

AC ANTI-INSULINE

Les anticorps anti-insuline sont avec les anticorps anti-GAD, les anti-IA2 et les anti-îlots de Langerhans (ICA), des marqueurs immunologiques du diabète sucré (Ac anti-diabète). Parmi ceux-ci, les auto-anticorps anti-insuline sont les seuls anticorps dirigés contre un antigène spécifique des cellules. Environ 50 % de ces anticorps reconnaissent uniquement l'insuline humaine, les autres reconnaissent également les insulines porcine et bovine.

Les anticorps anti-insuline sont détectés avant tout traitement substitutif chez environ 30 % à 50 % des diabétiques de type 1 ; cette fréquence est significativement augmentée chez les enfants de moins de 10 ans, atteignant un taux de 70 %. Ces anticorps sont également retrouvés au bout de quelques semaines chez la plupart des patients traités par insuline.

Synonymes : *Insulin Auto Antibodies* ou IAA.

BIOPATHOLOGIE

La présence des Ac anti-insuline a été associée à l'haplotype HLA DR4. Le rôle direct de ces anticorps dans l'étiopathogénie du diabète de type 1 n'a pas été établi. Cependant, la présence d'auto-anticorps anti-diabète au stade de prédiabète (phase d'accumulation de cellules inflammatoires et de lymphocytes dans les îlots) et au cours du développement clinique de la maladie (phase de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans) suggère leur implication dans le développement de la maladie. De plus, il a été montré que la spécificité des auto-anticorps anti-diabète varie aux deux phases d'évolution de la maladie.

INDICATIONS DU DOSAGE

L'intérêt de la recherche des anticorps anti-insuline est de dépister les sujets à risque de développer un diabète insulino-dépendant, au sein d'une population sélectionnée par d'autres critères (antécédents familiaux ou critères métaboliques), l'enjeu étant de proposer un traitement préventif de la survenue de l'insulinodépendance.

- **Chez les sujets à risque élevé de DT1 (apparentés au premier degré) :** marqueurs prédictifs du risque de développer un diabète de type 1. Compte tenu de leur faible valeur prédictive positive, ces anticorps ne sont intéressants que s'ils sont associés aux autres auto-anticorps anti-diabète (ICA, anti-GAD et/ou anti-IA2), en particulier chez l'enfant.

- **Chez 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.
- **Chez 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 (en association aux autres auto-anticorps, cf. supra) 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.
- **Chez les sujets diabétiques de type 1 traités par insuline :** à des titres très élevés, les auto-anticorps anti-insuline peuvent être responsables d'une insulino-résistance.
- **En cas d'hypoglycémie :** pour dépister une forme rare d'hypoglycémie par auto-immunité anti-insuline due essentiellement à la prise de médicaments comportant un groupement sulphydryl. La présence d'IAA peut-être à l'origine d'un syndrome hypoglycémique lié au relargage dans le sang, par les complexes IAA-insuline, de quantités élevées d'insuline. Le diagnostic se fait sur la présence conjointe d'IAA généralement à taux élevé, d'une hypoglycémie, et d'une insulinémie libre inadaptée.

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 traité par insuline ?

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

METHODES DE DOSAGE

Il existe un test mesurant le taux de radioactivité liée aux anticorps anti-insuline (l'insuline radioiodée se fixe sur les anticorps présents dans l'échantillon ; la réponse est comparée à celle de calibrants (expression en unités

arbitraires U/ml). Des techniques Elisa ont aussi été proposées, mais détecteraient des Ac de moindre affinité.

Deux types d'anticorps sont mis en évidence :

- les anticorps anti-insuline induits lors d'un traitement par l'insuline humaine ou porcine,
- les auto-anticorps anti-insuline, présents au cours du pré-diabète, avant tout traitement par insuline.

Deux dosages peuvent être réalisés :

- le dosage des anticorps anti-insuline libres qui correspondent aux anticorps non complexés à l'insuline circulante ;
- le dosage des anticorps anti-insuline totaux qui correspondent aux anticorps anti-insuline libres plus ceux complexés à l'insuline sérique.

VALEURS DE REFERENCE

Ces auto-anticorps sont normalement indétectables dans le sang. Les seuils de positivité varient selon les laboratoires.

A titre indicatif, la liaison à l'insuline radiomarquée par les anticorps anti-insuline est, chez le sujet sain, inférieure à 5,5 % (moins de 0,4 U/ml). Pour une meilleure compréhension, les résultats rendus sont explicites : négatif, positif.

En Elisa, un résultat négatif peut correspondre à moins de 2,4 u/ml.

INTERPRETATION

La prévalence des anticorps anti-insuline dans la population générale est environ de 3 % pour les enfants et de 1 % à l'âge adulte.

Dans la population de sujets à risque, la présence d'anticorps anti-insuline n'a en soi que peu de valeur pour prédire l'évolution vers l'insulino dépendance. L'interprétation doit être faite avec celle des autres anticorps anti-pancréas.

Au cours du diabète de type 1, ils sont retrouvés chez 30 à 50 % des patients au moment du diagnostic, avant tout traitement. Cette fréquence est significativement augmentée chez les enfants de 0 à 4 ans (les anticorps anti-insuline seraient les premiers à apparaître). Ils sont alors le plus souvent de faible affinité et spécifiques de l'insuline humaine. Leur présence avant insulinothérapie (ou moins d'une semaine après la mise en route du traitement) est très évocatrice de l'origine auto-immune de la maladie.

Le taux de ces anticorps est inversement proportionnel à l'âge du patient et les taux élevés détectés chez de jeunes enfants pourraient indiquer une vitesse de destruction plus grande des cellules β des îlots de Langerhans.

La présence d'anticorps anti-insuline à taux élevé

(> 40 %) chez un patient diabétique de type 1 traité (il s'agit alors le plus souvent d'anticorps de forte affinité) aboutit à une insulino-résistance (syndrome d'insulino-résistance = syndrome métabolique ou X ou « pré-diabète de type 2 »). En effet, ces anticorps forment avec l'insuline des complexes immuns stables, qui réduisent la biodisponibilité de l'insuline exogène. En outre, ils perturbent les dosages d'insuline totale dans le sérum.

Dans un contexte d'hypoglycémie, la présence d'anticorps anti-insuline à taux élevé signe un syndrome d'hypoglycémie auto-immune.

Chez le nouveau-né de mère diabétique, les anticorps anti-insuline peuvent être faussement positifs en raison de l'interférence dans le sang de cordon d'un facteur liant l'insuline, disparaissant en quelques jours. Par ailleurs, les anticorps anti-pancréas de la mère (qui peuvent franchir la barrière hémato-placentaire) sont alors détectables chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois environ puis disparaissent.

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, 2e 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.