

AC ANTI-IA2 ou ANTI-TYROSINE PHOSPHATASE

DEFINITION

Les anticorps (Ac) anti-IA2 sont des auto-anticorps dirigés contre l'antigène IA2 (*Insulinoma-Associated protein 2*) apparenté à la famille des tyrosines-protéines-kinases, identifié par criblage d'une banque d'expression de cDNA de cellules d'îlots de Langerhans, à l'aide de sérums de patients diabétiques ou de sujets à risque. L'antigène ICA (*Islet Cell Antigen*) 512 en représente le domaine intracellulaire.

Il existe deux protéines tyrosine phosphatase IA2 (IA2 et IA2-β ou phogrine) codées par des gènes différents, mais toutes deux exprimées dans les granules sécrétoires transmembranaires au niveau des cellules β des îlots de Langerhans, de certaines cellules du système nerveux central ou d'autres types cellulaires. Elles sont la cible d'anticorps conformationnels impliqués dans le diabète de type 1. Les anticorps anti-IA2 reconnaissent la partie intracellulaire de l'IA2, seule impliquée dans la réaction auto-immune.

Les anticorps anti-IA2, avec les anticorps anti-GAD, anti-insuline et anti-îlots de Langerhans, sont des marqueurs immunologiques du diabète auto-immun.

Synonymes : anticorps anti-tyrosine phosphatase, anti *Insulinoma Associated protein 2* (anti-IA2), anti-*Islet Cell Antigen 512* (ICA 512).

BIOPATHOLOGIE

Le diabète de type 1 (antérieurement 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. Ces anticorps isolément n'ont pas une spécificité et une sensibilité suffisantes pour détecter 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.

Il a été montré une réactivité des lymphocytes T périphériques de sujets diabétiques ou hyperglycémiques vis-à-vis du fragment C-terminal intracellulaire de la protéine IA2.

De nombreuses études familiales ont montré la valeur prédictive des Ac anti-IA2 dans les populations à risque 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. Compte tenu de leur valeur prédictive positive élevée, ces anticorps sont demandés en première intention, avec les anti-GAD, avant les ICA chez l'adulte et les Ac anti-insuline chez l'enfant ;

■ 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 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 ?

METHODES DE DOSAGE

Radio-immunologique ou immunoenzymatique.

VALEURS DE REFERENCE

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

INTERPRETATION

En France, la prévalence des Ac anti-IA2 dans la population générale est estimée entre 0,5 et 5 % selon les études.

Au cours du diabète de type 1, la prévalence de ces anticorps est d'environ 50 % au moment du diagnostic.

La prévalence des Ac anti-IA2 est comprise entre 20 et 70 % chez les sujets apparentés du premier degré à un diabétique de type 1, ayant des ICA positifs. Le risque de développer un diabète dans les 5 à 7 ans serait voisin de 80 % chez les sujets ayant un taux élevé de ces anticorps lors de la première détermination. Dans les populations à risque, la détection conjointe d'anticorps anti-GAD et/ou d'anti-ICA leur confère une valeur prédictive positive comprise entre 70 et 100 % de développer un diabète de type 1 dans les 5 ans (*cf. tableau*).

Au cours du diabète gestationnel, au moins un 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.

Il a été montré une association étroite entre les anti-IA2 et HLA-DR4, haplotype associé à une prédisposition au diabète de type 1, suggérant que les anticorps anti-IA2 sont plus spécifiques de la destruction de la cellule β que les Ac anti-GAD. Leur présence serait associée à une agressivité et une rapidité d'évolution plus grandes de la maladie.

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.