

Le diabète sucré : un nouveau facteur de risque du cancer de la bouche?

Ajit Auluck, MDS

Auteur-ressource

Dr Auluck
Courriel : drajitauluck@gmail.com



Pour les citations, la version définitive de cet article est la version électronique : www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-6/501.html

Le diabète sucré est un trouble du métabolisme qui est en voie de se répandre rapidement dans les populations urbaines. Parallèlement, aucune diminution de l'incidence du cancer de la bouche n'a été observée au fil des ans, malgré des recherches exhaustives. Les recherches sont-elles mal ciblées? Mal appliquées? Ou existe-t-il de nouveaux facteurs de risque qui prédisposent au cancer de la bouche? Des études récentes menées en Inde¹ et en Hongrie² font état d'une prévalence accrue de lésions précancéreuses chez les patients diabétiques. Le diabète sucré serait-il un nouveau facteur de risque du cancer de la bouche? Avant d'accepter cette hypothèse, examinons quelques faits.

L'épithélium buccal crée une barrière de protection normale contre les cancérogènes. Chez les diabétiques, toutefois, il se produit une atrophie progressive de la muqueuse buccale sous l'effet de la réduction du taux de sécrétion salivaire et du faible pH de la salive³, et ceci augmente le risque de lésions, notamment de glossite et de chéilite^{2,4}. Bien que cette disparition de la barrière protectrice normale puisse, en théorie, accroître la perméabilité de la muqueuse buccale aux substances cancérogènes, cette hypothèse reste à vérifier par des études épidémiologiques. De nombreuses études (**tableau 1**) laissent toutefois croire à une augmentation de la prévalence de lésions précancéreuses, notamment de leucoplasies, chez les patients diabétiques.

Dans les populations normales, le cancer de la bouche siège principalement au niveau de la langue, de l'oropharynx et du plancher de la bouche, alors que les lèvres, les gencives, le dos

de la langue et le palais ne sont habituellement pas touchés⁷. Chez les diabétiques, toutefois, les tumeurs siègent le plus souvent au niveau des gencives et de la muqueuse labiale. Autre différence, alors que le cancer de la bouche est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes dans la population en général, l'inverse s'observe chez les diabétiques^{1,2}. De l'avis de certains, cette différence pourrait être due à un contrôle métabolique moins bon chez les femmes, qui donnerait lieu à une plus grande utilisation d'insuline et aussi, sans doute, à de plus grands dommages à l'ADN par oxydation¹. Bien que cet écart entre les sexes ne puisse être facilement expliqué, il fait ressortir l'importance d'exercer une surveillance accrue. Ces résultats pourraient également laisser croire à une évolution du profil traditionnel du cancer de la bouche.

Le diabète sucré peut être de type 1 (insulino-dépendant) ou de type 2 (non insulino-dépendant). Des études antérieures ont révélé une prévalence accrue de leucoplasie et de lichen plan chez les patients souffrant de diabète insulino-dépendant (type 1)⁵. Des études récentes montrent toutefois que les lésions buccales précancéreuses et tumorales sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de diabète de type 2². Cependant, même si de nombreuses études épidémiologiques laissent croire à un lien entre le diabète de type 2 et la leucoplasie buccale, aucun de ces liens n'a été corroboré par un diagnostic histopathologique formel et, compte tenu du peu de renseignements sur les caractéristiques dysplasiques de ces lésions, on ne peut présumer qu'elles évolueront en cancer de la bouche. En

Tableau 1 Études épidémiologiques laissant croire à une prévalence accrue de lésions précancéreuses buccales chez les patients diabétiques

Auteurs	Inférences et conclusions
Dikshit et coll. ¹	Risque accru de leucoplasies et d'érythroplasies chez les femmes diabétiques.
Ujpal et coll. ²	Prévalence plus élevée de tumeurs bénignes (14,5 %) et de lésions précancéreuses (8 %) chez les personnes diabétiques que dans le groupe témoin (respectivement 6,4 % et 3,2 %).
Albrecht et coll. ⁵	Prévalence plus élevée de leucoplasie buccale chez les patients diabétiques (6,2 %) que dans le groupe témoin (2,2 %).
Dietrich et coll. ⁶	Risque 2 fois plus élevé de leucoplasie buccale chez les patients ayant des antécédents de diabète.

outre, l'établissement d'un lien possible entre le diabète et la leucoplasie buccale ne signifie pas nécessairement qu'il existe un lien similaire entre le diabète et quelque autre affection buccale précancéreuse, ni entre le diabète et le cancer de la bouche.

Par ailleurs, aucune de ces études ne fait mention de critères d'inclusion officiels pour la leucoplasie buccale – ce qui en soi soulève la controverse⁸ – et aucune n'a exclu d'autres causes qui pourraient expliquer ces lésions blanches chez ces patients, comme les lésions lichénoïdes causées par la prise d'hypoglycémifiants par voie orale^{9,10}. Ces études fournissent en outre peu de renseignements sur l'apparition du diabète. Les lésions précancéreuses sont-elles apparues avant ou après le diagnostic de diabète sucré? Combien d'années se sont écoulées après le diagnostic de diabète, avant l'apparition des lésions précancéreuses chez les patients? Bien qu'Albrecht et coll.⁵ aient constaté que la leucoplasie et le lichen plan surviennent le plus souvent durant la deuxième année d'un diagnostic de diabète, il importe d'examiner ces questions plus en détail avant de tirer quelque conclusion.

Chez les patients diabétiques, l'équilibre d'oxydation des radicaux libres est altéré² et la glycémie élevée peut donner lieu à la formation excessive de radicaux libres. De plus, la dégradation des protéines réduit l'activité des phagocytes et des enzymes antioxydants. L'augmentation des radicaux libres et du stress oxydatif favorise la carcinogenèse^{11,12}.

D'autres ont proposé un lien entre la mauvaise régulation du diabète et l'augmentation du risque de cancer, qui serait attribuable à l'augmentation des dommages causés à l'ADN par oxydation³. La production d'espèces d'oxygène réactif et la peroxydation des lipides augmentent chez les patients diabétiques, en particulier chez ceux dont le diabète est mal contrôlé et qui souffrent d'hypertriglycéridémie. L'augmentation des dommages par oxydation peut être due à la production de radicaux superoxydes par les monocytes, par l'entremise de la nicotinamide adénine di-

nucléotide phosphate (NADPH) oxydase. Les superoxydes peuvent subir une dismutation enzymatique ou non enzymatique pour produire du peroxyde d'hydrogène. En présence de métaux de transition, comme le Fe⁺⁺ et le Cu⁺⁺, ces 2 substances contribuent à la production de radicaux hydroxyles hautement réactifs qui endommagent les cellules¹³. Les personnes dont le diabète n'est pas maîtrisé sont donc encore plus à risque de souffrir de cancer de la bouche.

Le diabète de type 2 est habituellement associé à une résistance à l'insuline et une augmentation de la sécrétion pancréatique. Une élévation chronique du taux d'insuline provoque une hyperinsulinémie, un état qui a été associé au cancer du côlon, du sein, du pancréas et de l'endomètre. Ces effets oncogènes de l'insuline pourraient faire intervenir

directement les récepteurs insuliniques dans les cellules pré-néoplasiques cibles ou être dus à des changements connexes dans le métabolisme des hormones endogènes. L'insuline favorise la synthèse et l'activité biologique du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), et l'insuline et le IGF-1 stimulent la prolifération cellulaire et inhibent l'apoptose¹⁴. Selon certaines données, les effets du IGF-1 pourraient être associés aux mutations du gène p53, qui sont assez fréquentes dans les tumeurs de la tête et du cou¹. Il serait donc indiqué d'étudier le mécanisme moléculaire dans l'étiologie de la leucoplasie chez les patients diabétiques.

Certaines composantes de la chique de bétel peuvent avoir une incidence sur l'immunité à médiation cellulaire¹⁵. Chez les patients diabétiques, la fonction des lymphocytes T et l'immunité à médiation cellulaire sont altérées⁴. La diminution de l'immunité chez les patients diabétiques pourrait donc faciliter l'action des cancérigènes. Il pourrait également y avoir microangiopathie¹⁶ des tissus gingivaux causant une hypoxie tissulaire et une diminution de l'apport sanguin ce qui, combiné à l'altération de l'immunité à médiation cellulaire, pourrait contribuer à l'apparition du cancer de la bouche.

Enfin, des facteurs de risque communs pourraient aussi expliquer une association positive entre le diabète sucré et les lésions précancéreuses. Tous 2 sont en effet associés à une survenue tardive, ainsi qu'à un régime alimentaire riche en matières grasses et en énergie mais pauvres en fibres¹. La consommation accrue de graisses saturées augmente le risque de diabète sucré et, selon de récentes données, elle augmenterait également le risque de cancer de la bouche¹⁷. Des études plus approfondies devront toutefois être menées pour établir un lien significatif entre le diabète sucré et le cancer de la bouche, car ces premiers résultats pourraient n'être que coïncidence.

En conclusion, les diabétiques qui fument et qui consomment de l'alcool pourraient constituer un groupe à risque

relativement élevé de leucoplasie buccale, bien que d'autres recherches devront être menées pour recueillir des données épidémiologiques et déterminer les mécanismes en cause. D'ici là, les dentistes doivent faire un dépistage de tous les patients adultes et porter davantage attention aux gencives et à la muqueuse buccale des patients diabétiques. Une surveillance accrue et un meilleur dépistage de la part des dentistes faciliteront certainement la recherche dans ce domaine. ❖

L'AUTEUR

Le Dr Auluck est professeur adjoint au département de médecine buccale et de radiologie du Collège des sciences dentaires de Manipal à Mangalore.

Écrire au : Dr Ajit Auluck, Département de médecine buccale et de radiologie, Collège des sciences dentaires de Manipal, rue Light House Hill, Mangalore-575001, Inde.

Les vues exprimées sont celle de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement les opinions et les politiques officielles de l'Association dentaire canadienne.

Cet article a été révisé par des pairs.

Références

- Dikshit RP, Ramdas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and premalignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer* 2006; 118(2):453-7.
- Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care* 2004; 27(3):770-4.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, and other. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl):1085-93.
- Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):3-12.
- Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas G Jr. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(8):364-6.
- Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004; 40(2):158-63.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1):8-31.
- Auluck A, Pai KM. Interprétations bonnes ou mauvaises de la leucoplasie. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(4):237-8.
- Auluck A, Pai KM. Oral cancer risk in diabetic patients. *Dent Update* 2005; 32(2):114-5.
- Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14(6):431-58.
- Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis — a perigenetic pathway. *Ailment Pharmacol Ther* 2003; 18(Suppl 1):82-9.
- Seril DN, Liao J, Yang GY, Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24(3):353-62.
- Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, and other. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347(8999):444-5.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8):579-91.
- Chang MC, Chiang CP, Lin CL, Lee JJ, Hahn LJ, Jeng JH. Cell-mediated immunity and head and neck cancer: with special emphasis on betel quid chewing habit. *Oral Oncol* 2005; 41(8):757-75. Epub 2005; Apr 14.
- Seppala B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997; 68(12):1237-45.
- Franceschi S, Levi F, Conti E, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, and others. Energy intake and dietary pattern in cancer of the oral cavity and pharynx. *Cancer Causes Control* 1999; 10(5):439-44.