

ANTI-GAD SÉRIQUE (CODE 30068)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : Hôtel-Dieu du CHUM.

1.2 Date de demande d'examen : 28 septembre 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Détection de l'anticorps sérique anti-GAD (anti-Glutamic Acid Decarboxylase) par technique radio-immunologique (RIA) (code 30068).

2.2 Description brève de la technologie

Les anticorps anti-GAD sont dirigés contre la GAD¹ (décarboxylase de l'acide glutamique). La technique de détection des anti-GAD utilisée par le demandeur est la méthode radioimmunologique (RIA) de détection des protéines spécifiques basée sur le degré de compétitivité d'un antigène marqué par un radio-isotope et un antigène à doser par rapport à un anticorps spécifique. L'anticorps se lie à l'antigène marqué (GAD65 recombinant humain marqué à l'iode¹²⁵) en phase liquide. L'addition d'une suspension de protéine A permet de précipiter les complexes antigène-anticorps (GAD¹²⁵I-anti-GAD) formés et la radioactivité est mesurée. Cette analyse est complétée par des étapes de lavage, de centrifugation des complexes immuns précipités et d'élimination du surnageant et finalement, par la détection des anticorps spécifiques par compteur d'émission gamma. La radioactivité dans le précipité est proportionnelle à la concentration en auto-anticorps

¹ Il s'agit d'une enzyme de décarboxylation de l'acide glutamique en GABA (acide gamma aminobutyrique) présente à concentration élevée dans le cerveau et le pancréas. La GAD existe sous deux isoformes, 67 et 65 KD. Cette dernière est prédominante dans le pancréas.

anti-GAD de l'échantillon [Cisbio Bioassays, 2011; Walikonis et Lennon, 1998]. D'autres méthodes sont disponibles, comme l'utilisation de l'ELISA.

2.3 Société ou développeur : aucune information disponible.

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Le demandeur indique que la trousse utilisée est homologuée par Santé Canada sans toutefois donner de précisions.

La trousse d'essai Gad Antibody Ria Kit de la compagnie Kronus Market Development Associates Inc. est homologuée par Santé Canada; numéro d'homologation 76955.

FDA : KRONUS GADAb RIA Assay Kit : 510(k) Number : k051061.

2.7 Valeur pondérée : 8,89.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les patients diabétiques qui requièrent une confirmation du diagnostic de diabète de type 1, pour différencier les patients avec diabète de type 1 et de type 2. Autre indication clinique : les patients qui requièrent une confirmation du diagnostic du *stiff-man* syndrome².

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

Le diabète est causé par un désordre métabolique des carbohydrates qui se manifeste par une hyperglycémie. Il cause des complications à court terme (infection, acidocétose) et à long terme (p.ex. l'insuffisance rénale terminale due à l'atteinte vasculaire). Le diabète peut être : de type 1 (insulinodépendant), provoqué par une destruction auto-immune des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas; de type 2 ou non insulinodépendant de l'adulte causé par une résistance à l'insuline et par une sécrétion inadéquate d'insuline; ou gestationnel dû à une intolérance au glucose. Le diabète de type 1 est d'apparition rapide contrairement à celui du type 2, dont les complications peuvent apparaître plusieurs années avant le diagnostic clinique [Sacks, 2011; ASPC, 2011; Association canadienne du diabète, 2008]. Au début d'un diabète de type 1, la prévalence de l'anti-GAD est de 70 % à 80 % et persiste souvent après le diagnostic [Mueller *et al.*, 2010]. La présence d'anti-GAD sérique est spécifique au diabète de type 1 (spécificité de 100 %) avec une sensibilité de 75 % [Fielding *et al.*, 2007]. Des titres élevés d'anti-GAD ont été rapportés dans 70 % des cas de *stiff man syndrom*³ ou syndrome de l'homme raide, une maladie neurologique rare [Seissler et Scherbaum, 2006] qui affecte principalement les femmes. De nombreux

² *Stiff man syndrom* : association clinique d'une rigidité musculaire, de spasmes douloureux et de crampes.

patients atteints (30 %) présentent un diabète insulino-dépendant [Orphanet, 2007]. Au Canada, entre 90 % et 95 % des cas de diabète diagnostiqués sont de type 2 et entre 5 % et 10 % des cas sont de type 1 [ASPC, 2011].

3.3 Nombre de patients visés

Selon les prévisions du demandeur, en moyenne 50 tests par semaine et 2 500 tests par an sont prévus pour les trois prochaines années.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Endocrinologie, médecine interne et biochimie clinique.

3.5 Modalités d'administration du test

L'analyse est effectuée à partir d'un prélèvement sanguin.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : unique.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Le diagnostic du diabète repose sur les dosages et signes cliniques suivants : une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L; une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L + symptômes de diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée); glycémie deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L [Association canadienne du diabète, 2008].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Les anticorps anti-GAD demeurent détectables longtemps après un diagnostic de diabète de type 1 comparativement aux autres anticorps anti-îlots de Langerhans. Pour cette raison, le dosage de l'anti-GAD est privilégié pour la recherche d'un diabète latent auto-immun de l'adulte (LADA) chez des diabétiques de longue date (type 2) [Winter et Schatz, 2011].

4.4 Le coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : aucun.

5.1.2 Valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique

Tableau 1 Prévalence d'anti-GAD positifs selon le type de diabète

ÉTUDE	TYPES DE DIABÈTE	PRÉVALENCE
Lucchetta, 2010	Diabète de type 1	40 %
Katulanda, 2008	Type 1 (7 %) Type 2 (89,7 %) LADA (2,6 %)	5,4 %
	Diabète de type 1	29,6 %
Saiz, 2008	Diabète de type 1	18 %
Vigo, 2007	Diabète de type 2	7,3 %
Castleden, 2006	Diabète de type 2	7 %
Rodacki, 2004	Diabète de type 1	45,8 %*
		42,1 %†
		52 %‡
		40 %§

Abréviation : LADA : *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*.

Quatre sous-groupes de diabète de type 1 selon les différentes tranches de durée de la maladie :

* Groupe 1 : 1 à 5 ans.

† Groupe 2 : 6 à 10 ans.

‡ Groupe 3 : 11 à 15 ans.

§ Groupe 4 : > 15 ans.

Selon les études retenues, la prévalence d'anti-GAD positifs est plus importante dans les cas de diabète de type 1, confirmant ainsi l'origine auto-immune de ce type de diabète. Elle varie de 18 % à 40 % pour le diabète de type 1. Une revue narrative a présenté la prévalence d'anti-GAD pour un diabète de type 1 d'apparition récente rapportée par des études représentatives de dix pays différents variant de 52 % à 75 % [Winter *et al.*, 2002]. Selon la durée de la maladie, la prévalence demeure constante [Rodacki *et al.*, 2004]. Cette étude ne montre pas de corrélation entre les anti-GAD positifs et la durée du diabète de type 1 ($p=0,738$). Il n'y a pas non plus de différence des titres des anti-GAD observés pour chacun des quatre sous-groupes établis en fonction de la durée de la maladie : $11,95 \pm 11,8$; $12,85 \pm 12,07$; $10,57 \pm 8,35$, et $17,45 \pm 16,1$ U/ml respectivement ($p=0,686$). Cette observation vient contredire l'hypothèse que le diabète de type 1 d'apparition récente présente une prévalence d'anti-GAD plus importante comparativement au diabète de longue date.

Lucchetta et ses collaborateurs [2010] rapportent que 20 des 50 patients diabétiques de type 1 (40 %) étaient positifs pour l'anticorps anti-GAD. Ils observent également que la durée moyenne du diabète de type 1 est significativement plus courte pour les anti-GAD positifs en comparaison aux négatifs ($15,25 \pm 10,4$ versus $25,9 \pm 10,8$ ans; $p<0,001$).

Chez les diabétiques de type 2, la présence d'anti-GAD indique qu'une destruction auto-immune est en cours et que le diabète évolue probablement vers la forme latente du diabète de type 1 et donc, vers l'insulinodépendance. En effet, dans l'étude de Castleden et ses collaborateurs [2006], chez les patients diabétiques de type 2 et anti-GAD positifs, la probabilité de passer à l'insuline est de 62 % par rapport à 30 % chez les anti-GAD négatifs ($p < 0,001$), avec une progression plus rapide vers l'insuline : 13,8 ans versus 17 ans ($p < 0,001$). Katulanda et ses collègues [2008] rapportent que 5,4 % des patients diabétiques, dont la majorité est de type 2, ont un anti-GAD positif. L'anti-GAD était positif chez 19,5 % de patients qui ont besoin d'insuline versus 2,8 % qui n'en ont pas besoin (RC : 3,3; IC à 95 % de 1,6 à 6,8; $p=0,002$).

Vigo et ses collaborateurs [2007] ont suivi une cohorte de 10 275 personnes avec un diabète incertain au départ de l'étude durant une période de neuf ans. Leur objectif était d'analyser la valeur prédictive de l'anti-GAD dans le développement du diabète. Cette étude n'a pas trouvé d'association entre la présence d'anti-GAD (positifs) et le développement de diabète selon les résultats d'une analyse non ajustée (HR : 0,93; IC à 95 % de 0,59 à 1,48) ou ajustée selon l'âge, le sexe, l'ethnicité, les antécédents familiaux de diabète, la glycémie, l'IMC, l'utilisation de l'insuline, l'hypertension et le score d'inflammation (HR : 1,04; IC à 95 % de 0,55 à 1,96). À la fin du suivi de l'étude de Vigo, 59 % des patients anti-GAD positifs et 49 % de ceux anti-GAD négatifs ont reçu un diagnostic clinique de diabète. Parmi ces patients, 62 % des anti-GAD positifs et 9 % des anti-GAD négatifs sont passés à l'insuline. Les auteurs indiquent que le statut d'anti-GAD positif augmente de dix fois le risque de progression vers l'insuline (HR : 9,9; IC à 95 % de 3,4 à 28,5; $p < 0,001$).

En résumé, l'anticorps anti-GAD est un marqueur qui permet de confirmer un diabète de type 1 débutant, de confirmer l'évolution auto-immune du diabète de type 2 vers le type 1 et de reconnaître l'origine auto-immune du *stiff-man syndrome*. Il n'est pas utile pour prédire la survenue du diabète de type 1 dans une population à risque.

5.2 Validité clinique

TERMES	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)		x	
Valeur prédictive négative (VPN)		x	
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC		x	
Exactitude		x	

Quarante-six laboratoires ont participé à un programme de standardisation des anticorps au cours du diabète [Bingley *et al.*, 2003]. Les échantillons sanguins proviennent d'un groupe de 50 patients avec un diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué et sous insuline comparativement à un groupe témoin de donneurs de sang. Les échantillons de sang sont testés par plusieurs méthodes de dosage de l'anti-GAD.

Tableau 2 Performance clinique de l'anti-GAD [Bingley *et al.*, 2003]

ANTI-GAD	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ
Radioimmunoessai*	88 %	100 %
Radio-binding-essai	de 58 % à 88 %	de 80 % à 100 %
Immunofluorescence	60 %	96 %
ELISA	72 %	92 %

* Anti-GAD est dosé en association avec l'anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2)

5.3 Validité analytique (ou technique)

TERMES	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité	x		
Reproductibilité		x	
Sensibilité analytique		x	
Spécificité analytique		x	
Effet de matrice		x	
Concordance		x	
Corrélation	x		
Autres selon le type de test			

Anti-GAD par RIA [Rodacki *et al.*, 2004] :

- CV inter-essai : 3,5 %
- CV intra-essai : 3,1 %

Corrélation négative entre le statut d'anti-GAD et la décision de passer à l'insuline :

- r (Pearson) = -0,220; $p=0,006$ [Katulanda *et al.*, 2008]

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Utilisation de l'anti-GAD dans d'autres juridictions

Le dosage d'anti-GAD65 est utilisé en Alberta⁴ avec les indications suivantes :

- peut être utile lorsqu'il est difficile de distinguer le diabète de type 1 du diabète de type 2 ou lorsque la probabilité de progression du type 2 au type 1 est élevée;
- aide au diagnostic du *stiff-man syndrome* ou d'autres troubles neurologiques;
- est réalisé sur des patients diabétiques avec un peptide C <0,8 nmol/L ou est prescrit par un neurologue.

Recommandations du Group Health [2012] : *Type 1 Diabetes Treatment Guideline*

Les auto-anticorps anti-îlots⁵, dont les anti-GAD, sont recommandés pour le diagnostic de diabète :

- des jeunes patients (adolescents) pour distinguer le diabète de type 1 du diabète de type 2 à un stade précoce;
- des adultes qui ne sont pas en surpoids et qui ne répondent ni aux hypoglycémiantes oraux ni aux modifications de leurs modes de vie (régime alimentaire/exercices);
- de type 1 : ces anticorps doivent être testés en même temps.

⁴ Alberta Health Services. Anti-GAD65 (GAD65) [site Web]. Disponible à : <http://www4.albertahealthservices.ca/labservices/mmenu.asp?id=1210&tests=&details=true>.

⁵ Autoanticorps anti-cellules des îlots pancréatiques (ICA), autoanticorps anti-insuline, autoanticorps anti-glutamate décarboxylase (GAD).

Recommandations de l’American Diabetes Association and American Association for Clinical Chemistry [Sacks *et al.*, 2011]

La recherche d’auto-anticorps anti-îlots de Langerhans :

- est recommandée pour le dépistage des membres d’une famille non diabétiques qui souhaitent faire don d’une partie de leur pancréas pour une transplantation dans un contexte de diabète de type 1 à un stade avancé;
- n’est pas recommandée pour le diagnostic du diabète de type 1 ou du diabète de type 2, ni dans la population générale;
- peut être testée pour la classification du diabète de l’adulte, dans les études cliniques prospectives, dans les études cliniques qui visent l’analyse du risque génétique du diabète de type 1 chez les enfants en présence d’un HLA (*human leukocyte antigen*) typique à la naissance et pour identifier des mécanismes possibles d’échec au traitement du diabète de type 2 (Grade B).

Il est important que les auto-anticorps anti-îlots soient mesurés dans un laboratoire accrédité avec un programme de contrôle de qualité établi et qui participe à un programme de vérification des compétences (recommandations de bonnes pratiques).

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L’INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L’ANALYSE

- 6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines** : n’a pas été analysé.
- 6.2 Conséquences économiques d’une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois** : n’ont pas été analysées.
- 6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)** : n’ont pas été analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Anti-GAD sérique (code 30068)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☒ Avis de recommandation de maintien pour les indications décrites dans la demande
- ☐ Avis de refus de maintien
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. Ottawa, ON : ASPC; 2011. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf>.
- Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2008;32(Suppl 1):S1-S225.
- Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: First assay proficiency evaluation. Diabetes 2003;52(5):1128-36.
- Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, Williams AJ, Sampson M, Walker M, et al. GAD antibodies in probands and their relatives in a cohort clinically selected for Type 2 diabetes. Diabet Med 2006;23(8):834-8.
- Cisbio Bioassays. Trousse GAD-AB (Février 2011- Modèle 13). Cisbio Bioassays; 2011. Disponible à : <http://www.ria-cis.com/sites/default/files/ressources/01-FR-GADAB-Mod13.pdf>.
- Fielding AM, Brophy S, Davies H, Williams R. Latent autoimmune diabetes in adults: Increased awareness will aid diagnosis. Ann Clin Biochem 2007;44(Pt 4):321-3.
- Group Health. Type 1 diabetes treatment guideline. Seattle, WA : Group Health Cooperative; 2012. Disponible à : <https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/diabetes1.pdf>.
- Katulanda P, Shine B, Katulanda GW, Silva A, Asfir EL, Sheriff R, et al. Diabetes mellitus among young adults in Sri Lanka—Role of GAD antibodies in classification and treatment: The Sri Lanka Young Diabetes study. Diabetologia 2008;51(8):1368-74.
- Lucchetta M, Rudilosso S, Costa S, Bruttomesso D, Ruggero S, Toffanin E, et al. Anti-ganglioside autoantibodies in type 1 diabetes. Muscle Nerve 2010;41(1):50-3.
- Mueller PW, Achenbach P, Lampasona V, Schlosser M, Williams AJK. Type 1 diabetes autoantibodies: Prediction and diagnosis of autoimmune diabetes. Clin Lab News 2010;36(10):8-10.
- Orphanet. Syndrome de l'homme raide [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2007. Disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3198.0&Lng=FR.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Albernaz MS, Bencke-Gonçalves MR, Milech A, Oliveira JE. Relationship between the prevalence of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies and duration of type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients. Braz J Med Biol Res 2004;37(11):1645-50.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34(6):e61-99.

- Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131(Pt 10):2553-63.
- Seissler J et Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(2):133-7.
- Vigo A, Duncan BB, Schmidt MI, Couper D, Heiss G, Pankow JS, Ballantyne CM. Glutamic acid decarboxylase antibodies are indicators of the course, but not of the onset, of diabetes in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(7):933-41.
- Walikonis JE et Lennon VA. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998;73(12):1161-6.
- Winter WE et Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem* 2011;57(2):168-75.
- Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. *Clin Diabetes* 2002;20(4):183-91.