

Evolution du CA19.9 après greffe d'îlots pancréatiques

K Benomar¹, F Defrance¹, C Leroy¹, J Kerr Conte², C Noël³, F Pattou⁴, P Pigny⁵, MC Vantyghem¹

¹ Service d'Endocrinologie-Diabétologie- Métabolisme CHRU de Lille, ² Biothérapies du Diabète Inserm U859 Université Lille 2 CHRU Lille, ³ Service de Néphrologie CHRU de Lille, ⁴ Service de Chirurgie Endocrinienne CHRU de Lille, ⁵ Laboratoire de Biochimie Hormonologie CHRU de Lille

Introduction

L'antigène carbohydre CA19.9 est une glycoprotéine circulante de type mucine, témoin de la prolifération de cellules canalaire digestives, surtout utilisé dans le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique (PDAC). Sa valeur est incertaine à cause de sa faible spécificité. En effet, il augmente également en cas de déséquilibre glycémique¹ et dans un certain nombre de pathologies bénignes telles que les cholestases, atteintes du tractus digestif, insuffisance rénale et fibrose.

Lors de la greffe d'îlots, les préparations injectées ne sont pas exemptes de cellules canalaire dont le CA19.9 pourrait constituer un marqueur à la fois histologique et plasmatique. Le devenir de ces cellules canalaire est mal connu. Sont-elles détruites? S'implantent-elles et sont-elles capables d'une néogenèse β pancréatique? Ont-elles un effet favorable sur les cellules β en recréant un environnement favorable à leur implantation? Peuvent-elles être à l'origine d'une tumorigenèse comme cela avait été signalé dans un modèle animal de greffe d'îlots²? Le but de ce travail était d'évaluer les variations du CA19.9 après greffe d'îlots pancréatiques.

Patients et Méthodes

A partir d'une série monocentrique de 32 patients adultes diabétiques de type 1 depuis en moyenne 30 ans greffés d'îlots entre 2003 et 2013, avec une médiane de suivi de 5 ans au CHRU de Lille, nous avons évalué la cinétique du CA19.9 les 5 premières années suivant la greffe et avons analysé les facteurs déterminants sa variation.

Notre population est divisée en deux groupes. Le premier a bénéficié d'une greffe d'îlots après une greffe rénale (IAK; 41% des patients) et le second a reçu une greffe d'îlots seuls (ITA; 59% des patients) (Figure 1). Les caractéristiques des patients selon leur appartenance aux groupe 1 (IAK) ou 2 (ITA) sont résumées sur le tableau 1.

L'augmentation du CA19.9 est définie par une valeur > 36 alors qu'elle était normale en prégreffe.

Nous avons comparé les médianes de CA19.9 1) avant greffe entre les groupes ITA et IAK, 2) après greffe annuellement jusqu'à 5 ans entre ces 2 groupes, 3) avant et annuellement après greffe dans les groupes ITA et IAK ainsi que chez l'ensemble des patients et 4) corrélé chez les IAK d'une part, les ITA d'autre part, le CA19.9 correspondant à chaque année post-greffe aux paramètres rénaux, métaboliques, immunologiques, hépatiques biologiques, au fibroscan, au nombre d'îlots reçus par patient, à la pureté et la viabilité des îlots correspondant.

Résultats

Avant greffe, les valeurs du CA19.9 sont significativement plus élevées dans le groupe IAK comparativement au groupe ITA ($p=0,005$) (Figure 2a).

La comparaison des dosages réalisés 1, 2, 3, 4 et 5 ans après greffe entre les 2 groupes ne retrouve aucune différence.

La moyenne et les médianes du CA19.9 1, 2, 3, 4 et 5 ans post-greffe ne diffèrent pas des valeurs pré-greffe dans les groupes IAK et ITA ou chez l'ensemble des patients (IAK+ITA).

En revanche, le CA19.9 augmente individuellement chez 30,8% des patients greffés dans le groupe 1 et 38,8% du groupe 2 durant le suivi (Figure 2b). Ce pourcentage d'augmentation du CA19.9 ne diffère pas entre les ITA et les IAK.

Dans le groupe IAK, les paramètres significativement corrélés au CA19.9 à 5 ans sont les concentrations plasmatiques de sirolimus ($p=0,006$) et le taux de pureté des îlots ($p=0,00002$) au moment de la greffe, avec une tendance pour le β score ($p=0,08$). Dans le groupe ITA, les facteurs de corrélation significatifs à 5 ans sont le taux de pureté ($p=0,00017$) et de viabilité des îlots ($p=0,002$).

Discussion

La différence de CA19.9 avant greffe entre les groupes ITA et IAK pourrait être liée à un déséquilibre glycémique, une réduction néphronique³ entraînant un défaut de catabolisme, une fibrose hépatique favorisée par une Nash ou une prolifération des canaux du pancréas en place sous l'effet des immunosuppresseurs. En effet, la médiane de créatinine était significativement plus élevée dans le groupe IAK avant greffe. Cette différence des valeurs du CA19.9 disparaît après greffe, laissant penser que les immunosuppresseurs ne sont pas étrangers à cette différence.

En revanche, les valeurs de CA19.9 post-greffe augmentent chez le tiers des patients quelque soit leur groupe d'appartenance atteignant quelquefois des valeurs 10 fois plus élevées que les valeurs basales en prégreffe sans aucun stigmate clinique ni morphologique de maladie pancréatique exocrine et malgré l'amélioration de l'équilibre glycémique, la stabilité de la fonction rénale, l'absence de fibrose objectivée par le fibroscan hépatique.

Le paramètre le plus constamment corrélé à l'augmentation du CA19.9 correspond à la pureté des îlots avec une tendance pour le β score. Autrement dit, plus les préparations greffées comportent de cellules canalaire (plus la pureté est faible), plus le CA19.9 est élevé et meilleure est la fonction du greffon appréciée par le β score. Ces résultats plaident en faveur d'un lien entre le CA19.9 et la présence d'une quantité importante de cellules canalaire dans la préparation initiale qui pourrait être responsable d'une néogenèse et possiblement favorisée par le sirolimus à faible dose. Par ailleurs l'impureté des îlots, par le biais des cellules canalaire associées aux îlots endocrines greffées, pourrait avoir un effet favorable sur les cellules β en recréant un environnement favorable à leur implantation.

Il est important de noter que cette ascension du CA19.9 après la greffe n'est pas corrélée avec une éventuelle fibrose hépatique ou avec une tumorigenèse hépatique évaluée par l'alpha foetoprotéine et l'IRM hépatique même à long terme permettant de considérer le foie comme un siège de greffe sûr pour les îlots endocrines.

Conclusion

Le CA19.9 est un motif glycanique porté par les glycoprotéines ou les glycolipides utilisé en routine comme marqueur des pathologies pancréatiques. Ce travail met en évidence

- Une ascension du CA19.9 chez 1/3 des patients après greffe d'îlots.

- Essentiellement corrélé à la pureté des îlots.

- Avec une tendance à un meilleur résultat de greffe évalué par le β score chez ces patients suggérant que la présence de cellules canalaire dans les préparations insulaires pourrait avoir un effet bénéfique par le biais de facteurs d'environnement ou d'une néogenèse qui reste à démontrer.

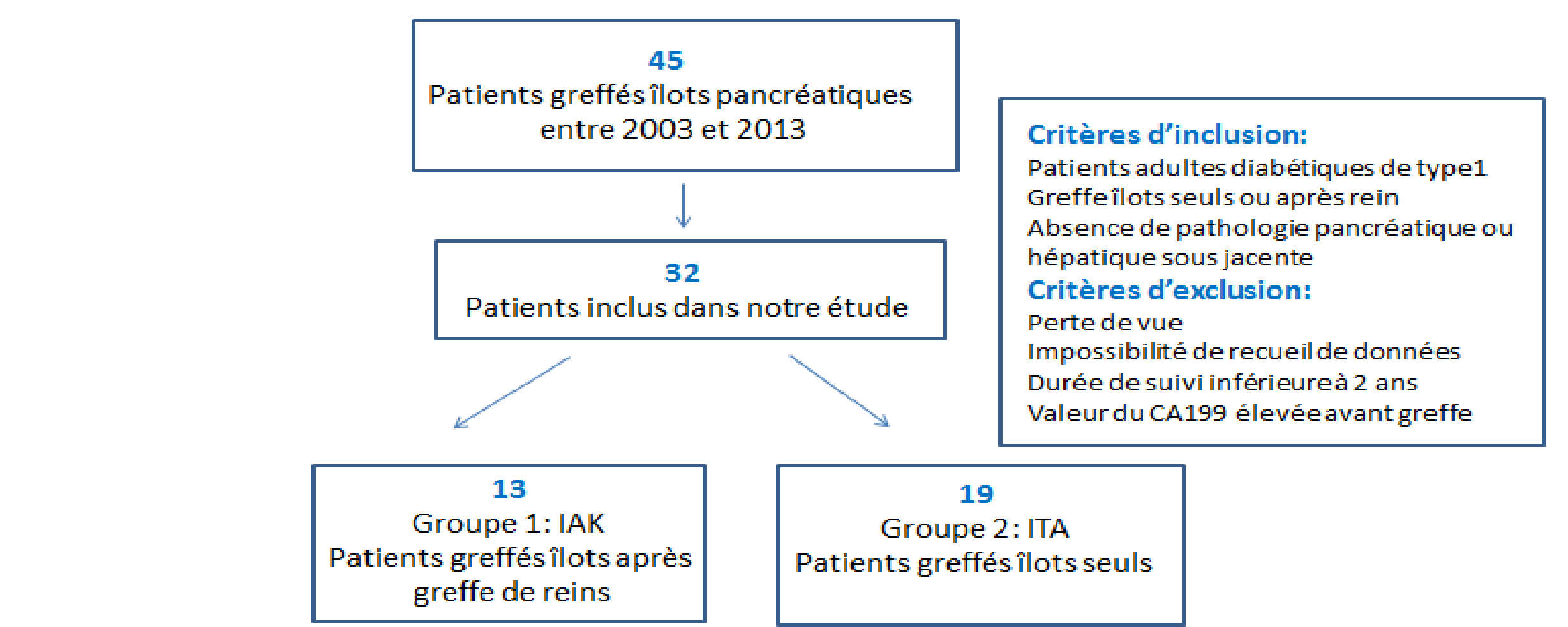


Figure 1. Flow Chart de l'étude.

	Groupe 1: IAK	Groupe 2: ITA
Age médian au moment de la greffe (ans)	45 [36-60]	47 [31-58]
Durée médiane du diabète au moment de la greffe (ans)	31 [20-43]	28 [7-54]
Sexe F/H	7/6	8/11
Suivi médian (ans)	7 [3-11]	8 [3-11]
Valeur médiane du CA199 en prégreffe	20,5 [9,9-29,4]	11,1 [5-29,1]
Valeur médiane du CA199 en postgreffe	21,85 [5-172]	23 [2-355]
Nombre de patients avec élévation du CA199 en post greffe	4	7
Décès	0	0

Tableau 1. Caractéristiques des patients greffés d'îlots après rein (IAK) ou d'îlots seuls (ITA)

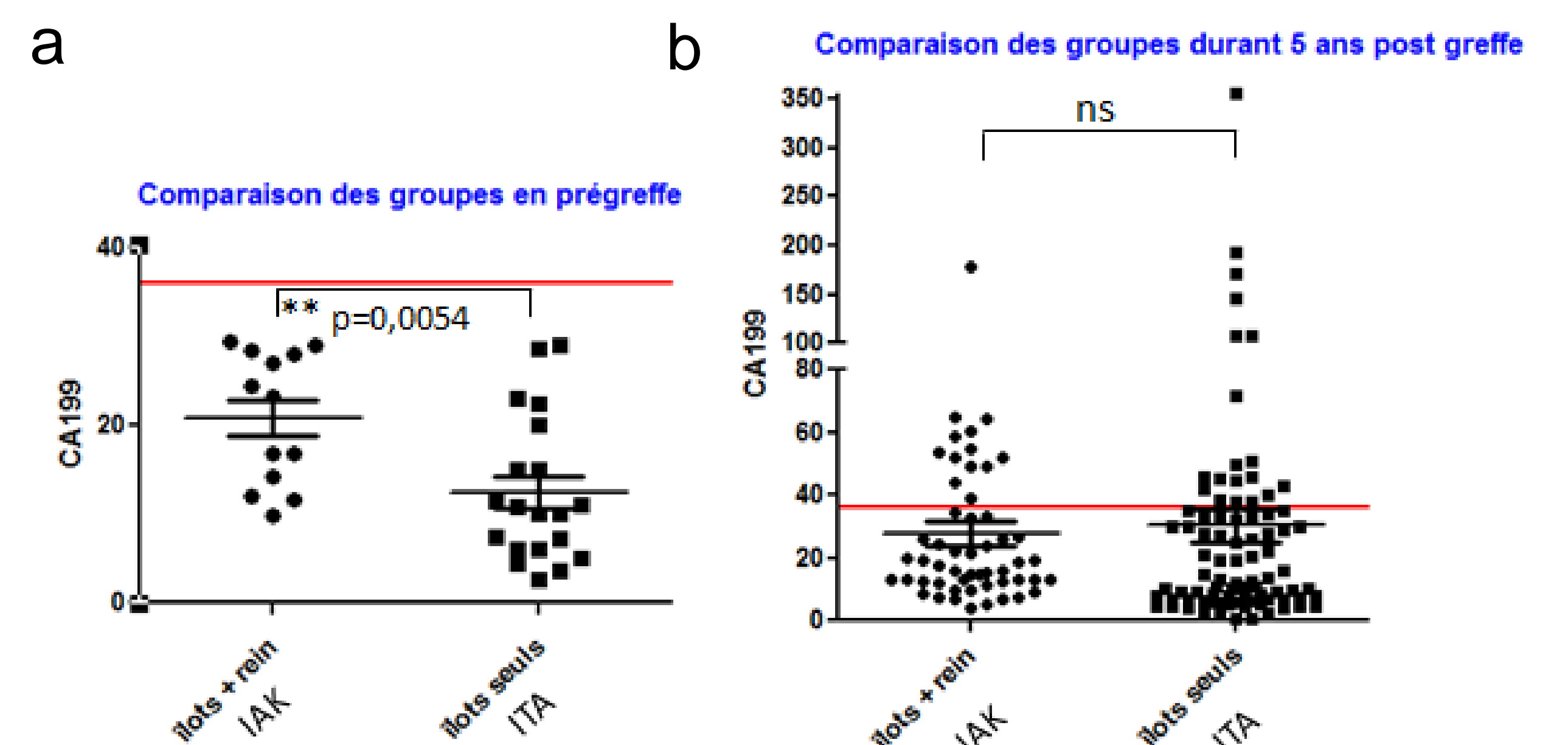


Figure 2. (a) Comparaison des valeurs du CA19.9 en prégreffe dans le groupe IAK et ITA. (b) Comparaison des valeurs du CA19.9 durant les 5 ans suivant la greffe dans les groupes IAK et ITA.

Facteurs de corrélation des valeurs du CA199 en postgreffe dans le groupe IAK

	CA199	P value
Durée du diabète	0,061	0,660
HbA1c	0,031	0,826
Glycémie moyenne	-0,174	0,214
Créatinine	-0,229	0,122
IMC	0,084	0,544
Nombre de greffes	0,152	0,271
Taux de sirolimus	0,394	0,006
Taux de tacrolimus	0,071	0,625
Nombre îlots/kg	-0,204	0,140
Viabilité	-0,044	0,754
Pureté	-0,545	0,000273
TGO	0,013	0,926
TGP	0,218	0,114
gGT	0,140	0,314
PAL	-0,140	0,313
Fibroscanner	0,183	0,185
Graisse abdominale	-0,167	0,257
α FP	-0,117	0,408
β score	0,250	0,086

Facteurs de corrélation des valeurs du CA199 en postgreffe dans le groupe ITA

	CA199	P value
Durée du diabète	0,015	0,889
HbA1c	0,175	0,098
Glycémie moyenne	0,094	0,383
Créatinine	-0,081	0,461
IMC	0,075	0,423
Nombre de greffes	-0,002	0,988
Taux de sirolimus	0,089	0,452
Taux de tacrolimus	0,082	0,481
Nombre îlots/kg	0,101	0,345
Viabilité	0,323	0,002
Pureté	-0,386	0,000174
TGO	0,263	0,062
TGP	0,191	0,073
gGT	0,153	0,141
PAL	0,135	0,205
Fibroscanner	0,020	0,851
Graisse abdominale	-0,188	0,095
α FP	-0,049	0,647
β score	0,127	0,240

Figure 3. analyse statistique des facteurs de corrélation du CA199 à 5 ans en postgreffe dans le groupe IAK et ITA.

[1] J Murai et al. Study on the mechanism causing elevation of serum CA19.9 levels in diabetic patients. Endoc Journal 2013.

[2] M El Ghamari et al. Islets cells contribute to pancreatic carcinogenesis in an animal model. Pancreas 2011.

[3] X Yu et al. Effect of renal function and hemodialysis on the serum tumor markers in patients with chronic kidney disease. Front Med China 2007.