

Retentissement de la microangiopathie sur la muqueuse orale des patients diabétiques de type 1

F. LARBI ⁽¹⁾, TK. M'HAMSADJI ⁽²⁾, Kh. BOUZID BENDISARI ⁽³⁾, R. LATTAFI ⁽¹⁾ ;

(1) Service de Pathologie et Chirurgie Buccales, Centre Hospitalo-Universitaire Issad Hassani, Beni Messous, Alger,

(2) Activité libérale,

(3) A la retraite.



Résumé

Introduction : Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique dégénérative dont les répercussions sur la cavité orale sont actuellement connues. Le travail présenté dans cet article est un extrait d'un sujet de thèse qui traite des manifestations orales du patient diabétique de type 1. L'objectif de ce travail est de rechercher une atteinte vasculaire muqueuse, en l'occurrence la microangiopathie diabétique et ceci grâce à des biopsies réalisées au niveau de la muqueuse orale des patients diabétiques de type 1. **Matériel et méthodes :** Trente des 100 patients retenus ont accepté de participer à l'étape de la biopsie muqueuse. Les critères de sélection sont l'âge des patients, l'ancienneté et la qualité du contrôle du diabète et la rétinopathie diabétique. **Résultats :** Les résultats histologiques obtenus ont montré la présence de la microangiopathie dans 50 % des cas. Plusieurs autres changements siégeant au niveau du chorion, de l'épithélium et de la membrane basale ont été observés. Le croisement entre les résultats de la biopsie et les différentes variables du diabète n'a pas donné de résultats probants. **Conclusion :** La muqueuse orale du patient diabétique de type 1 est soumise à des changements. La microangiopathie est présente, néanmoins les résultats des tests statistiques ne sont pas significatifs par rapport à la taille de l'échantillon.

>>> **Mots-clés :**

Diabète de type 1, microangiopathie, muqueuse orale, chorion.

Abstract

Type 1 diabetes is a chronic degenerative autoimmune disease whose effects on the oral cavity are now known. The work presented here is an excerpt from a thesis topic dealing with the oral manifestations of type 1 diabetic patients. This part aims to investigate mucosal vascular involvement, specifically diabetic microangiopathy, through biopsies performed on the oral mucosa of type 1 diabetic patients. **Materials and Methods:** Thirty out of 100 selected patients agreed to participate in the mucosal biopsy stage. Selection criteria include patient age, duration and quality of diabetes control, and diabetic retinopathy. **Results:** Histological results showed the presence of microangiopathy in half of the sample. Several other changes in the chorion, epithelium, and basement membrane were observed. Fifty percent of patients had microangiopathy, but the correlation between biopsy results and various diabetes variables did not yield conclusive results.

Conclusion: The oral mucosa of type 1 diabetic patients undergoes changes. Microangiopathy is present; however, statistical test results are not significant due to the sample size.

>>> **Keywords :**

Type 1 diabetes, microangiopathy, oral mucosa, chorion.

Introduction [1, 2, 3, 4, 5]

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique auto-immune due à la destruction des cellules β de Langerhans par des anticorps. Le pancréas ne produit plus l'insuline indispensable à la survie, il faut donc l'apporter par voie exogène. Le DT1 est plus fréquent chez l'enfant, l'adolescent de moins de 20 ans et l'adulte jeune de moins de 40 ans. Il représente environ 10 % des cas de diabète. En Algérie, 15 % des diabétiques de moins de 30 ans sont atteints de diabète de type 1. Il est reconnu que cette forme de diabète expose particulièrement aux complications métaboliques et l'hyperglycémie chronique en est le seul facteur causal. Elle est perçue comme une agression aiguë et répétée sur le métabolisme cellulaire et est responsable de l'accumulation des produits de la glycation sur les parois vasculaires, qui se trouvent alors épaissies et dont la perméabilité est modifiée. Il en résulte des microangiopathies (MAP) et des macroangiopathies. La MAP touche les artérioles, les veinules et les capillaires de moins de 30 micromètres de diamètre. Elle est diffuse dans tout l'organisme et constitue un signe spécifique du diabète. Il existe une forte corrélation entre la survenue de la MAP, la durée du diabète et le niveau de l'hyperglycémie.

L'agression cellulaire subie par l'hyperglycémie chronique est responsable de modifications moléculaires et tissulaires irréversibles qui entraînent une perturbation des échanges entre le sang et les tissus. Ces perturbations se manifestent par une augmentation ou une diminution du débit capillaire en fonction de la gravité de l'hyperglycémie, ainsi que par une augmentation de la pression et de la perméabilité capillaires. Sur le plan histologique, la MAP se traduit par un épaississement de la membrane basale avec hyalinisation et dépôts de glycoprotéines, ainsi que par une raréfaction puis une disparition des péricytes et une prolifération des cellules endothéliales. A toutes ces anomalies pariétales vasculaires, s'ajoutent des modifications hémodynamiques importantes à l'intérieur des capillaires ; les péricytes deviennent moins déformables, le facteur VIII est augmenté,

le facteur VII est activé, les plaquettes sanguines présentent une hyperagréabilité et le fibrinogène et le fibrinopeptide A sont augmentés. Tous ces changements favorisent une hypercoagulabilité sanguine qui entraîne la formation de microthromboses capillaires et des ischémies d'aval dans les organes irrigués.

Le but de cette étude est de rechercher la MAP au niveau de la muqueuse orale des patients diabétiques de type 1 à travers une étude histologique réalisée sur la base de prélèvements muqueux. Une relation entre la MAP et les variables du DT1 sera également étudiée.

Matériel et méthodes

L'étude générale du travail de thèse s'est déroulée sur une période de 3 ans. Cent patients diabétiques de type 1 ont été retenus sur les 145 patients recrutés. Parmi ceux-ci, seuls 38 patients ont accepté de participer à l'étape de la biopsie (19 hommes et 19 femmes). Ces biopsies ont par la suite été classées en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète et de la qualité de l'équilibre diabétique (HbA1c). La répartition des patients est rapportée dans les Tableaux 1, 2 et 3. Tous les patients ont présenté un bilan ophtalmologique (fond d'œil, angiographie au besoin), réalisé 6 mois avant la biopsie ou 6 mois après cette dernière, afin de détecter une atteinte rétinienne, témoin de la présence d'une MAP oculaire.

Le prélèvement muqueux a été réalisé au niveau de la zone molaire mandibulaire droite ou gauche en raison de sa richesse vasculaire et de son accessibilité clinique. L'incision est faite sous anesthésie locale, en quartier d'orange, prenant la gencive attachée et la muqueuse alvéolaire dans le sens de la longueur. La pièce recueillie est placée dans du formol à 10 %. Les examens histologiques sont réalisés au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalo-Universitaire Issad Hassani, Beni Messous. Chaque pièce est fixée, déshydratée, éclaircie, incluse, coupée et colorée selon le protocole classique. La lecture est faite au microscope optique à différents grossissements. Tous les patients ont signé un consentement éclairé pour participer à cette étude.

Tableau 1 : Répartition des cas biopsiés selon les classes d'âge.

Classe d'âge	[18 - 19]	[20 - 29]	[30 - 39]	[40 - 49]	[50]	Total
N	3	20	13	1	1	38

Tableau 2 : Répartition des cas biopsiés selon les classes d'ancienneté du diabète.

Classe d'ancienneté	[1 - 4]	[5 - 9]	[10 - 14]	[15 - 19]	[20 - 24]	[25 - 29]	[30 et +]	Total
N	6	9	5	9	6	3	0	38

Tableau 3 : Répartition des cas biopsiés selon l'HbA1c.

HbA1c	<7%	7-8%	8%	Total
N	3	27	13	38

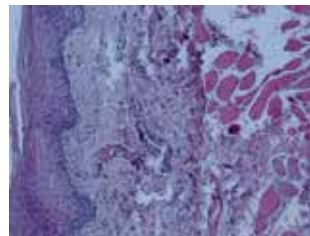
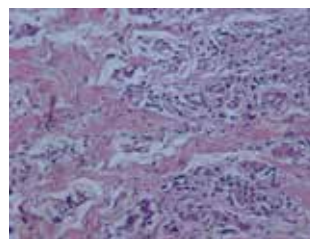
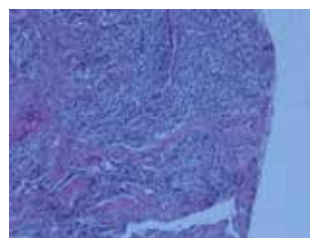
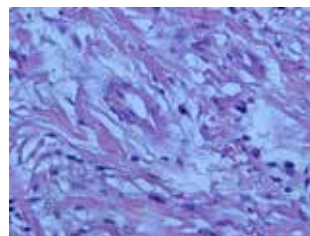
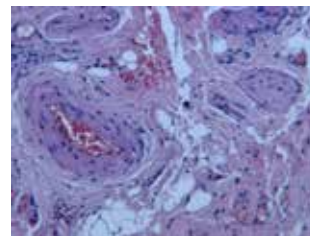
Tableau 4 : Etude de la MAP sur différents sites de biopsie.

Auteurs	Race	Site de biopsie
Siperstein et al. [25]	Homme	Muscle
Joseph et Keene [10]	Homme	Gencive
Victoriano et al. [26]	Homme	Muscle
Lin et al. [27]	Homme	Gencive
Ravid et al. [28]	Homme	Muscle
Sosenko et al. [29]	Homme	Muscle
Yasuda et al. [30]	Singe	Muqueuse gastrique
Berkane [31]	Homme	Gencive
Nakamura et al. [14]	Rat	Pancréas
Arrieta-Blanco et al. [8]	Homme	Gencive
Gül et Özsoy [22]	Rat	Gencive
Balakhonov et al. [32]	Homme	Muqueuse buccale
Silva et al. [33]	Rat	Gencive
Yasuda et al. [34]	Rat	Gencive

Résultats

A- Résultats histologiques

Les résultats de l'examen histologique des différents prélèvements ont révélé la présence de changements au niveau de l'épithélium, de la membrane basale et du chorion. Au niveau de l'épithélium, il a été observé une hypertrophie ou une atrophie de la structure épithéliale (Figure 1) ainsi que la présence d'une inflammation allant de modérée à importante (Figure 2). Les atteintes du chorion se sont traduites par un épaissement de l'endothélium, un rétrécissement de la lumière vasculaire, la présence d'un état inflammatoire modéré à important (vasculite) ainsi que la présence d'un granulome inflammatoire (Figure 3). La MAP est constituée d'une fibrose ou d'une hyalinose de la paroi vasculaire en position sous-endothéliale, d'épaisseur variable, le plus souvent peu intense (Figures 4 - 9). Les cellules inflammatoires retrouvées sont de type mononucléé (Figure 10) ; il s'agit de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes. Ces derniers sont les plus rares. La recherche de lésions endothéliales est difficile à retrouver en microscopie optique. Cependant, il y a une turgescence de cellules endothéliales vers la lumière capillaire avec une double couche de cellules.

**Figure 1 :** HE X 20, atrophie de la muqueuse.**Figure 2 :** HE X 20, inflammation intense, fibrose du chorion.**Figure 3 :** HE X 10, granulome inflammatoire.**Figure 4 :** HE X 40, MAP et fibrose hyaline vasculaire.**Figure 5 :** HE X 20, MAP, fibrose pariétale, vaisseau à lumière réduite, fibroblastes.

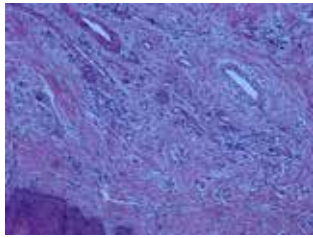


Figure 6 : HE X 10, MAP et œdème du chorion.

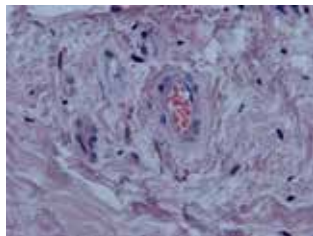


Figure 7 : HE X 20, MAP, fibrose pariétale, vaisseau normal.

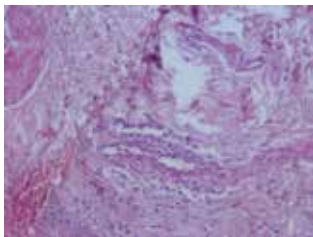


Figure 8 : HE X 40, MAP, cellules inflammatoires mononucléées périvasculaires.

B- Résultats statistiques

Les résultats statistiques ont montré 21 prélèvements (55 %) avec au moins une anomalie touchant l'une des couches de la muqueuse orale, tandis que les 17 autres (45 %) n'ont présenté aucune anomalie (X^2 corrigé = 0,84, ddl = 1, $p = 0,35$, différence non significative). Les anomalies de la muqueuse orale se répartissent comme suit :

- Atteinte du chorion : 21 cas dont 19 présentent une MAP ;
- Atteinte de l'épithélium : 19 cas ;
- Atteinte de la membrane basale : 10 cas ;
- Atteinte des 3 couches de la muqueuse buccale : 10 cas ;
- Atteinte de l'épithélium et du chorion : 10 cas.

La MAP s'accompagne de plusieurs phénomènes. L'inflammation est observée dans 19 cas. Elle est dispersée au niveau du chorion superficiel, plus rarement en position

périvasculaire. Elle est plutôt modérée dans 16 cas. Trois cas présentent un granulome inflammatoire, avec fibrose dans un seul cas. Une atrophie de l'épithélium est notée dans 7 cas avec une kératinisation partielle dans 3 cas. Une hyperplasie épithéliale est observée dans 12 cas avec métaplasie épidermoïde dans 2 cas.

Discussion

Depuis la fin des années 40, plusieurs auteurs se sont intéressés à la MAP diabétique en dehors de son atteinte rétinienne et glomérulaire [6]. Ces auteurs pensent que la MAP diabétique peut toucher différentes autres parties de l'organisme et qu'elle peut même être présente chez les prédiabétiques. Ray en 1948, a été le premier à s'intéresser au sujet ; il a réalisé 30 biopsies chez 30 patients diabétiques âgés entre 10 et 71 ans et les résultats ont montré des changements chez la majorité des patients [in 7]. Ces changements s'expriment principalement par un épaississement et une hyalinisation de la paroi vasculaire. Plusieurs autres travaux, réalisés aussi bien sur l'homme que sur l'animal de laboratoire, ont confirmé l'atteinte vasculaire en dehors des yeux et des reins chez les diabétiques (Tableau 4). Même si certains auteurs ne rapportent aucune différence histologique entre la gencive des diabétiques et celles des témoins sains, ils soulignent néanmoins la présence d'épaississement vasculaire plus fréquent, particulièrement chez les diabétiques de type 2 comparés aux diabétiques de type 1 [8]. Dans cette étude, l'analyse histopathologique réalisée sur les prélèvements de la muqueuse des diabétiques de type 1 met en évidence la présence de changements au niveau du chorion ; ces changements se manifestent principalement par un épaississement et une hyalinisation de la paroi vasculaire tels qu'ils sont décrits dans la littérature. Ils traduisent la MAP chez 50 % des patients (19 patients sur 38). Le terme de vascularite est préféré à celui de MAP par nos confrères anatomopathologistes qui ont réalisé la lecture des pièces biopsiées.

Il faut souligner que les résultats des études sur les changements vasculaires chez les diabétiques, en dehors de leur localisation oculaire et rénale, suscitent discussion ; même si les auteurs ne remettent pas en question l'existence de ces changements vasculaires au niveau de la muqueuse orale, ils rappellent toute fois qu'ils ne sont pas constants chez tous les diabétiques [7,9] ou qu'ils ne touchent pas nécessairement tous les petits vaisseaux dans un même tissu prélevé [7,10]. Ceci est corroboré dans notre étude, nous avons observé une MAP chez la moitié des diabétiques de type 1 ainsi que l'association de vaisseaux sains et de vaisseaux altérés sur une même biopsie (Figure 9). Le Tableau 5 rapporte le résultat des biopsies enregistré par différents auteurs internationaux.

Tableau 5 : Effectifs de biopsie réalisés par différents auteurs et taux de MAP.

Auteurs	Biopsie	MAP
Siperstein et al.	51	98 %
Joseph et Keene	12	11
Victoriano et al.	20	17
Lin et al.	9	Majorité
Ravid et al.	9	100 %
Nakamura et al.	15	100 %
Arrieta Blanco et al.	46	6
Gül et al.	22	20
Yasuda et al.	47	Fréquente

Par ailleurs, on pense que ces changements vasculaires sont pathognomoniques de la maladie diabétique et seraient donc une expression primaire de la MAP diabétique^[11], mieux encore, un facteur de risque de développer une rétinopathie chez les diabétiques^[12]. Certains auteurs proposent même la biopsie gingivale comme un complément de diagnostic chez les personnes présentant un état de prédiabète^[6, 11, 13, 14]. Dans la littérature internationale, peu d'études traitent du lien entre les variables du diabète et la MAP gingivale. Les auteurs semblent s'intéresser beaucoup plus à l'étude morphologique du tissu conjonctif et à la physiopathologie des changements vasculaires. Des études expérimentales réalisées sur les muscles ou la peau ont mis en évidence une diminution de l'épaississement de la membrane vasculaire musculaire en rapport avec l'amélioration de la qualité de l'équilibre^[15, 16, 17] et même une stabilisation de la rétinopathie diabétique chez ces mêmes patients^[16, 17]. Il semblerait par ailleurs que l'ancienneté du diabète serait responsable de l'épaississement vasculaire observé à différents niveaux de l'organisme^[14, 18, 19, 20]. Une étude expérimentale réalisée sur le muscle gastrique de singes diabétiques a montré que l'épaississement vasculaire est en rapport avec non seulement la sévérité de l'hyperglycémie chronique, mais aussi avec l'ancienneté du diabète^[21]. Même si le nombre de biopsies sur lesquelles la MAP a été identifiée soit réduit (19 patients seulement), nous avons tenté de rechercher un lien entre celle-ci et les variables du diabète (ancienneté, équilibre, présence de rétinopathie); bien que les tests statistiques n'aient pas donné de résultats significatifs (X2 corrigé 2,25, p=0,32, ddl 12) et même si d'autres travaux n'aient pas identifié ce lien^[6], il est actuellement clair que l'épaississement vasculaire soit directement responsable de l'augmentation de la perméa-

bilité vasculaire et des changements hémodynamiques qui empêchent les échanges tissulaires en oxygène^[11, 14, 22, 23] chez les patients diabétiques. Cet épaississement vasculaire est le résultat de l'accumulation des produits de glycation avancée AGE suite à l'hyperglycémie chronique^[11, 14, 22, 23, 24]. Ces phénomènes entraînent un trouble de la trophicité tissulaire responsable de l'apparition de certaines manifestations cliniques de la muqueuse orale chez ces mêmes patients diabétiques^[24]. Plusieurs auteurs proposent la biopsie musculaire comme élément pouvant jouer un rôle dans le diagnostic précoce de la microangiopathie diabétique^[15, 16, 17], la biopsie de la muqueuse orale pourrait apporter sa contribution vue son accessibilité.

Conclusion

La taille de l'échantillon sur lequel nous avons travaillé ne nous a pas permis de tirer des conclusions statistiques probantes. Mais les résultats histologiques ont montré que des changements vasculaires sont bien présents sur la muqueuse orale des patients diabétiques de type 1. Ces changements histologiques touchant le chorion sont les mêmes que ceux rapportés dans la littérature internationale. L'épithélium et la membrane basale sont également concernés par des changements. La biopsie muqueuse pourrait alors avoir sa place dans l'étude de la MAP chez les diabétiques. Il serait donc intéressant d'élargir la taille de l'échantillon, en incluant les deux types de diabète, afin de mieux appréhender la relation entre les changements vasculaires et les différentes variables du diabète mais aussi, étudier l'influence de ces changements vasculaires sur les manifestations orales du diabète, particulièrement sur la maladie parodontale, reconnue comme sixième complication du diabète.

Date de soumission

14 mai 2024.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. Perlemutier L, Sélam JL, Collin de L'Hortet, G. Histoire et actualités. Diabète et maladies métaboliques, Abrégés. 4e édition Masson 2003 ; 1 : 1-5.
2. Grimaldi A, Timsit J. Physiopathologie du diabète de type 1. Les diabètes comprendre pour traiter. Ed. Medic. Internat. 1995. 4 ; 54-85.
3. Khalfa S. Le diabète de type 1, les aspects cliniques du diabète sucré ; 2002-2003.
4. Grimaldi A, Dumont N. Physiologie de la microangiopathie diabétique. In Grimaldi A. Les diabètes comprendre pour traiter. Ed. Medic. Intern ; 1993 ; 18 ; 250-264.
5. Perlemutier L. La microangiopathie. In Diabète et maladies métaboliques ; 12 ; 207-213.