

AC ANTI-GAD 65

DEFINITION

Les anticorps anti-GAD 65 sont des auto-anticorps dirigés contre la glutamate décarboxylase des cellules β des îlots de Langerhans. Cette enzyme catalyse la transformation du glutamate en acide gamma-amino-butyrique (GABA). La GAD 65 est une des deux isoformes principales de cette enzyme. La GAD 65 est exprimée dans le cerveau humain et dans le pancréas humain, où elle est principalement retrouvée dans les cellules β des îlots de Langerhans.

Synonymes : Anticorps *anti-glutamic acid decarboxylase* ; anticorps anti-glutamate décarboxylase ou anti-décarboxylase de l'acide glutamique.

BIOPATHOLOGIE

Le diabète de type 1 (DT1) de type « auto-immun » commence par une destruction progressive des îlots pancréatiques où l'insuline est produite (cellules beta langerhansiennes). Parmi les facteurs qui seraient à l'origine de ce conflit auto-immun, on trouve une prédisposition innée (HLA) et une probable pancréatite d'origine virale (Coxsackie virus). Cette forme de DT1 est associée à des auto-anticorps anti-cellules pancréatiques ou dirigés contre des produits de sécrétion de ces cellules. Parmi eux, les auto-anticorps anti-GAD sont parfois détectables 8 ans avant la forme symptomatologique du DT1.

Les auto-anticorps anti-GAD sont dirigés contre des épitopes conformationnels de la GAD 65, au niveau du domaine central et du domaine C-terminal qui partage une homologie de structure avec une séquence de la protéine P2-C du virus Coxsackie B. Ils sont présents au moment du diagnostic de 50 à 70 % des nouveaux DT1 et chez 2 % de la population générale. Leur prévalence est plus importante dans les tranches d'âges les plus élevées et chez les sujets HLA-DR3. Des auto-anticorps anti-GAD sont également détectés dans 80 % des cas d'une maladie neurologique spastique, le *stiff man syndrome* (syndrome de l'homme raide) ou *stiff person syndrome* (cette dénomination a été secondairement proposée car la maladie atteint autant les femmes que les hommes), caractérisée par une rigidité musculaire, des spasmes douloureux et des crampes. Il s'agit dans ce cas d'anticorps dirigés contre des épitopes linéaires communs aux deux isoformes GAD 65 et 67, d'où une réactivité croisée lors des tests.

INDICATIONS DU DOSAGE

La détection d'auto-anticorps associés au DT1 permet d'estimer le risque d'apparition d'un DT1 dans une population de sujets à risque, principalement les apparentés au premier degré d'un individu atteint de DT1, et chez les patients affectés par une poly-endocrinopathie auto-immune. Ce dépistage associe la détection des marqueurs immunologiques (anti-GAD, anti-îlots de Langerhans, anti-IA2, anti-insuline), celle des marqueurs génétiques (recherche du degré d'homologie HLA DR Q α et β avec les membres de la famille atteints) et la mesure des capacités insulino-sécrétrices des cellules β après hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (IV). Les patients qui constituent une population d'intérêt pour le dépistage sont :

- **les sujets à risque élevé de DT1 (apparentés au premier degré) :**
Les auto-anticorps anti-GAD sont des marqueurs prédictifs d'un diabète de type 1 ce qui permet l'instauration d'un traitement dès la phase de pré-diabète. Les anti-GAD sont, avec les anti-IA2, les deux marqueurs les plus intéressants dans cette indication. Ils sont donc utilisés en première intention, avant les anticorps anti-insuline chez les enfants et avant les anti-îlots de Langerhans chez les adultes (deuxième intention) ;
- **lors de l'apparition de signes de DT1 chez un individu sans facteur de risque de DT1, surtout chez des sujets jeunes,** la présence d'auto-anticorps antipancréatiques (GAD...) permet de confirmer l'origine auto-immune de la maladie et de rechercher d'autres endocrinopathies auto-immunes associées. Leur absence suggère une autre forme de diabète (diabète MODY, diabète secondaire, diabète d'origine mitochondriale) ;
- **les sujets présentant une hyperglycémie n'orientant pas *a priori* vers un DT1 :**
Intérêt de la recherche des auto-anticorps comme marqueurs d'étiologie auto-immune :
 - chez les sujets diabétiques de type 2 : 10 % d'entre eux ont des auto-anticorps détectables, orientant le diagnostic vers un diabète de type 1 d'évolution lente (LADA) ;
 - chez les femmes à risque de diabète gestationnel, le dépistage pourrait associer une recherche d'auto-anticorps anti-GAD. Leur présence lors du diabète gestationnel (en particulier à la délivrance), semble corrélée étroitement avec le développement ultérieur d'un DT1 chez la mère mais pas chez l'enfant ;
- **dans le cadre du bilan d'une poly-endocrinopathie auto-immune ;**

- **dans le cadre d'un bilan pré-greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans** : intérêt pronostique ;
- **dans le cadre d'un stiff man syndrome** : la recherche d'anti-GAD permet de reconnaître l'origine auto-immune de la maladie ;
- **dépistage dans la population générale** : 90 % des nouveaux cas de DT1 surviennent en l'absence de facteur de risque connu et l'intérêt d'un dépistage étendu à la population générale commence à être étudié.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Êtes-vous diabétique ou avez-vous un sujet apparenté proche atteint de diabète ? Êtes-vous traité par insuline ?

METHODES DE DOSAGE

Méthodes radio-immunologique ou immunoenzymatique.

VALEUR DE REFERENCE

Les seuils de positivité varient selon les trousse et les laboratoires.

INTERPRETATION

La prévalence des anti-GAD dans la population générale est d'environ 3 %.

Elle est de 70-90 % au moment du diagnostic de DT1.

Dans le cadre du dépistage du diabète auto-immun chez les sujets à risque, la présence de ces anticorps est fortement corrélée à celle des anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA). Ils sont détectables jusqu'à 8 ans avant l'apparition des symptômes cliniques, puis ils persistent après le début de la maladie. Chez les sujets apparentés du premier degré à un sujet diabétique de type 1, la prévalence des anti-GAD est de 5 à 13 % ; elle augmente considérablement (66 à 89 %) chez les apparentés ayant des ICA positifs (> 20 unités JFD). Cette population développe un diabète de type 1 dans 75 % des cas. Ainsi, la détection des anti-GAD augmente la valeur prédictive positive des ICA de 66 à 75 %, confirmant l'intérêt de leur recherche précoce conjointe dans cette population (*cf. tableau*).

Dans le cadre d'un bilan pré-greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans : la présence d'anticorps anti-GAD

est de moins bon pronostic (comparée à leur absence) quant au succès de la greffe.

Au cours du diabète de type 2, 10 à 15 % des patients ont des anticorps contre l'un des composants des cellules β des îlots de Langerhans (il s'agit le plus souvent d'anti-GAD).

Au cours du diabète gestationnel, l'un au moins des auto-anticorps (anti-GAD, ICA ou anti-IA2) est présent dans environ 18 % des cas et le risque de développer un diabète de type 1 dans les deux ans suivant l'accouchement est de 30 % si les anticorps sont positifs versus 2 % s'ils sont négatifs.

Dans le cadre d'un stiff man syndrome : la recherche d'anti-GAD confirme l'origine auto-immune de la maladie (80 % des cas) et permet d'éliminer une cause paranéoplasique associée à la présence d'auto-anticorps contre l'amphiphysine I. Le taux des anticorps est bien plus élevé dans cette maladie que celui observé au cours du diabète.

Sensibilité et valeur prédictive positive des marqueurs immunologiques pour le diabète (en pourcentage) d'après Verge et al. Diabetes 1996; 45 (7): 926-33.

	Sensibilité	Valeur prédictive positive à 5 ans
Anti-GAD	90	52
ICA (> 20 Unités JDF)	74	51
Anti-insuline	76	59
Anti-IA2	64	81
Anti-GAD + Anti-insuline	68	68
Anti-GAD + Anti-IA2	52	86
Anti-insuline + Anti-IA2	54	100
1 anticorps	18	15
2 anticorps	28	44
3 anticorps	52	100

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Caryl J.C., Lotton C., Boitard C., *Diabète: auto-anticorps*. In: Meyer O., Rouquette A.M., Youinou P., Autoanticorps marqueurs des maladies auto-immunes, Bmd Ed, Paris, 1999 :363-380.

■ Ongagna J.C., Sapin R., *Diabète de type 1 et auto-immunité*, Biotribune, mars 2004, n° 9:42-43.

■ Humbel R.L., *Auto-anticorps et maladies auto-immunes*, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2^e Ed, 1997 :189-197.

■ Caryl J.C., Faideau B., Lotton C., Boitard C., *Autoanticorps du diabète de type 1*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.