

# Ac anti-GAD

Des anticorps dirigés contre une protéine de 65 kDa ont été mis en évidence en 1982 chez 80 % des enfants diabétiques récemment diagnostiqués, par immunoprécipitation d'extraits pancréatiques (Baekkeskov). Cette prévalence est confirmée par la suite, montrant la présence de ces anticorps durant la phase asymptomatique, jusqu'à 8 ans avant la déclaration du diabète et pouvant persister après le diagnostic, à la différence des autres anticorps de cette pathologie. La même équipe identifie l'antigène cible en 1990 : il s'agit d'une enzyme, la glutamate-décarboxylase (GAD : *glutamic acid decarboxylase*), également impliquée comme antigène cible au cours d'un syndrome neurologique paraneoplasique rare, le *stiff-man syndrome* ou syndrome de l'homme raide (rigidité musculaire extrême, spasmes douloureux et crampes), fréquemment associé à la présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans (*islet cell antibodies* [ICA], 60 % des cas) et au diabète de type 1 (15–20 %).

## Autoantigènes et autoanticorps

Il existe deux isoformes de 65 kDa (GAD 65 ou GAD II) et 67 kDa (GAD 67 ou GAD I) de la GAD, codées par des gènes localisés respectivement sur les chromosomes 10 et 2. La GAD catalyse la synthèse de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) à partir de l'acide glutamique. L'isoforme de 65 kDa prédomine dans le système nerveux central et l'isoforme de 67 kDa dans le système nerveux périphérique. Chez l'homme, seule l'isoforme de 65 kDa est exprimée dans les cellules  $\beta$  du pancréas, ancrée dans la membrane de vésicules de type postsynaptique sous forme d'apo-enzyme qui n'acquiert son activité qu'après fixation d'un cofacteur, le pyridoxal 5-phosphate. Elle serait également exprimée, à un taux plus faible, par les cellules  $\alpha$  et  $\delta$ .

La GAD 65 est constituée de 585 acides aminés (AA) et la GAD 67 de 594 AA. Elles présentent 70 % d'homologie de structure, des séquences identiques étant situées au niveau des parties centrales et C-termi-

nales, tandis que les parties N-terminales diffèrent sensiblement.

Les anticorps présents au cours du diabète de type 1 et du *stiff-man syndrome* sont distincts. Les anticorps rencontrés au cours du diabète reconnaissent des épitopes conformationnels, localisés sur les régions 172-185 et 374-387 de la GAD 65, tandis que dans le *stiff-man syndrome*, les épitopes sont répétés, séquentiels et plus particulièrement localisés dans la partie NH<sub>2</sub>-terminale de la GAD 67. Certains de ces épitopes sont communs avec la GAD 65, d'où une réactivité avec les deux isoformes.

La nature conformationnelle des antigènes impose des méthodes de détection par immunoprécipitation en phase liquide de GAD recombinante radiomarquée. Les techniques ELISA manquent de sensibilité.


## Associations cliniques

Les anticorps anti-GAD représentent un marqueur précoce et très sensible (90 %) pour le diagnostic du diabète de type 1.

Par leur sensibilité, les anticorps anti-GAD sont la technique de choix pour le dépistage des sujets à risque (ils sont présents chez 66 à 89 % des apparentés de premier degré de sujets diabétiques), le plus souvent en association avec la recherche des ICA. Ils trouvent leur place, chez les sujets diagnostiqués à risque, comme marqueur prédictif d'évolution vers le diabète, d'autant plus que le sujet est jeune. Les anti-GAD sont utiles pour suivre les patients atteints de diabète non insulino-dépendant, considérés comme groupe à risque car ils peuvent évoluer vers une insulino-dépendance.

Au cours du *stiff-man syndrome*, les anti-GAD sont très élevés et reconnaissent la GAD 65 et la GAD 67. Chez ceux qui développent également un diabète, la recherche d'anti-IA-2 est généralement positive.

 *Ac anti-IA-2, Ac anti-îlots de Langerhans, Ac anti-insuline, Ac anti-neurones*

 Humbel RL, Gilson G.  
Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant I.  
*Immunoanal Biol Spéc* 1999 ; 14 : 159-165.