce facteur (LIFR) exprimé dans la pulpe dentaire. On sait que la pulpe contient des cellules souches capables de se différencier en odontoblastes, permettant ainsi la formation de dentine en cas de lésion carieuse. LIF et LIFR inhiberaient cette différenciation, essentielle pour la formation de dentine

régénérative [12]. Ils favoriseraient alors le maintien « ouvert » des canaux dentinaires et leur colonisation bactérienne à l'origine de la pulpite.

La neutropénie est définie comme la diminution des polynucléaires neutrophiles en deçà de 1,8 Giga/L avec parfois, dans les cas extrêmes, leur absence totale ou agranulocytose. Cette baisse de l'immunité entraîne une susceptibilité accrue aux infections de la muqueuse par des germes viraux, fongiques ou bactériens normalement saprophytes. Les lésions sont arrondies, nécrotiques à fond sanieux ou sphacélique. Elles sont extensives (surface et profondeur), nécrosantes (jusqu'au tissu osseux), douloureuses entraînant dysphagie et sialorrhée. Si ces lésions ne sont pas détectées et traitées à temps, elles peuvent conduire à une infection fulminante pouvant être fatale [13].

Enfin, une hémorragie sévère consécutive à une avulsion, associée à des pétéchies et ecchymoses, doit alerter le professionnel de santé [5]. Des lésions herpétiformes extra- et intra-buccales, une muqueuse pâle et une candidose sont d'autres manifestations indirectes de LAM.

Conclusion

Les manifestations buccales rencontrées dans ce cas clinique sont classiques : muqueuse pâle, pétéchies, ulcération. Qu'elles soient précoces, tardives ou liées à la thérapeutique, les manifestations buccales des hémopathies n'ont aucun caractère pathognomonique et doivent être replacées dans leur contexte clinique et biologique. Le diagnostic doit être avant tout clinique, les examens de laboratoire permettant ensuite de confirmer l'existence d'une hémopathie. Ce cas souligne l'importance du chirurgien dentiste qui, alerté par de telles lésions, va contribuer à un diagnostic précoce, à son orientation appropriée et à son traitement.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France : IARC, 2008.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the classification of acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33(4):451-8.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51(2):189-99.
4. Aster J, Kumar V. White cells and lymph nodes. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Eds. *Robbins pathologic basis of disease*, 6th ed. Kidlington, Oxford: WB Saunders, 1999:657-8.
5. Sepúlveda E, Brethauer U, Fernández E, Cortés G, Mardones C. Oral manifestations as first clinical sign of acute myeloid leukemia: report of a case. *Pediatr Dent* 2012;34(5):418-21.
6. Lafon A, Belangeon T, Ahossi V, Larras P, Perrin D. Leucémie aiguë myéloïde : le tableau est parfois trompeur. *Med Buccale Chir Buccale* 2010;16:177-81.
7. Bedu-Addo G, Ampem Amoaka Y, Bates I. The role of bone marrow aspirate and trephine samples in haematological diagnoses in patients referred to a teaching hospital in Ghana. *Ghana Med J* 2013;47(2):74-8.
8. Sepulveda E, Brethauer U, Morales R, Jimenez M. Oral manifestations in pediatric patients with oncologic pathology. *Med Oral* 2000;5(3):193-7.
9. Gowda TM, Thomas R, Shanmukhappa SM, Agarwal G, Mehta DS. Gingival enlargement as an early diagnostic indicator in therapy-related acute myeloid leukemia: A rare case report and review of literature. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(2):248-52.
10. Ivanović M, Jovčić O, Mandić J, Bogetić D, Maddalone M. Oral manifestations of acute leukaemia. *Srp Arh Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(1-2):103-6.
11. Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(4):388-403.
12. Zhou Y, Qian M, Liang Y, Liu Y, Yang X, Jiang T, et al. Effects of leukemia inhibitory factor on proliferation and odontoblastic differentiation of human dental pulp cells. *J Endod* 2011;37(6): 819-24.
13. Sharma U, Bhalla S. Oral manifestations of a systemic disease. *J Can Dent Assoc* 2011;77:71.