

AC ANTI-ÎLOTS DE LANGERHANS

DEFINITION

Les anticorps anti-îlots de Langerhans sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des cellules des îlots de Langerhans. Mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas de primate, ils ont été les premiers auto-anticorps découverts au cours du diabète et les principaux utilisés dans les enquêtes familiales pendant de nombreuses années. Ils reconnaissent plusieurs antigènes différents, généralement de toutes les cellules du pancréas β à insuline, α à glucagon, δ à somatostatine et PP à polypeptides pancréatiques.

Les anticorps anti-îlots de Langerhans sont avec les Ac anti-GAD, les Ac anti-insuline et les Ac anti-IA2, des marqueurs immunologiques du diabète auto-immun. Observés de façon isolée, ces anticorps n'ont pas une spécificité et une sensibilité suffisantes pour dépister les individus à risque de diabète. Dans la plupart des situations cliniques, il convient d'associer la recherche de deux ou trois d'entre eux.

Synonymes : *Islet Cell antibody* ou ICA.

BIOPATHOLOGIE

Le diabète de type 1 (anciennement appelé diabète insulino-dépendant) est une maladie à composante auto-immune, caractérisée par une disparition quasi totale de la sécrétion d'insuline. Il résulte d'un processus auto-immun lent et progressif, débutant plusieurs années avant l'apparition de la maladie et aboutissant à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, cellules sécrétrices de l'insuline. Dès la phase pré-clinique du diabète, des auto-anticorps dirigés contre plusieurs cibles antigéniques reconnues au sein des îlots de Langerhans sont détectables dans le sang permettant de mettre en évidence précocement la maladie : il s'agit essentiellement des anticorps anti-GAD 65, anti-îlots de Langerhans, anti-insuline et anti-tyrosine phosphatase (IA2).

De nombreuses études familiales ont montré la valeur prédictive des ICA dans les populations à risque augmenté de développer un diabète de type 1.

INDICATIONS DU DOSAGE

La principale indication de la recherche des auto-anticorps anti-diabète est le dépistage des états pré-diabétiques de type 1. 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 IV. Les patients qui constituent une population d'intérêt pour le dépistage sont :

■ les sujets à risque élevé de DT1 (apparentés au premier degré)

Marqueurs prédictifs du risque de développer un diabète de type 1.

La possibilité d'instaurer une thérapeutique précoce, dès la phase de pré-diabète, renforce l'intérêt de ces tests pour le dépistage précoce du diabète auto-immun ;

■ les patients présentant un état diabétique ou hyperglycémique fortement évocateur de diabète de type 1 (enfants, adolescents, adultes jeunes)

Pour confirmer l'origine auto-immune de la maladie ou bien, si les anticorps sont absents, orienter vers une autre cause de diabète (diabète MODY, diabète secondaire, diabète d'origine mitochondriale) ;

■ les sujets présentant une hyperglycémie n'orientant pas *a priori* vers un diabète de type 1

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) ;

– femmes présentant une hyperglycémie au cours de la grossesse : à risque de développer un diabète de type 1 ;

– sujets ayant une autre pathologie auto-immune (thyroïdite...) : chez ces patients, le risque de développer un diabète auto-immun est plus élevé que dans la population générale.

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 ?

METHODE DE DOSAGE

Immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain de groupe O ou de singe (seules les coupes de singes sont commercialisables).

UNITES

En immunofluorescence, les résultats sont exprimés en titre (la dilution de dépistage est 1/3) ou en unités JDF (*Juvenile Diabetes Foundation*) définies par rapport à un standard international.

INTERPRETATION

En France, la prévalence des ICA dans la population générale est comprise entre 1 et 2 %.

Au cours du diabète de type 1, la prévalence de ces anticorps est élevée, comprise entre 60 et 80 % au moment du diagnostic (*cf. tableau*). Ces anticorps sont détectables jusqu'à 5 ans avant l'apparition des symptômes cliniques, puis ils disparaissent quand tous les îlots sont détruits, soit 18 mois à 2 ans après le début de la maladie diabétique.

Chez les sujets apparentés au premier degré à un sujet diabétique de type 1, la prévalence des ICA est de 2 à 10 %. La valeur prédictive positive (risque de développer un diabète de type 1) des ICA dans la population générale est faible (2 à 6 %) ; elle est toutefois d'autant plus élevée que leur titre augmente et est inversement proportionnelle à l'âge du patient. Ainsi, Bonifacio *et al* en 1990, ont montré que tous les sujets de moins de 20 ans apparentés au premier degré à un diabétique, ayant des ICA à un titre supérieur à 80 unités JDF, avaient développé un diabète de type 1 sur une période de suivi de 7 ans. Toutefois, ce test présente un pourcentage élevé de faux positifs (tous les sujets à risque de diabète, ICA positifs, ne développent pas obligatoirement un diabète) et une sensibilité insuffisante (des sujets à risque initialement négatifs en ICA développent la maladie), justifiant la recherche conjointe d'autres marqueurs.

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.

Les Ac anti-îlots de Langerhans sont également parfois détectés au cours des polyendocrinopathies auto-immunes.

Sensibilité et valeur prédictive positive des marqueurs immunologiques pour le diabète (en pourcentage), d'après Verge et al. Diabetes 1996; 45(7):926-933.

	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 + IA2	52	86
Anti-insuline + IA2	54	100
1 anticorps	18	15
2 anticorps	28	44
3 anticorps	52	100

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Carel 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.

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